



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 95-00792

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: 21.04.1995

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: 25.03.1994 GB 9408183.3;
30.01.1995 GB 9501737.2;

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.01.2002 BOPI nr. 1/2002

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0574758; 055844

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, BASLE, CH;

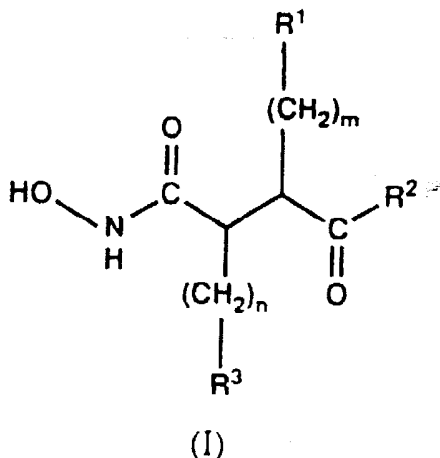
(73) Titular: F. HOFFMANN - LA ROCHE AG, BASLE, CH;

(72) Inventatori: BROADHURST MICHAEL JOHN, ROYSTON, GB; BROWN PAUL ANTHONY, HITCHIN, GB; JOHNSON WILLIAM HENRY, HITCHIN, GB;

(74) Mandatar: S.C. ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI;

(54) **DERIVAȚI AI ACIDULUI HIDROXAMIC, PROCEDEU DE
PREPARARE A ACESTORA, INTERMEDIAR, ȘI COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ CARE ÎI CONȚINE**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la derivați ai acidului hidroxamic cu formula structurală generală (I):



în care R¹ reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil; R² reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu heterociclic conținând N, care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR⁴, O, S, SO sau SO₂ ca membru al ciclului; R³ reprezintă un nucleu heterociclic conținând N cu 5 sau 6 atomi, care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO₂ ca membru adițional al ciclului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzocondensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril; R⁴ reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare; m este 1 sau 2 și n este de la 1 la 4, precum și sărurile acestora acceptabile farmaceutic. Acești compuși se folosesc în controlul sau prevenirea bolilor degenerative ale articulațiilor sau pentru tratarea tumorilor agresive, aterosclerozei sau a sclerozei multiple. Totodată prezenta invenție descrie procedeul de preparare a acestor compuși, intermediarul pentru realizarea acestui procedeu și o compoziție farmaceutică care conține acești derivați.

Revendicări: 22

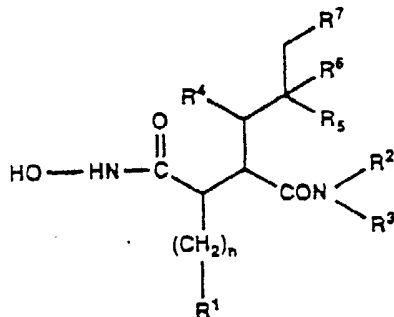
RO 117325 B1



RO 117325 B1

Prezenta invenție se referă la derivați ai acidului hidroxamic utilizați în controlul sau prevenirea bolilor degenerative ale articulațiilor, la un procedeu de preparare a acestora, intermediari și la o compoziție farmaceutică care îi conține.

Se cunosc derivați ai acidului hidroxamic care se folosesc în controlul sau prevenirea bolilor degenerative ale articulațiilor. Astfel, în **EP 0574758** sunt descriși compuși cu formula structurală generală:



în care:

R¹, reprezintă un inel N heterociclic cu 5 sau 6 atomi care este (a) legat prin atomul de N, (b) opțional conține N, O și/sau S ca un heteroatom(i) adițional într-o poziție sau poziții altele decât adiacente atomului de legătură N, (c) este substituit cu oxo la unul sau la ambii atomi de C adiacenți atomului de N de legătură și (d) este eventual benzofuzionat sau substituit opțional la unul sau la mai mulți atomi de C cu grupări alchil inferioare sau grupări oxo și/sau la oricare dintre atomul(ii) N adiționali cu alchil inferior sau aril;

