



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P950251 A2

HR P950251 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: C 07 D 401/06
C 07 D 403/06
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06
C 07 D 487/04
A 61 K 31/445
C 07 C 259/06

(21) Broj prijave: P950251
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 25.04.1995.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1997.

(31) Broj prve prijave: 9408183.3 (32) Datum podnošenja prve prijave: 25.04.1994. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: GB

(71) Podnositelj prijave:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4002 Basel, CH
Michael John Broadhurst, Ivy Cottage, High Street, Barley, Royston,
Hertfordshire SG8 8HT, GB

(72) Izumitelji:

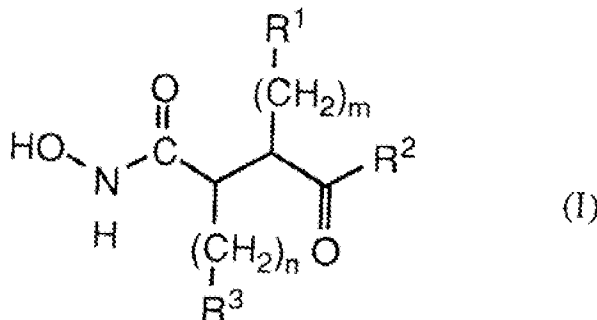
Paul Anthony Brown, 13 Highburry Road, Hitchin, Hertfordshire, GB
William Henry Johnson, 87 West Hill, Hitchin, Hertfordshire, GB

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI HIDROKSAMSKE KISELINE S TRICIKLIČNIM SUPSTITUENTOM**

(57) Sažetak: Izum prikazuje derivate hidroksamske kiseline opće formule

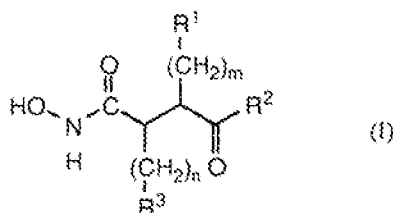


u kojoj R¹ predstavlja ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil; R² predstavlja zasićeni petero- do osmeročlani ili premošteni heterociklični prsten koji je vezan preko N atoma i koji, u slučaju da je prsten monociklički, može sadržavati NR⁴, O, S, ili SO₂ kao članove prstena i/ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, okso, ketaliziranom okso, amino, mono(nižom alkil), amino, di(nižom alkil) amino, karboksi, nižom alkoksikarbonil, hidroksimetil, nižom alkoksimetil, karbamoil, mono(nižom alkil)-karboamoil, di(nižom alkil)karbamoil ili hidroksiamino skupinom; R³ predstavlja petero- ili šesteročlani heterociklični prsten koji (a) je spojen preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S, SO ili SO₂ kao dodatne članove prstena, (c) je supstituiran s okso na jednom ili oba C atoma koja su u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan, te (d) može biti fuzioniran s benzenom ili može biti supstituiran na jednim ili više C atomom nižom alkilnom ili okso skupinom i/ili na dodatnom N atomu (atiomina) nižom alkilnom ili arilnom skupinom; R⁴ predstavlja vodik, niži alkil, aril, aralkil ili zaštitnu skupinu; mjeste 1 ili 2, te njeste od 1-4; i njihove farmaceutski prihvatljive soli koje su inhibitori kolagenaze korisni u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što je reumatoidni artritis i osteoartritis, ili za tretman invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze. Oni se mogu pripremiti hidroksamidranjem odgovarajuće nove karboksilne kiseline ili uklanjanjem zaštitne skupine iz novogbenziloksikarbamoilnog spoja.

HR P950251 A2

Predstavljeni izum odnosi se na derivate hidroksamske kiseline.

Derivati hidroksamske kiseline prikazani u predstavljenom izumu su spojevi opće formule:



u kojoj

R¹ predstavlja ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil,

R² predstavlja zasićeni petero- do osmeročlani monociklični ili premošteni heterociklični prsten koji je vezan preko N atoma i koji, u slučaju daje prsten monociklični, može sadržavati NR⁴, O, S, ili SO₂ kao članove prstena i/ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, okso, ketaliziranom okso, amino, mono(nižom alkil)amino, di(nižom alkil)amino, karboksi, nižom alkoksikarbonil, hidroksimetil, nižom alkoksimetil, karbamoil, mono(nižom alkil)-karboamoil, di(nižom alkil)karbamoil ili hidroksiamino skupinom,

R³ predstavlja petero- ili šesleročlani heterociklični prsten koji (a) je spojen preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S, SO ili SO₂ kao dodatne članove prstena, (c) je supstituiran s okso na jednom ili oba C atoma koja su u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan, te (d) može biti fuzioniran s benzenom ili može biti supstituiran sa jednim ili više C atomom nižom alkilnom ili oksoskupinom i/ili na dodatnom N atomu (atominu) nižom alkilnom ili arilnom skupinom,

R⁴ predstavlja vodik, niži alkil, aril, aralkil ili zaštitnu skupinu,

m jeste 1 ili 2, te

n jeste od 1-4,

i njihove farmaceutuski prihvatljive soli.

Spojevi formule I imaju vrijedna farmakološka svojstva. Osobito, oni su inhibitori kolagenaze i mogu se koristiti u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što je reumatoidni artritis i osteoartritis, ili za tretman invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

Predmet predstavljenog izuma su spojevi formule I i njihove farmaceutuski prihvatljive soli *per se* i u upotrebi kao terapijski aktivne tvari, proces pripreme navedenih spojeva i soli, međuprodukti korisni u spomenutim procesima, lijekovi koje sadrže spomenute spojeve i soli i priprava tih lijekova, te upotreba spomenutih spojeva i soli u kontroli ili prevenciji bolesti ili za poboljšavanje općeg zdravstvenog statusa, posebno u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiji invazivnih tumora ili ateroskleroze, ili za pripravu lijekova za kontrolu ili prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za liječenje invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

U ovoj specifikaciji termin "niži alkil" sam ili u kombinaciji, odnosi se na ravne ili razgranate alkilne skupine koje sadrže najviše šest, kao što su metil, etil, n-propil, izopropil, n-butyl, sec-butyl, izobutyl, tert-butyl, n-pentil, n-heksil i slično. Termin "niži alkoksi" sam ili u kombinaciji, odnosi se na ravne ili razgranate alkoksilne skupine koji sadrže najviše šest, kao što su metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-buloksi, tert-butoksi i slično. Termin "aril" označuje fenil koji može biti supstituiran, primjerice nižim alkilom, nižim alkoksi i/ili halogenom, npr. fluorom, klorom, bromom ili jodom. Termin "aralkil" označuje nižu alkilnu skupinu kao što je prethodno definirana na kojoj je jedan ili više vodikovih atoma zamijenjeno arilnom skupinom koja je gore definirana, kao što je benzil i slično. Ketalizirana okso skupina može biti primjerice etilendioksi.

Zaštitna skupina označena kao R⁴ može biti bilo koja uobičajena zaštitna skupina, npr. ona poznata u peptidnoj kemiji kao što je benziloksikarbonil, tert-butoksikarbonil, acetyl i slično.

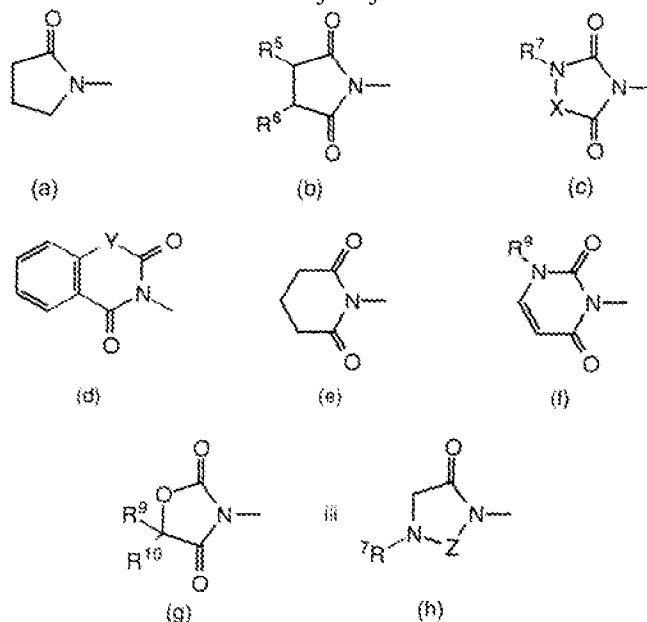
Primjeri monocikličnih N-heterocikličnih prstena označenih kao R² su: 1-pirolidinil, piperidino, 1-piperazinil, 4-aril-1-piperazinil, heksahidro-1-piridazinil, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1-oksidi, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1,1-diosidi, tiazolidin-3-il, heksahidroazepino i oktahidroazocino koji može biti supstituiran na prethodno naznačen način, primjerice 2-(metilkarbamoil)-1-pirolidinilom, 2-(hidroksimetil)-1-pirolidinilom, 4-hidroksi pipen dinom, 2-(metilkarbamoil)piperidinom, 4-hidroksiiminopiperidinom,

4-metoksipiperidinom, 4-metil-1-piperazinilom, 4-fenil-1-piperazinilom, 1,4-dioksa-8-azaspito[4.5]dekan-8-ilom, heksa hidro-3-(metilkarbamoil)-2-piridazinilom, heksahidro-1-(benziloksikarbonil)-2-piridazinilom, 5,5-dimetil-4-metilkarbamoil-tiazolidin-3-ilom i 5,5-dimetil-4-propilkarbamoil-tiazolidin-3-ilom.

5

Primjeri premoštenih N-heterocikličnih prstena označenih kao R^2 su: 5-azabicyklo-[2.1.1]heksan, 3-azabicyklo [3.1.1]heptan, 7-azabicyklo[2.2.]heptan, 3-azabicyklo[3.2.1]-oktan, 2-azabicyklo[3.2.2]nonan i 3-azabicyklo[3.2.2]nonan.

Primjeri N-heterocikličnih prstenova označenih kao R^3 imaju slijedeće formule:



10

u kojoj

R^5 i R^6 svaki predstavlja vodik ili zajedno predstavljaju dodatnu vezu ili ostatak fuzioniraniog benzenskog prstena,

R^7 predstavlja vodik, niži alkil ili aril, te

15 X predstavlja $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{niži alkil})-$, $-\text{C}(\text{niži alkil})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{niži alkil})-$ ili $-\text{O}-$, ili kada R^7 predstavlja niži alkil, a X predstavlja $-\text{N}(\text{niži alkil})-$, tada niža alkilna skupina može biti vezana tako da tvori petero- šestero- ili sedmeročlani prsten,

R^8 predstavlja vodik, niži alkil ili aril,

R^9 i R^{10} svaki predstavlja vodik ili niži alkil,

20 Y predstavlja $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ ili $-\text{N}(\text{niži alkil})-$, te

Z predstavlja S, SO ili SO_2 .

Primjeri takvih prstenova su 2-okso-1-pirolidinil, 2,5-dioksa-1-pirolidino, flanimido, 1,2-dimetil-3,5-dioksa-1,2,4-triazolidin-4-il, 3-metil-2,5-dioksa-1-imidazolidinil, 3,4,4-trimetil-2,5-dioksa-1-imidazolidinil, 2-metil-3,5-dioksa-1,2,4-oksadiakso-4-il, 3-metil-2,4,5-trioksa-1-imidazolidinil, 2,5-dioksa-3-fenil-1-imidazolidinil i 2,6-dioksopiperidino, 5,5-dimetil-2,4-dioksa-3-fenil-1-imidazolidinil, 2,6-dioksopiperidino, 5,5-dimetil-2,4-di-okso-3-oksazolidinil, te heksahidro-1,3-dioksopirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-2-il.

25

Jedna skupina preferiranih spojeva formule I sadrži one kod kojih R^2 predstavlja:

30

1-pirolidinil, piperidino, 4-aril-1-piperazinil, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1,1-dioksid, tiazolidin-3-il, heksahidroazepino ili okta-hidroazocino koji mogu biti supstituirani na jednom ili više C atoma s hidroksi, nizom alkil, nižom alkoksi, ketaliziranom okso ili s mono(nižom alkil)-karbamoil, posebice s piperidino koji može biti supstituiran s hidroksi, posebice 4-hidroksipiperidino, ili 3-azabicyklo[3.2.2]nonanom.

35

Također su preferirani spojevi formule I u kojima R^3 predstavlja skupinu formula (b), (c), posebice onu u kojoj R^7 predstavlja niži alkil, a X predstavlja $-\text{C}(\text{niži alkil})_2-$, a osobito 3,4,4-trimetil-2,5-dioksol-imidazolidinil, ili (h).

Preferirano i N i m jesu 1.

40

Najpreferiraniji spojevi formule I jesu:

1-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil] propionil] piperidin,
 1-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-pipendinol,
 5 3-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-aza biciklo[3.2.2]nonan,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil] propionil] piperidin,
 10 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol,
 3-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-(diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-aza biciklo[3.2.2]nonan,
 1-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol,
 15 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-aza biciklo[3.2.2]nonan, te
 1-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil) etil]propionil] piperidin.

20 Ostali preferirani spojevi prethodno prikazane formule I jesu:

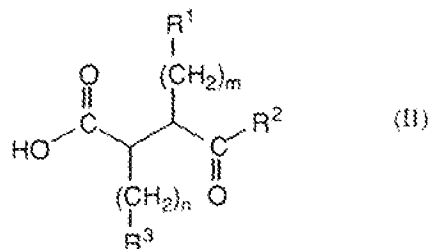
1-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil] propionil] piperidin,
 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil] tetrahidro-1,4-tiazin,
 25 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioksid,
 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil) etil]propionil] tetrahidro-1,4-tiazin,
 30 4-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin,
 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidinkarboksamid,
 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolin,
 35 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidinkarboksamid,
 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-fenilpiperazin,
 40 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]pirolidin,
 8-(3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoksipiperidin,
 45 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]oktahidroazocin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(5,5-dimetil-2,4-diokso-3-oksazolidinil)etil]propionil]piperidin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]heksahidroazepin,
 50 1-[3-ciklobutil-2(R)-2-(heksahidro-1,3-dioksopirazolo[1,2-a][1.2.4]triazol-2-il-1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)etil]propionil]piperidin, te
 1-[3-ciklobutil-2(R)-1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]propionil]-piperidin.

55 Spojevi formule I tvore farmaceutski prihvatljive soli s bazama kao što su hidroksidi alkalijskih metala (npr. natrij-hidroksid i kalij-hidroksid), hidroksidi zemnoalkalijskih metala (npr. kalcij-hidroksid i magnezij-hidroksid) amonij-hidroksid i slično. Spojevi formule I koji su baze tvore farmaceutski prihvatljive soli s kiselinama. Takve soli koje dolaze u razmatranje su ne samo soli anorganskih kiselina kao što je halovodična kiselina (npr. klorovodična i bromovodična kiselina), sumporna kiselina, dušična kiselina, fosforna kiselina itd., nego i soli organskih kiselina kao što su octena kiselina, vinska.kiselina jantarna kiselina, fumarna kiselina, maleinska kiselina jabučna kiselina, salicilna kiselina, limunska kiselina, metansulfonska kiselina, p-toluensulfonska kiselina itd.

Spojevi formule I sadrže najmanje dva asimetrična ugljikova atoma i u skladu s tim mogu postojati kao optički aktivni enantioimeri, kao i diastereomeri i racemati. Namjera predstavljenog izuma je obuhvatiti sve te oblike.

Prema predstavljenom izumu, spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli pripravlja se na slijedeći način:

(a) reakcijom kiseline opće formule:

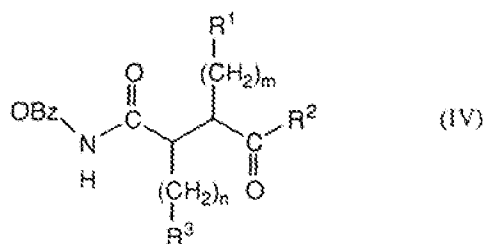


gdje R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju prethodno dana značenja sa spojem opće formule



gdje Z predstavlja vodik, tri(niži alkil)silil ili difenil(niži alkil)silil, te gdjeje potrebno otcijepjenje difenil(niže alkil)silil skupine prisutne u reakcijskom produktu, ili

(b) katalitičkim hidriranjem spoja opće formule:



gdje R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju prethodno dana značenja, a Bz, predstavlja benzil, te, po potrebi, prevođenje dobivenog spoja formule I u farmaceutski prihvatljivu sol.

Reakcija kiseline formule II sa spojem formule III u skladu s cjelinom (a) može se izvesti na poznati način, primjerice u inertnom organskom otapalu kao što je dimetilformamid i slično koristeći hidroksibenzotriazol u prisutnosti sredstva za kondenzaciju kao štoje 1-etil-3-(3-dimetilaminopropionil)karbodiimid hidroklorid pri od oko 0°C do sobne temperature. Preferirani spojevi formule III su oni kod kojih Z predstavlja vodik, tert-butil-dimetilsilil ili tert-butildifenilsilil. Kada se koristi spoj formule III u kojem Z predstavlja diaril(niži alkil)silil, ta skupina ostaje u produktu reakcije i mora se naknadno otcijepiti na poznati način, primjerice fluorid ionima.