R², reprezintă un alchil inferior și R³ reprezintă un alchil inferior sau aril, sau NR²R³ reprezintă un heterociclu cu 5, 6 sau 7 atomi care conține eventual -N^a, -O-, -S-, -SO- sau -SO₂- ca membru al ciclului și/sau care este opțional substituit cu hidroxi, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, monoalchil inferior amino, dialchil inferior amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, monoalchil inferior carbamoil, dialchil inferior carbamoil sau hidroxiiimino;

R^a, reprezintă hidrogen, alchil inferior, alcanoil inferior, aril-alcanoil inferior, alcoxycarbonil inferior, aril-alcoxycarbonil inferior sau mono(alchil inferior)carbamoil;

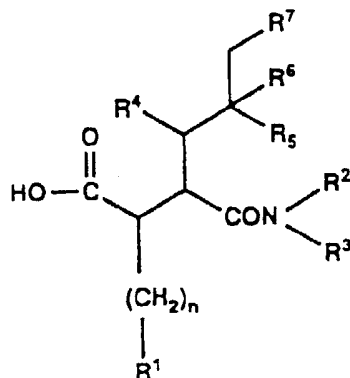
R⁴, R⁵, R⁶ și R⁷, fiecare reprezintă hidrogen sau metil, cu condiția ca cel puțin doi dintre aceștia reprezintă hidrogen; și

n este, de la 1 la 4;

precum și sărurile acestora acceptabile farmaceutic.

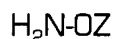
Tot în acest document este descris un procedeu de preparare a acestor compuși care cuprinde:

(a) reacția unui acid cu formula structurală generală:



RO 117325 B1

în care: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și n au semnificațiile anterioare,
cu un compus, cu formula structurală generală:

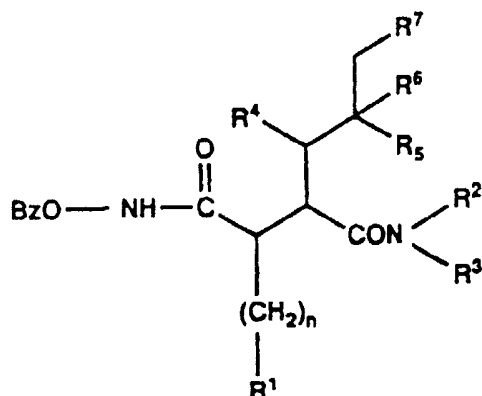


50

în care: Z reprezintă hidrogen, tri(alchil inferior)silil sau difenil(alchil inferior)silil,
și, dacă este necesar, îndepărtarea oricărei grupe difenil(alchil inferior)silil prezente
din produsul de reacție, sau

(b) hidrogenarea catalitică a compusului, cu formula structurală generală:

55



în care: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 și n au semnificațiile anterioare, iar Bz reprezintă
benzil, și, dacă se dorește, transformarea compusului obținut într-o sare acceptabilă
farmaceutic.

65

Mai este prezentat un medicament care conține unul din compușii descriși mai
sus și un purtător acceptabil farmaceutic care este utilizat în controlul sau prevenirea
bolilor degenerative ale articulațiilor sau în tratamentul tumorilor invazive,
aterosclerozei sau sclerozei multiple.

70

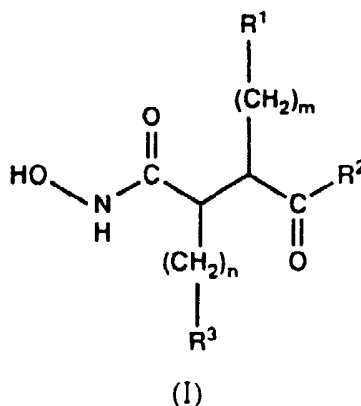
Derivați ai acidului hidroxamic sunt, de asemenea, dezvăluți și în alte materiale
documentare, cum ar fi, **EP 0575844** și **0574758**.

Problema pe care o rezolvă actuala invenție constă în extinderea gamei de
compuși cu proprietăți farmacologice valoroase în tratamentul sau prevenirea bolilor
degenerative ale articulațiilor cum ar fi, artritele reumatoide și osteoartritele.

75

Compușii din prezenta invenție înlătură dezavantajele compușilor menționați
anterior prin aceea că au structura corespunzătoare formulei generale (I):

80



85

în care:

R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

90

RO 117325 B1

95 R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un heterociclu cu conținut de N care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mono(alchil inferior) amino, di(alchil inferior)amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiiimino;

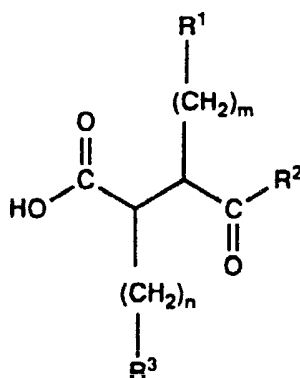
100 R^3 , reprezintă un nucleu N heterociclic conținând N cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru adițional al nucleului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril;

105 R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare; m este 1 sau 2, și
110 n este, de la 1 la 4,

precum și sărurile acestora acceptabile farmaceutic.

O altă invenție o reprezintă procedeul de preparare a compușilor, cu formula structurală (I) prin hidroxiamidarea unui acid carboxilic, într-un solvent inert, care constă din reacția unui acid, cu formula structurală generală (II):

115

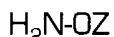


120

125

(II)

în care: R^1 , R^2 , R^3 , m și n au semnificațiile de mai sus, cu un derivat aminic cu formula structurală (III):



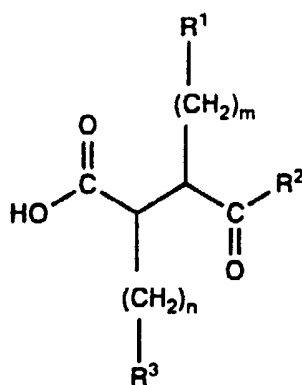
(III)

130

în care: Z reprezintă hidrogen, tri(alchil inferior)silil sau difenil(alchil inferior)silil, într-un solvent inert cum ar fi diclormetan, dimetilformamidă, folosind 1-hidroxibenzotriazol în prezența unui reactiv de condensare cum ar fi, clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă, la o temperatură, de la aproximativ 0°C până la temperatura camerei, iar atunci când este necesar, îndepărtarea grupării difenil(alchil inferior)silil din produs, și, dacă se dorește, transformarea compusului cu formula structurală (I) într-o sare acceptabilă farmaceutic prin tratare cu acizi sau baze.

135

O altă invenție o constituie intermediarul pentru realizarea procedurii definit mai sus care are structura corespunzătoare formulei generale (II):



(II)

în care:

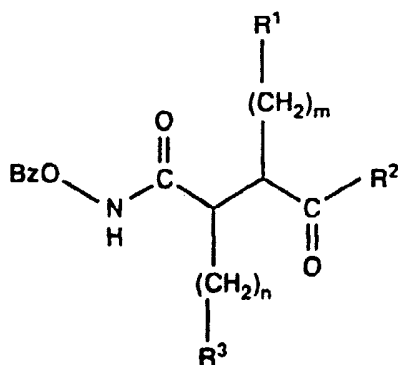
R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu heterociclic conținând N care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mon(alchil inferior)amino, di(alchil inferior)amino, carboxi, alcocarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino;

R^3 , reprezintă un nucleu N heterociclic conținând N cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru adițional al nucleului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril;

R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare;
 m este 1 sau 2, iar n este, de la 1 la 4.