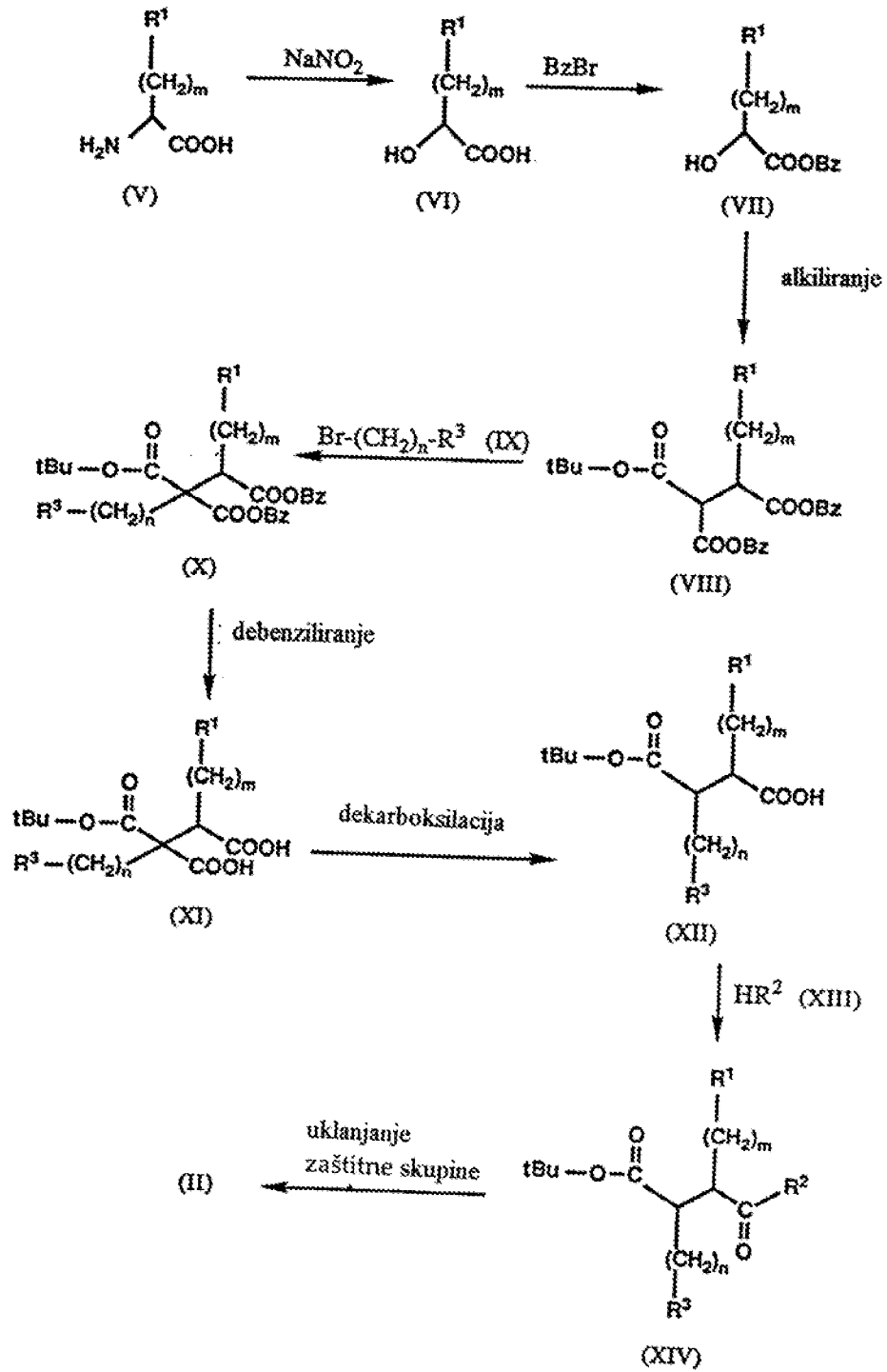
Katalitičko hidriranje spoja formule IV u skladu s cjelinom (b) može se izvesti na način poznat *per se*, primjerice u inertnom organskom otapalu koristeći vodik u prisutnosti plemenitog metala kao katalizatora. Pogodna inertna organska otapala su primjerice niži alkanoli kao što je metanol, etanol itd. Glede katalizatora, on može biti primjerice platina, paladij ili rodij koji može biti na pogodnom nosaču. Paladij na ugljenu je preferirani katalizator. Temperatura i tlak nisu odlučujući, mada se zbog pogodnosti katalitičko hidriranje preferirano izvodi pri sobnoj temperaturi i pri atmosferskom tlaku.

Spojevi formule I mogu se prevesti u farmaceutski prihvatljive soli reakcijom s bazama, a bazični spojevi formule I mogu se prevesti u farmaceutski prihvatljive soli djelovanje s kiselinama. Takve pretvorbe mogu se izvesti na konvencionalan način.

Kiseline formule II pripravljene u novim postupcima, koje se koriste kao ishodni spojevi, također su predmeti ovog izuma.

Kiseline formule II mogu se pripremiti na način kako je ilustrirano u slijedećoj Reakcijskoj shemi u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju prethodno dana značenja, Bz predstavlja benzil, a tBu predstavlja tert-butil.

Reakcijska shema



Imajući na umu prethodnu Reakcijsku shemu, njegovi pojedini koraci se mogu izvesti prema metodama poznatim *per se*. Tako se u prvom stupnju aminokiselina formule V, koja se može dobiti prema postupku opisanom od Chenault H. K., Dahmer J, i Whitesides G. M., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364, može prevesti djelovanjem s natrij-nitritom u prisutnosti koncentrirane sumporne kiseline u hidroksi-kiselinu formule VI, koja je zatim reagira s benzil-bromidom u prisutnosti organske baze, npr. trialkilamina kao što je trietilamin, dajući odgovarajući benzilni ester formule VII. Taj je zatim aktiviran, npr. reakcijom s anhidridom trifluormetansulfonske kiseline, te je djelovano s tert-butil malonatom u prisutnosti jake baze, npr. hidrida alkalijskog metala kao što je natrij-hidrid, pri čemu je dobiven spoj formule VIII. Djelovanjem s jakom bazom, npr. hidridom alkalijskog metala, te reakcijom spoja formule IX, dobiva se dibenzil-tert-butil-butandikarboksilat (formule X koji je zatim debenziliran katalitičkim hidriranjem, npr. u prisutnosti paladijskog katalizatora, kao što je paladij na ugljenu, pri čemu je dobiven tert-butil dihidrogenbutandikarboksilat formule XI. Dekarboksilacijom tog spoja, npr. zagrijavanjem u toluenu uz trietilamin, što se može izvesti *in situ*, dobiva se tert-butil hidrogen-sukcinat formule XII koji je kondenziran s cikličnim aminom formule XIII, npr. prema metodi s kiselinskim klondom koristeći 1-hidroksibenzotriazol u prisutnosti sredstva za kondenzaciju kao što je 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid, pri čemu nastaje spoj formule XVI kojem je uklonjena zaštitna skupina (npr. djelovanjem s trifluorocetenom kiselinom), te je dobivena kiselina formule II.

Spojevi formule IV koji su korišteni kao ishodni spojevi u cijelini (b) su novi i čine daljnji sadržaj predstavljenog izuma.

Spojevi formule IV se mogu pripremiti, primjerice reakcijom kiseline formule II s O-benzilhidroksilaminom. Ta reakcija se može izvesti na poznati način, primjerice u inertnom organskom otapalu kao što je diklormetan ili dimetilformamid korištenjem 1-hidroksibenzotriazola u prisutnosti sredstva za kondenzaciju kao što je 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid.

Ostali spojevi korišteni kao međuprodukti ili reaktantili u pripravi spojeva formule I su poznati spojevi ili su analozi poznatih spojeva i mogu se pripremiti na sličan način kao poznati spojevi.

Kao što je ranije spomenuto, spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli su inhibitori kolagenaze. Inhibitorna aktivnost predloženih spojeva formule I i njihovih soli na kolagenazu može se *in vitro* pokazati upotrebom kolagenaze dobivene iz kulture humanih fibroblasta iz sinovialne tekućine prema Dayer J-M et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (1976), 73 945, nakon aktiviranja prokolagenaze u odgovarajućem mediju obradom s tripsinom. Aktivnost kolagenaze mjerena je upotrebom supstrata ¹⁴C-acetiliranog kolagena tipa I iz tetive repa štakora, primjenom metode mikrotiracijskih jažica prema Johnson-Wint, B, Anal. Biochem. (1980), 104, 175. IC₅₀ je ona koncentracija spoja ili njegove soli iz predstavljenog izuma u enzimskoj reakciji koja reducira cijepanje supstrata i solubilizaciju na 50% u odnosu na onu postignutu samim enzimom.