O altă invenție este procedeul de preparare a compușilor, cu formula structurală (I) prin hidrogenarea catalitică a unui compus benziloxicarbamoil, în prezența unui solvent organic inert, folosind drept catalizator un metal nobil, care constă din hidrogenarea catalitică a unui compus cu formula structurală (IV):



(IV)

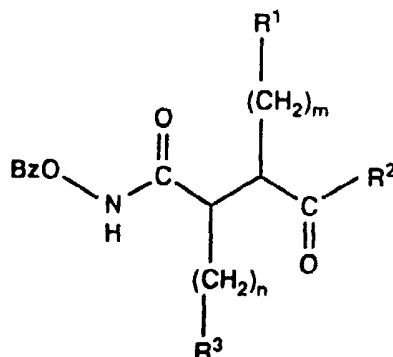
în care: R^1 , R^2 , R^3 , m și n au semnificațiile de mai sus, iar Bz reprezintă benzil, hidrogenarea având loc în solvenți organici inerti cum ar fi alcanolii inferiori, în prezența unui catalizator de platină, paladiu sau rodiu, pe suport de cărbune, la temperatura

RO 117325 B1

185 camerei și la presiune atmosferică și, dacă se dorește, transformarea compusului cu
formula structurală (I) într-o sare acceptabilă farmaceutic prin tratare cu acizi sau
baze.

O altă invenție o constituie intermediarul pentru realizarea procedurii definite
mai sus care are structura corespunzătoare formulei generale (IV):

190



200 (IV)

în care:

R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu
heterociclic conținând N, care este legat prin atomul de N și care, atunci când este
205 monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau
este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi,
alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mon(alchil inferior)amino,
di(alchil inferior)amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior,
carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino;

R^3 , reprezintă un nucleu heterociclic conținând N, cu 5 sau 6 atomi care este
legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru
adițional al nucleului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon
adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional,
210 este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior
sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril;

R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare;
 m este 1 sau 2, iar n este, de la 1 la 4.

O altă invenție o constituie o compoziție farmaceutică care conține drept
ingredient activ un compus cu formula structurală (I) împreună cu un material purtător
220 inert și care se folosește în controlul sau prevenirea bolilor degenerative ale
articulațiilor sau pentru tratarea tumorilor agresive, aterosclerozei sau a sclerozei
multiple.

Actualul grup de invenții prezintă mai multe avantaje:

- compușii obținuți au proprietăți farmacologice superioare celor cunoscute.
 - se folosesc materii prime accesibile.
- 225

În această descriere, termenul "alchil inferior", singur sau în combinație cu alt
termen, reprezintă o grupare alchil cu catenă ramificată sau cu catenă normală,
conținând maximum 6 atomi de carbon, cum ar fi, metil, etil, *n*-propil, izopropil, *n*-butil,
s-butil, i-butil, t-butil, *n*-pentil, *n*-hexil și alții asemenea. Termenul "alcoxi inferior", singur
230 sau în combinație cu alt termen, reprezintă o grupare alcoxi cu catenă ramificată sau

RO 117325 B1

catenă normală, conținând maximum 6 atomi de carbon, cum ar fi metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi și alții. Termenul "aril" se referă la fenil care este opțional substituit cu, de exemplu, alchil inferior, alcoxi inferior și/sau halogen, cum sunt fluorul, clorul, bromul sau iodul, precum *p*-tolil, *p*-metoxifenil, *p*-clorfenil și alții. Termenul "aralchil" se referă la o grupare alchil inferior cum sunt cele definite mai sus, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare aril cum sunt cele definite anterior, ca, de exemplu, benzil și altele asemenea. O grupare oxo cetalizată poate fi, etilendioxi.

235

O grupare protectoare R⁴ poate fi orice grupare convențională de protecție, cum ar fi cele cunoscute, ca, de exemplu, benziloxycarbonil, *t*-butoxicarbonil, acetyl și altele.