Rezultati dobiveni prethodnim testom s predstavnicima spojeva i soli u ovom izumu prikazani su u slijedećoj Tablici I:

Tablica I

Produkt iz Primjera br.	IC ₅₀ (nM)
2	18.0
4	7.0
5	2.5
7	6.5
9	8.5
16	4.1
17	2.35
23	34.0

Spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli mogu se koristiti kao lijekovi, primjerice u obliku farmaceutskih pripravaka. Farmaceutski pripravci mogu se davati oralno, npr. tablete, film tablete, dražeje, tvrde i meke želatinske kapsule, otopine, emulzije ili suspenzije. Međutim, mogu se davati također rektalno, npr. u obliku supozitorija ili parenetalno, npr. u obliku injekcijskih otopina.

Za proizvodnju farmaceutskih pripravaka spojeva formule I i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli mogu se koristiti terapijski indiferentna, organska ili anorganska pomoćna sredstva.

Laktoza, kukuruzni škrob ili njihovi derivati, talk, stearinska kiselina ili njene soli su primjerice takva pomoćna sredstva koja se mogu koristiti za tablete, film tablete, dražeje, tvrde i meke želatinske kapsule. Odgovarajuća pomoćna sredstva za meke želatinske kapsule su primjerice ulja, voskovi, masti, polučvrsti i tekući polioli i slično.

- 5 Općenito za meke želatinske kapsule nisu potrebna pomoćna sredstva, već ovisno o prirodi aktivne tvari. Pogodna pomoćna sredstva za pripravu otopina i sirupa su primjerice voda, polioli, saharoza, inveni šećer, glukoza i sl. Pogodna pomoćna sredstva za pripravu injekcijskih otopina su primjerice voda, alkoholi, polioli, glicerol, biljna ulja i sl. Prirodna i očvrstnuta ulja, voskovi, masti, polutekući polioli i sl. odgovarajuća su pomoćna sredstva za pripravu supozitorija.
- 10 Farmaceutski pripravci također mogu sadržavati konzervanse, stabilizatore, klizna sredstva, emulgalore, sladila, boje, arome, soli za podešavanje osmotskog tlaka, pufere, sredstva za oblaganje ili antioksidanse.

- 15 Lijekovi koji sadrže spojeve formule I ili njihove farmaceutski prihvatljive soli i terapijski prihvatljiva pomoćna sredstva kao i postupci pripreme tih lijekova također su predmet predstavljenog izuma. Postupci pripreme sadrže miješanje spojeva formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli s terapijski inertnim pomoćnim sredstvima, te oblikovanje smjese u galenski oblik pogodan za davanje.

- 20 Kao što je već spomenuto, spojevi formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli mogu se koristiti za kontrolu i prevenciju bolesti, posebno u kontroli i prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiji invazivnih tumora, arteroskleroze ili multiple skleroze. Doza može varirati unutar širokog raspona i trebat će se, naravno, prilagoditi individualnom zahtjevu u svakom pojedinom slučaju. Općenito, u slučaju davanja odraslim osobama dnevna doza je od oko 5 mg do oko 30 mg, preferirano od oko 10 mg do oko 15 mg, mada se gornja granica može povećati kada se nađe potrebno. Dnevna doza može se davati kao jedna doza ili može biti podijeljena.

- 25 Primjeri koji slijede detaljnije ilustriraju predstavljeni izum. U ovim primjerima su sve temperature dane u stupnjevima Celsiusa.

Primjer 1

- 30 Otopina 0.575 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioksio-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropilpropionil]piperidina(diastereomer 1) u 10 mL etanola je hidrirana u prisutosti 0.4 g 5% paladija na ugljenu tijekom 6 sati. Kalalizador je uklonjen filtracijom i otopina je uparena. Ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silika gelu koristeći diklormetan/metanol (96:4) za eluiranje, pri čemu je dobiveno 0.37 g 1-[3-ciklopropil-2(R)-[1 (R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioksio-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidina (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

- 35 NMR(MeOD): 3.78-3.64 (m, 3H), 3.62 (dd, 1H, J= 15, 8), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.39(dd, 1H, J=15, 5), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.74-1.46 (m, 7H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20-1.13 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 1H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.06- -0.05 (m, 2H), MS: 409 (M+H)⁺

- 40 Ishodni spoj pripremljen je na slijedeći način:

- (i) Otopina 4.9 g 2(R)-amino-3-ciklopropilpropioninske kiseline (pripremljena na način kao što je opisano od Chenault H. K., Dahmer J, i Whitesides G. M., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364) u 50 mL vode koja sadrži 4.05 mL koncentrirane sumporne kiseline je zagrijavana pri 45°C. Dokapavana je otopina 10.5 g natrij-nitrita u 20 mL vode kroz 30 minuta. Otopina je miješana 4 h pri 45°C, te je ohlađena do sobne temperature. Otopina je ekstrahirana s tri obroka od 50 mL etil-acetata. Spojeni ekstrakti su prani vodom i sušeni iznad magnezij-sulfata. Otapalo je upareno i zaostaje 3.95 g žutog ulja koje sadrži 3-ciklopropil-2(R)-hidroksipropioninsku kiselinu, koja je bila korištena u slijedećem stupnju bez daljnjeg čišćenja. R_f [diklormetan/metanol (9: 1)]=0.65.

- 50 (ii) Otopini 3.95 g produkta iz (i) u 50 mL etil-acetata je dodano 5.32 mL trietilamina i 3.8 mL benzil-bromida. Smjesa je miješana i zagrijavana pod refluksom 3 sata, te je ostavljena preko noći da se ohladi do sobne temperature. Suspenzija je prana 2 M solnom kiselinom, vodom, te zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno. Ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silika gelu koristeći heksan/etil-acetat (2:1) za eluiranje, pri čemu je dobiveno 3.36 g benzil 3-ciklopropil-2(R)-hidroksipropionata u obliku žutog ulja. NMR (CDCl₃): 7.39-7.28 (m, 5H), 5.19 (d, 1H, J=14), 5.15 (d, 1H, J=14), 4.31-4.24 (m, 1H), 2.81 (širok d, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 0.87-9.74 (m, 1H), 0.45-0.34 (m, 2H), 0.08-0.07(m,2H).

- 60 (iii) Otopina 3.36 g produkta iz (ii) i 1.49 mL piridina u 10 mL diklormetana je kroz 30 minuta dokapavana otopini 3.07 mL anhidrida trifluormetansulfonske kiseline u 15 mL diklormetana pri 0°C uz miješanje. Smjesa je miješana pri 0°C 2 sata, te je prana vodom i zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno, pri čemu je dobiveno 5.37 g benzil-3-ciklopropil-2(R)-trifluormetansulfonilpropionata u obliku narančastog

ulja koje je korišteno u sljedećem stupnju bez daljnjeg čišćenja.

R_f (heksan/etil-acetat (4: 1))=0.5.

- 5 (iv) Otopini 3.8 g benzil-tert-butil-malonata u 50 mL 1,2-dimetoksietana je dodano 0.504 g 80% dispergirano natrij-hidrida u mineralnom ulju. Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 30 minuta, te je ohlađena do 0°C. Otopina 5.37 g produkta iz (iii) u 20 mL diklormetana je dokapana pri 0°C. Smjesa je miješana 2 sata pri 0°C i ostavljena je preko noći da se ugrije do sobne temperature. Otapalo je upareno, a ostatak je otopljen u etil-acetatu. Otopina je prana vodom i zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno, pri čemu je
10 dobiveno 6.54 g 2,3-dibenzil 3-tert-butil 1-ciklopropil-2(R),3(R,S),3-propantrikarboksilata u obliku narančastog ulja.

NMR (CDCl₃): 7.46-7.36 (m, 20H), 5.19-5.07 (m, 8H), 3.89 (d, 1H, J=10), 3.85 (d, 1H, J=10) 3.37-3.26 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.79-0.63 (m, 2H), 0.49-0.38 (m, 4H), 0.12-0.07 (m, 4H).

- 15 (v) Otopini 6.4 g produkta iz (iv) u 30 mL 1,2-dimetoksietana je dodano 0.446 g 80% dispergirano natrij-hidrida u mineralnom ulju. Smjesa je miješana 30 minuta pri sobnoj temperaturi. Dokapavana je otopina 3.84 g 1-(bromietil)-3,4,4-trimetil-2,5-imidazolidin-diona u 20 mL 1,2-dimetoksietana kroz 15 minuta. Smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 36 sati, otapalo je upareno, a ostatak je otopljen u etil-acetatu i pranje vodom i zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata otapalo je upareno. Ostatak je čišćen "flash" kromatografijom
20 na silikagelu koristeći heksan/etil-acetat (7:3), a zatim heksan/etil-acetat (6:4) za eluiranje, pri čemu je dobiveno 6.4 g 2,3-dibenzil 3-tert-butil 1-ciklopropil-4-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)-2(R),3(R,S),3-butantrikarboksilata, smjesa diastereomera omjera 1:1, u obliku bistrog ulja.

- 25 NMR (CDCl₃): 7.47-7.28 (m, 20H), 5.31-5.03 (m, 8H), 4.32-4.18 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.00-1.9 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.37 (s, 12H), 1.36 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.41-0.3 (m, 4H), 0.15-0.05 (m, 2H), 0.04-0.04 (m, 2H).

- (vi) Otopina produkta iz (v) u 30 mL 2-propanola je hidrirana u prisutnosti 0.3 g 5% paladija na ugljenu kao katalizatora tijekom 2 sata. Katalizator je uklonjen filtracijom, a otopina je uparena. Ostatak je ponovo uparen iz 20 mL toluena, te je otopljen u 50 mL toluena. Otopini je dodano 0.693 mL trietilamina i smjesa je zagrijavana pod refluksum 2 sata. Otopina je ohlađena do sobne temperature i prana je 2 M solnom kiselinom, vodom, te zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno, pri čemu je dobiveno 1.85 g 4-tert-butil hidrogen 2(R)-(ciklopropilmetil)-3(R ili S)-[(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)metil]sukcinata, smjesa diastereomera omjera približno 6:1, u obliku žutog ulja.
35

MS: 383 (M+H)⁺

R_f [diklormetan/metanol (9:1)]=0.41.

- 40 (vii) Otopina 1.0 g produkta iz (vi) u 10 mL diklormetana je ohlađena do 0°C, te je dodano 0.665 mL N-etilimorfolina, zatim 0.481 g 1-hidroksibenzotriazola, te 0.602 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida. Smjesa je miješana 30 minuta pri 0°C, te je dodano 0.517 mL piperidina. Otopina je ostavljena preko noći da se ugrije na sobnu temperaturu. Otopina je prana 5% vodenom otopinom natrij-hidrogenkarbonata, 2 M solnom kiselinom, te zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno, pri čemu je dobiveno
45 1.01 g 1-[2(R)-[1-(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropilpropionil]piperidina, smjesa diastereomera omjera približno 6:1, u obliku žute gume.

MS: 450 (M+H)⁺

- 50 R_f [diklormetan/metanol (95:5)]=0.51.

- (viii) Otopina 1.0 g produkta iz (vii) u 2 mL trifluorotene kiseline je miješana 2.5 sata pri sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno, a ostatak je ponovo uparen iz toluena. Ostatak je otopljen u dietil-eteru, te je otopina dva puta ekstrahirana s dva obroka 5% vodene otopine natrij-hidrogenkarbonata. Spojeni ekstrakti su zakiseljeni do pH 2 koncentriranom solnom kiselinom i produkt je ekstrahiran s dva obroka diklormetana. Spojeni organski ekstrakti su prani vodom i zasićenom otopinom natrij-klorida i sušeni su iznad bezvodnog magnezij-sulfata.
55

- Otapalo je upareno, pri čemu je dobiveno 0.634 g bijele pjene koja je sadržavala 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropilpiopionil]piperidina, smjesa diastereomera omjera približno 6:1, koji je korišten u sljedećem stupnju bez daljnjeg čišćenja.
60

R_f [diklormetan/metanol (9:1)]=0.31.

(ix) Otopina 0.634 g produkta iz (viii) u 10 mL diklormetana je ohlađena do 0°C. Otopini je dodano 0.41 mL N-
 5 etilmorfolina, zatim 0.296 g 1-hidroksibenzotriazola, te 0.371 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
 hidroklorida. Smjesab je miješana 30 minuta pri 0°C. Dodana je otopina 0.238 g 0-benzilhidroksilamina u 2 mL
 diklormetana. Smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature, te je miješana preko noći. Otopina je prana s dva
 obroka 5% vodene otopine natrij-hidrohenkarbonata, a zatim 2 M solnom kiselinom, vodom, te zasićenom otopinom
 10 natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno. Ostatak je čišćen "flash"
 kromatografijom na silika gelu koristeći diklormetan/metanol (98:2) za eluiranje, pri čemu je dobiveno 0.592 g 1-[2(R)-
 [1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopropilpropionil]piperidina
 (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

NMR (MeOD): 7.45-7.31 (m, 5H), 4.87 (d, 1H, J=13), 4.79 (d, 1H, J=13), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.63 (dd, 1H, J=15, 8),
 3.53-3.45 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H, J=15, 5), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.87 (s,3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 7H), 1.49-
 15 1.40 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 1H), 0.48-0.37 (m, 2H), 0.07- -0.06 (m, 2H),
 MS: 499 (M+H)⁺

Primjer 2

20 Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.391 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-
 2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopropilpropionil]-4-piperidinola (diastereomer 1), koji je
 priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.33 g 1-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-
 (hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidin-il)etil]propionil]-4-piperidinola (diaztereomer 1) u
 25 obliku bijele pjene.

NMR (MeOD): 4.22-4.02 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.37-3.18 (m,2H), 3.11-
 3.01 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.83 (d, 3H, J=5), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.68-1.36 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (d, 3H,
 J=5), 1.24-1.13 (m, 1H), 0.62-0.50 (m, 1H), 0.49-0.33 (m,2H), 0.09- -0.05 (m, 2H), MS: 425 (M+H)⁺

Primjer 3

30 Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.822 g 3-(2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-
 2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopropil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana (diastereomer 1), koji je
 priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.5 g 3-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-
 35 (hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana
 (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

NMR (MeOD): 4.0-3.1 (m, 5H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.80-1.68 (m,
 4H), 1.68-1.53 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.64-0.52 (m, 1H), 0.45-0.33 (m, 2H), 0.08- -0.05
 40 (m, 2H), MS: 449 (M+H)⁴.

Primjer 4

45 Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.6 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-
 (3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]piperidina (diastereomer 1), koji je priravljen na
 analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.5 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-
 (hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidina (diastereomer 1) u obliku
 bijele pjene.

50 NMR (MeOD): 3.67 (dd, 1H, J=15, 10), 3.64-3.46 (m, 4H), 3.34 (dd, 1H, J=15, 8), 3.12(dt, 1H, J= 13, 3), 2.92-2.84 (m,
 1H), 2.82 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 12H), 1.33 (s,3H), 1.32 (s,3H),
 MS: 423 (M+H)⁺.

Primjer 5

55 Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.4 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-
 (3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]-4-piperidinola (diastereomer 1), koji je priravljen
 na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.294 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-
 (hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-propionil]-4-piperidinola (diastereomer 1) u
 60 obliku bijele pjene.

NMR(MeOD): 4.15-4.05 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.72-3.57 (m,1H), 3.45-3.30 (m, 2H). 3.18-

3.06 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.84 (d, 3H, J=5), 2.21-1.36 (m, 13H), 1.33 (d, 3H, J=3), 1.31 (d, 3H, J=6), MS: 439 (M+H)⁺.

Primjer 6

5

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.642 g 3-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.5 g 3-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

10

NMR (MeOD): 3.92-3.83 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H, J=15, 13), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H, J=15, 5), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 4H), 1.91-1.48 (m, 14H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), MS: 463 (M+H)⁺.

15

Primjer 7

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.5 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopentilpropionil]-4-piperidinola (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.4 g 1-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinola (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

20

NMR (MeOD): 4.20-4.02 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 3.26-3.08 (m, 3H), 2.05-1.42 (m, 12H), 1.38-1.25 (m, 7H), 1.18-1.01 (m, 3H), MS: 453 (M+H)⁺.

25

Primjer 8

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.57 g 3-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopentil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.48 g 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonana (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

30

NMR (MeOD): 3.88-3.67 (m, 5H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.83-1.45 (m, 16H), 1.36-1.28 (m, 7H), 1.16-1.02 (m, 2H), MS: 477 (M+H)⁺.

35

Primjer 9

Otopina 0.421 g smjese diastereomera 1 i diastereomera 2 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopentilpropionil]piperidina približnog omjera 6:1, koja je pripravljena na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), u 10 mL diklormetana je ohlađena do 0°C. Otopini je dodano 0.211 g 1-hidroksibenzotriazola, 0.24 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorida i 0.22 mL N-metilmorfolina. Smjesa je miješana 15 minuta pri 0°C. Otopini je dodano 0.295 g 0-(tert-butildimetilsilil)hidroksilamina i 0.223 mL N-metilmorfolina u 5 mL diklormetana. Smjesa je ostavljena da se ugrije do sobne temperature i miješana je preko noći. Otopina je prana s dva obroka 5% vodene otopine natrij-hidrogenkarbonata, a zatim s 2M solnom kiselinom i zasićenom otopinom natrij-klorida. Nakon sušenja iznad bezvodnog magnezij-sulfata, otapalo je upareno. Ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći diklormetan/metanol (96:4) za eluiranje, pri čemu je dobiveno 0.123 g 1-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-tri-metil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil] propionil] piperidina (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

40

45

NMR (MeOD): 3.74-3.66 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.34 (dd, J=14, 7, 1H), 3.23 (dt, J=4, 14, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 1.80-1.45 (m, 14H), 1.38-1.23 (m, 7H), 1.15-1.01 (m, 2H), MS: 437 (M+H)⁺.

55

Primjer 10

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, polazeći iz 0.328 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imida-zolidinil)etil]-3-cikloheksilpropionil]piperidina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.269 g 1-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidina (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

60

NMR (MeOD): 3.87-3.77 (m, 2H), 3.7 (dd, 1H, J=14, 9), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.9-2.83 (m, 4H), 1.84-1.45 (m, 12H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25-1.05 (m, 5H), 0.98-0.78 (m, 2H), MS: 451 (M+H)⁺.

Primjer 11

5

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 9, polazeći iz 0.8 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopentilpropionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), dobiveno je 0.3 g 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1) u obliku bijele pjene.

10

NMR (MeOD): 4.02-3.96 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.7 (dd, J=13, 9, 1H), 3.37 (dd, J=13, 6, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.9-2.84 (m, 4H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.7-2.55 (m, 3H), 1.78-1.45(m,8H), 1.35 (s,3H), 1.34 (s,3H). 1.18-1.04 (m. 2H), MS: 455 (M+H)⁺.

15

Primjer 12

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, polazeći iz 0.3 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopentilpropionil]tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioksida (diastereomer 1), koji je pripravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.2 g 4-(3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioksida (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

20

NMR (MeOD): 4.45-4.3 (m, 2H), 4.0-3.943 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H). 2.9-2.85 (m, 4H), 1.78-1.45 (m, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.18-1.0 (m, 2H), MS: 487 (M+H)⁺.

25

Primjer 13

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 9, polazeći iz 0.8 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklo-butilpropionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1), koji je pripravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), dobiveno je 0.24 g 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

30

NMR (MeOD): 3.98-3.75 (m, 4H), 3.64 (dd, J=13, 8, 1H), 3.35 (dd, J=15, 6, 1H), 3.07 (td, J=10, 4, 1H), 2.9-2.83 (m, 4H), 2.82 (s, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.85-1.45 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s,3H), MS: 441 (M+H)⁺.

35

Primjer 14

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 9, polazeći iz 1.22 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklo-heksilpropionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), dobiveno je 0.45 g 4-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

40

NMR (MeOD): 4.12-4.03 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.38 (dd, J=14, 6, 1H), 2.88-2.82 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 3H), 1.82-1.53 (m, 7H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26-0.8 (m, 8H) MS: 469 (M+H)⁺.

45

Primjer 15

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 9, polazeći iz 1.164 g smjese diastereomera 3-[2(R)-[1(RS)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopentilpropionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidinkarboksamida, koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), dobiveno je 0.329 g 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidin-karboksamida (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

55

NMR (MeOD): 5.09-4.72 (m, 2H), 4.51 i 4.46 (oba s, ukupno 1H), 3.84 i 3.64 (oba dd, J=14, 8, ukupno 1H), 3.40-3.05 (m, 4H), 2.90-2.73 (m, 4H), 1.94-1.25 (m, 23H), 1.23--1.01 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 3H), MS: 554 (M+H)⁺.

60

Primjer 16

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.223 g 4-[2(R)-[(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklopentilpropionil]morfolina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.112 g 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolina (diazstereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR(MeOD): 3.83-3.56 (m, 9H), 3.41 (dd, J=14, 6, 1H), 3.19 (dt, J=4, 11, 1H), 2.91-2.81 (m, 4H), 1.77-1.42(m, 8H), 1.38-1.23 (m, 7H), 1.19-0.99 (m, 2H), MS: 439 (M+H)⁺.

Primjer 17

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 9, iz 1.289 g smjese diastereomera 3-[2(R)-[1(RS)-karboksi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopentilpropionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidinkarboksamida(diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(viii), dobiveno je 0.629 g 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-tri-metil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidinkarboksamida (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 4.09-4.51 (m, 2H), 4.47 i 4.43 (oba s, ukupno 1H), 3.82 i 3.62 (oba dd, J=14, 10, ukupno 1H), 3.37 i 3.17 (oba dd, J=14, 5, ukupno 1H), (3.13-2.70 (m, 8H), 1.96-1.25 (m, 21H), 1.23-0.99 (m, 2H), MS: 526 (M+H)⁺

Primjer 18

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.289 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]-4-fenilpiperazina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.121 g 1-(3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-[(hidroksikarbamoil)metil]-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]propionil]-4-fenilpiperazina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 7.25 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 4H), 3.66 (dd, J=14, 7, 1H), 3.43 (dd, J=14, 6, 1H), 3.23-3.09 (m, 4H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.90-1.48 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), MS: 499 (M+H)⁺

Primjer 19

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.455 g 4-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]morfolina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.194 g 4-(3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.80-3.51 (m, 9H), 3.42 (dd, J=14, 6, 1H), 3.14-3.06 (dt, J=4J 1 1H), 3.04-2.86 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.71-1.46(m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), MS: 425 (M)⁺.

Primjer 20

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.625 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]pirolidina(diastereomer 1), koji je pripravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.384 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.77-3.69 (m, 1H), 3.61 (dd, J=14, 6, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.07-1.71 (m, 8H), 1.69-1.46 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), MS: 409 (M+H)⁺

Primjer 21

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.176 g 8-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]-1,4-doksa-8-azaspiro[4.5]dekana (diastereomer 1), koji je pripravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.084 g 8-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-1,4-doksa-8-azaspiro [4.5]dekana (diazstereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD):4.02 (s, 4H), 3.81-3.60 (m, 5H), 3.99 (dd, J=14, 6, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.80-1.46 (m, 10H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), MS: 481 (M+H)⁺.

Primjer 22

Na analogan način onorn opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.443 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]-4-metoksipiperidina (diastereomer 1), dobiveno je 0.319 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoksipiperidina (diazstereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD):3.96-3.80 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.54-3.23 (m, 7H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.07-1.41 (m, 12H), 1.41-1.38 (m, 6H), MS: 453 (M+H)⁺

Ishodni spoj pripravljen je na slijedeći način:

(i) Otopini 0.925 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-di-okso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropilpropionil]-4-hidroksipiperidina u 8 mL dimetil-formamida je dodano 1.08 g metil-jodida i 1.79 g srebrnog oksida. Smjesa je miješana 2 dana pri sobnoj temperaturi na tamnom mjestu. Dodan je novi obrok od 0.54 g metil-jodida i 0.895 g srebrnog oksida, te je smjesa miješana još 3 dana. Otapalo je upareno, a ostatak je suspendiran u etil-acetatu, te je profiltriran. Otopina etil-acetata je koncentrirana, a ostatak je čišćen "flash" kromatografijom na silikagelu koristeći etil-acetat za eluiranje. Dobiveno je 0.61 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropil]propionil]-4-metoksipiperidina u obliku bezbojne gume.

(ii) Na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (viii)-(ix), iz 0.61 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(tert-butoksikarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklopropilpropionil]-4-metoksipiperidina dobiveno je 0.443 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-3-ciklobutilpropionil]-4-metoksipiperidina (diastereomer 1) u obliku bezbojne gume.

Primjer 23

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.94 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]oktahidroazocina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.663 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-propionil]oktahidroazocina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.77 (dd, J=14, 10, 1H), 3.66-3.43 (m, 4H), 3.33 (dd, J=14, 5, 1H), 3.07 (dt, J=10, 4, 1H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.46 (m, 16H), 1.34 (s,6H), MS: 451 (M+H)⁺

Primjer 24

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.37 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(5,5-dimetil-2,4-dioekso-3-oksazolidinil)etil]-3-ciklobutilpropionil]piperidina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onoin opisanom u Primjeru 1 (v)-(ix) koristeći 3-(brommetil)-5,5-dimetiloksazolidin-2,4-diona umjesto 1-(brometil)-3,4,4-trimetil-2,5-imidazolidinona, dobiveno je 0 131 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(5,5-dimetil-2,4-dioekso-3-oksazolidin-il)etil]propionil]piperidina (diazstereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.72-3.53 (m, 5H), 3.39 (dd, J=14, 6, 1H), 3.14 (dt, J=10, 4, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.90-1.44 (m, 18H), MS: 410 (M+H)⁺

Primjer 25

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.42 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)-etil]-3-ciklobutilpropionil]heksahidroazepina (diastereomer 1), koji je priravljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix), dobiveno je 0.197 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioekso-1-imidazolidinil)etil]-propionil]heksahidroazepina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.77-3.64 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 3H), 3.33 (dd, J=14, 5, 1H), 3.07 (dt, J=10, 4, 1H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.90-1.47 (m, 14H), 1.35 (s,3H), 1.34 (s,3H), MS: 451 (M+H)⁺

Primjer 26

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.37 g 1-[2(R)-[1(R ili S)-(benziloksikarbamoil)-2-heksahidro-1,3-dioxopirazolo[1.2-a][1.2.4]triazol-2-il)etil]-3-ciklobutilpropionil]piperidina (diastereomer 1), koji je pripremljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix) korištenjem 2-(brometil)-heksa-hidro-1,3-dioxopirazolo[1.2-a][1.2.4]triazola, dobiveno je 0.118 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[2-(heksahidro-1,3-dioxopirazolo[1.2-aj[1.2.4]triazol-2-il)-1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)etil]propionil]piperidina u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 3.68-3.56 (m, 8H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.44 (m, 12H), MS: 422 (M+H)⁺.

Primjer 27

Na analogan način onom opisanom u prvom odlomku Primjera 1, iz 0.222 g 1-[2(R ili S)-(benziopksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]-3-ciklobutilpropionil]piperidina, koji je pripremljen na analogan način onom opisanom u Primjeru 1 (i)-(ix) koristeći N-(brom-etil)-ftalimid, dobiveno je 0.013 g 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]propionil]piperidina (diastereomer 1) u obliku bijele krutine.

NMR (MeOD): 7.87-7.75 (m, 4H), 3.83 (dd, J=14, 8, 1H), 3.66-3.58 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.41 (m, 12H), MS: 428 (M+H)⁺

Slijedeći Primjeri ilustriraju farmaceutske pripravke koji sadrže derivate hidroksamske kiseline koji su prikazani u ovom izumu:

Primjer A

Tablete koje sadrže slijedeće komponente mogu se pripremiti na uobičajeni način:

<u>Komponenta</u>	<u>po tableti</u>
derivat hidroksamske kiseline	<u>10.0 mg</u>
laktoza	125.0 mg
kukuruzni škrob	75.0 mg
talk	4.0 mg
magnezij-stearat	<u>1.0 mg</u>
ukupna masa	<u>215.0 mg</u>

Primjer B

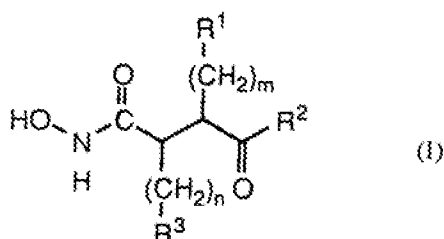
Kapsule koje sadrže slijedeće komponente mogu se pripremiti na uobičajeni način:

Komponenta po kapsuli

derivat hidroksamske kiseline	10.0 mg
laktoza	165.0 mg
kukuruzni škrob	20.0 mg
talk	<u>5.0 mg</u>
ukupna masa	<u>200.0 mg</u>

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi opće formule



naznačeno time, da

R^1 predstavlja ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil,

R^2 predstavlja zasićeni petero- do osmeročlani monociklični ili premošteni heterociklični prsten koji je vezan preko N atoma i koji, u slučaju daje prsten monociklični, može sadržavati NR^4 , O, S, ili SO_2 kao članove prstena i/ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, okso, ketaliziranom okso, amino, mono(nižom alkil)amino, di(nižom alkil)amino, karboksi, nižom alkoksikarbonil, hidroksimetil, nižom alkoksimetil, karbamoil, mono(nižom alkil)-karboamoil, di(nižom alkil)karbamoil ili hidroksiamino skupinom,

R^3 predstavlja petero- ili šeseročlani heterociklični prsten koji (a) je spojen preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S, SO ili SO_2 kao dodatne članove prstena, (c) je supstituiran s okso na jednom ili oba C atoma koja su u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan, te (d) može biti fuzioniran s benzenom ili može biti supstituiran sa jednim ili više C atomom nižom alkilnom ili oksoskupinom i/ili na dodatnom N atomu (atiomina) nižom alkilnom ili arilnom skupinom,

R^4 predstavlja vodik, niži alkil, aril, aralkil ili zaštitnu skupinu,

m jeste 1 ili 2, te

n jeste od 1-4,

i njihove farmaceutuski prihvatljive soli.

2. Spojevi iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time**, da

R^1 predstavlja ciklopropil, ciklobutil ili ciklopentil,

R^2 predstavlja zasićeni petero- šestero- ili sedmeročlani monociklični ili premošteni heterociklični prsten koji je vezan preko N atoma i koji, u slučaju da je prsten monociklični, može sadržavati NR^4 , O, S, ili SO_2 kao članove prstena i/ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, okso, ketaliziranom okso, amino, mono(nižom alkil)amino, di(nižom alkil)amino, karboksi, nižom alkoksikarbonil, hidroksimetil, nižom alkoksimetil, karbamoil, mono(nižom alkil)-karboamoil, di(nižom alkil)karbamoil ili hidroksiamino skupinom,

R^3 predstavlja petero- ili šesteročlani heterociklični prsten koji (a) je spojen preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S, SO ili SO_2 kao dodatne članove prstena, (c) je supstituiran s okso na jednom ili oba C atoma koja su u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan, te (d) može biti fuzioniran s benzenom ili može biti supstituiran sa jednim ili više C atomom nižom alkilnom ili okso skupinom i/ili na dodatnom N atomu (atiomina) nižom alkilnom ili arilnom skupinom, te

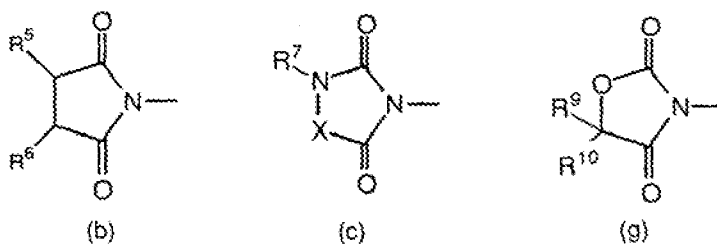
R^4 predstavlja vodik, niži alkil, aril, ili zaštitnu skupinu,

3. Spojevi iz patentnog zahtjeva 1 ili patentnog zahtjeva 2, **naznačeno time**, da R^2 predstavlja: 1-pirolidinil, piperidino, 4-aril-1-piperazinil, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1,1-dioksid, tiazolidin-3-il, heksahidroazepino ili oktahidroazocino koji mogu biti supstituirani na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, ketaliziranom okso ili s mono(nižom alkil)-karbamoil, ili R^2 predstavlja 3-azabicyklo[3.2.2]nonanom.

4. Spojevi iz patentnog zahtjeva 3, **naznačeno time**, da R^2 predstavlja piperidino ili hidroksipiperidino skupinu.

5. Spojevi iz patentnog zahtjeva 4, **naznačeno time**, da hidroksipiperidino jeste 4-hidroksipiperidino skupina.

6. Spojevi iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1 do 5, **naznačeno time**, da R^3 predstavlja skupinu formule



u kojoj

R^5 i R^6 svaki predstavlja vodik ili zajedno predstavljaju dodatnu vezu ili ostatak fuzioniranog benzenskog prstena,

R^7 predstavlja vodik, niži alkil ili aril, te

X predstavlja $-CO-$, $-CH_2-$, $-CH$ (niži alkil)-, $-C$ (niži alkil) $_2-$, $-NH-$, $-N$ (niži alkil)- ili $-O-$, ili kada R^7 predstavlja niži alkil, a X predstavlja $-N$ (niži alkil)-, tada niža alkilna skupina može biti vezana tako da tvori petero- šestero- ili sedmeročlani prsten, te

Z predstavlja S, SO ili SO_2 .

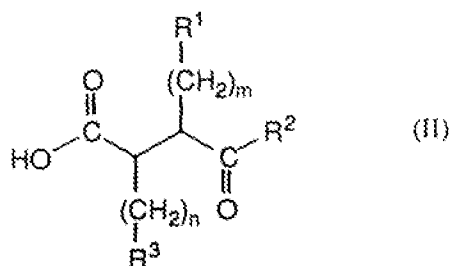
7. Spojevi prema patentnom zahtjevu 6, **naznačeno time**, da R^3 predstavlja niži alkil, a X predstavlja $-C$ (niži alkil) $_2$.

8. Spojevi iz patentnog zahtjeva 7, **naznačeno time**, da R^3 predstavlja 3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil.

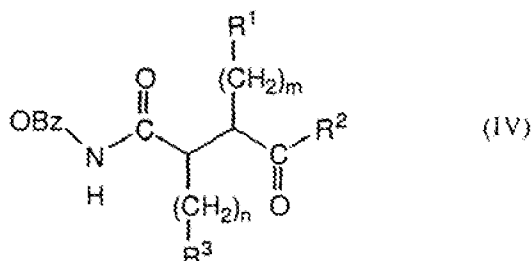
9. Spojevi iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1 do 8, **naznačeno time**, da m i n jesu 1.

10. 1-[3-Ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil) etil]propionil]piperidin.

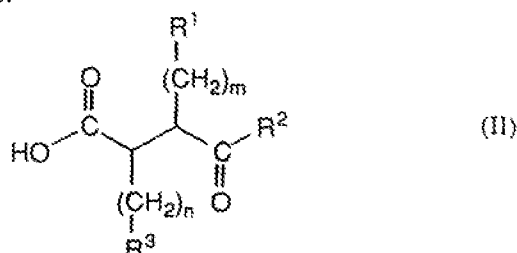
11. 1-[3-Ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil--2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.
12. 1-[3-Ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil) etil]propionil] piperidin.
- 5 13. 1-[3-Ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.
14. 1-[3-Ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.
- 10 15. 1-[3-Ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil--2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil] piperidin.
16. Spoj prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time**, da je odabran iz slijedeće skupine:
 3-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso--1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonan,
 3-[3-ciklopropil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonan, te
 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyklo[3.2.2]nonan.
- 15 17. Spoj iz patentnog zahtjeva 1, **naznačeno time**, da je odabran iz slijedeće skupine:
 1-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidin,
 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin,
 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioksid,
 25 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1 –imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin,
 4-[3-cikloheksil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin,
 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidinkarboksamid,
 30 4-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolin,
 3-[3-ciklopentil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidinkarboksamid,
 35 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-fenilpiperazin,
 4-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]pirolidin,
 40 8-(3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoksipiperidin,
 45 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]oktahidroazocin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(5,5-dimetil-2,4-diokso-3-oksazolidinil)etil]propionil]piperidin,
 1-[3-ciklobutil-2(R)-[1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-diokso-1-imidazolidinil)etil]propionil]heksahidroazepin,
 50 1-[3-ciklobutil-2(R)-2-(heksahidro-1,3-dioksopirazolo[1,2-a][1.2.4]triazol-2-il-1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)etil]propionil]piperidin, te
 1-[3-ciklobutil-2(R)-1(R ili S)-(hidroksikarbamoil)-2-ftalimidoetil]propionil]-piperidin.
18. Spojevi opće formule



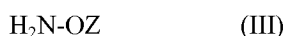
19. **naznačeno time**, da R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju značenja dana u patentnom zahtjevu 1. Spojevi opće formule



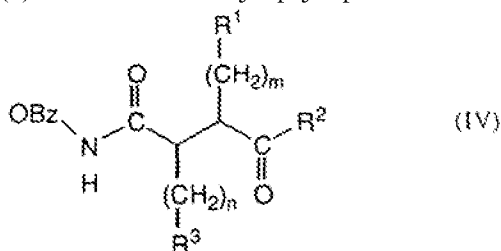
- 5 **naznačeno time**, da R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju značenja dana u patentnom zahtjevu 1.
20. Spojevi iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, **naznačeno time**, da se koriste u kontroli i prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiji invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.
21. Postupci pripreme spojeva prijavljenih u bilo kojem od patentnih zahtjeva od 1-17, **naznačeno time**, da obuhvaćaju:
- 10 (a) reakciju kiseline opće formule:



u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju značenja dana u patentnom zahtjevu 1, sa spojem opće formule



- 15 u kojoj Z predstavlja vodik, tri(niži alikil)silil ili difenil(niži alkil)silil, ili
- (b) katalitičko hidriranje spoja opće formule:

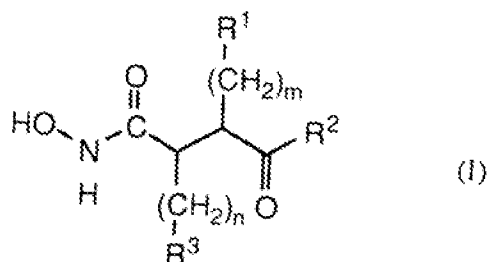


- 20 u kojoj R^1 , R^2 , R^3 , m i n imaju značenja dana u patentnom zahtjevu 1, a Bz predstavlja benzil, te, po želji, prevođenje dobivenog spoja formule I u farmaceutski prihvatljivu sol.
22. Postupak pripreme lijekova, posebice za korištenje u prevenciji degenerativnih bolesti zglobova ili u terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze, **naznačeno time**, da obuhvaća spajanje spoja iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17 s terapijski inertnim pomoćnim sredstvom, te dovođenje smjese u galenski oblik davanja.
- 25 23. Lijekovi, **naznačeno time**, da sadrže spoj iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, skupa s terapijskim inertnim pomoćnim sredstvom.
24. Lijekovi za prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze, **naznačeno time**, da sadrže spoj iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, kao i terapijski indiferentna pomoćna sredstva.
- 30 25. Upotreba spojeva iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, **naznačeno time**, da je za kontrolu ili prevenciju degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.

26. Upotreba spojeva iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, **naznačeno time**, da je za pripremu lijekova u svrhu kontrole ili prevencije degenerativnih bolesti zglobova ili za terapiju invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze.
27. Spojevi iz bilo kojeg patentnog zahtjeva od 1-17, **naznačeno time**, da su pripremljeni prema postupku iz patentnog zahtjeva 21.
28. Novi spojevi, međuprodukti, postupci, formulacije i metode ovdje prethodno opisane.

SAŽETAK

Izum prikazuje derivate hidroksamske kiseline opće formule



- u kojoj R^1 predstavlja ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil ili cikloheksil; R^2 predstavlja zasićeni petero- do osmeročlani ili premošteni heterociklični prsten koji je vezan preko N atoma i koji, u slučaju da je prsten monociklički, može sadržavati NR^4 , O, S, ili SO_2 kao članove prstena i/ili može biti supstituiran na jednom ili više C atoma s hidroksi, nižom alkil, nižom alkoksi, okso, ketaliziranom okso, amino, mono(nižom alkil), amino, di(nižom alkil)amino, karboksi, nižom alkoksikarbonil, hidroksimetil, nižom alkoksimetil, karbamoil, mono(nižom alkil)-karbamoil, di(nižom alkil)karbamoil ili hidroksiamino skupinom; R^3 predstavlja petero- ili šesteročlani heterociklični prsten koji (a) je spojen preko N atoma, (b) može sadržavati N, O i/ili S, SO ili SO_2 kao dodatne članove prstena, (c) je supstituiran s okso na jednom ili oba C atoma koja su u susjedstvu N atoma preko kojeg je prsten vezan, te (d) može biti fuzioniran s benzenom ili može biti supstituiran na jednim ili više C atomom nižom alkilnom ili okso skupinom i/ili na dodatnom N atomu (atimina) nižom alkilnom ili arilnom skupinom; R^4 predstavlja vodik, niži alkil, aril, aralkil ili zaštitnu skupinu; mjeste 1 ili 2, te nješte od 1-4; i njihove farmaceutski prihvatljive soli koje su inhibitori kolagenaze korisni u kontroli ili prevenciji degenerativnih bolesti zglobova kao što je reumatoidni artritis i osteoartritis, ili za tretman invazivnih tumora, ateroskleroze ili multiple skleroze. Oni se mogu pripremiti hidroksamidiranjem odgovarajuće nove karboksilne kiseline ili uklanjanjem zaštitne skupine iz novog benziloksikarbamoilnog spoja.