240

Exemple de nuclee monociclice heterociclice conținând N notate cu R² sunt 1-pirolidinil, piperidino, 1-piperazinil, 4-aril-1-piperazinil, hexahidro-1-piridazinil, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, 1-oxid, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, 1,1-dioxid, tiazolidin-3-il, hexahidroazepino și octahidroazocino care pot fi substituite, cum ar fi, de exemplu: 2-(metilcarbamoil)-1-pirolidinil, 2-(hidroximetil)-1-pirolidinil, 4-hidroxi-piperidino, 2-(metilcarbamoil)-piperidino, 4-hidroxiaminopiperidino, 4-metoxipiperidino, 4-metil-1-piperazinil, 4-fenil-1-piperazinil, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il, hexahidro-3-(metilcarbamoil)-2-piridazinil, hexahidro-1-(benziloxi-carbonil)-2-piridazinil, 5,5-dimetil-4-metilcarbamoil-tiazolidin-3-il și 5,5-dimetil-4-propilcarbamoil-tiazolidin-3-il.

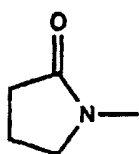
245

250

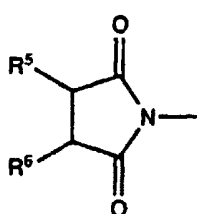
Exemple de nuclee heterociclice conținând N legate notate cu R² sunt 5-azabicyclo[2,1,1]hexan, 3-azabicyclo[3,1,1]heptan, 7-azabicyclo[2,1,1]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan.

Exemple de nuclee heterociclice conținând N notate cu R³ sunt cele cu formulele de mai jos:

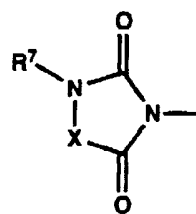
255



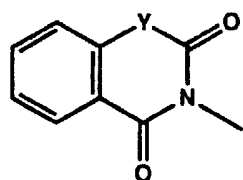
(a)



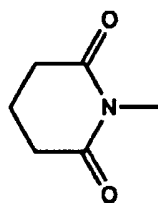
(b)



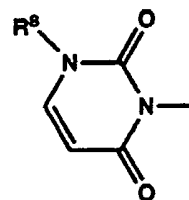
(c)



(d)



(e)

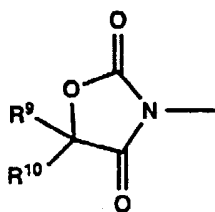


(f)

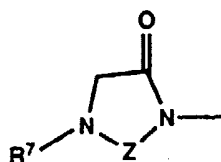
260

265

270



(g)



(h)

275

RO 117325 B1

în care:

R^5 și R^6 , reprezintă fiecare hidrogen sau împreună reprezintă o legătură sau o valență adițională sau un rest al unui nucleu benzenic condensat;

280 R^7 , reprezintă hidrogen, alchil inferior sau aril; și

X, reprezintă $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{alchil inferior})-$, $-\text{C}(\text{alchil inferior})_2$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alchil inferior})-$ sau $-\text{O}-$; sau când R^7 reprezintă alchil inferior și X reprezintă $-\text{N}(\text{alchil inferior})-$, grupele alchil inferior pot fi combinate sau reunite pentru a forma un nucleu cu 5, 6 sau 7 atomi;

285 R^8 , reprezintă hidrogen, alchil inferior sau aril;

R^9 și R^{10} , reprezintă fiecare hidrogen sau alchil inferior;

Y, reprezintă $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ sau $-\text{N}(\text{alchil inferior})-$; și

Z, reprezintă S, SO sau SO_2 .

Exemple de astfel de nuclee sunt 2-oxo-1-pirolidinil, 2,5-dioxo-1-pirolidino, ftalimido, 1,2-dimetil-3,5-dioxo-1,2,4-triazolidin-4-il, 3-metil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil, 3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil, 2-metil-3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazol-4-il, 3-metil-2,4,5-trioxo-1-imidazolidinil, 2,5-dioxo-3-fenil-1-imidazolidinil, 2,6-dioxopiperidino, 5,5-dimetil-2,4-dioxo-3-oxazolidinil și hexahidro-1,3-dioxopirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-2-il.

290 Compuși cu formula structurală (I) preferați sunt cei care au R^2 care reprezintă 1-pirolidinil, piperidino, 4-aril-1-piperazino, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1,1-dioxid, tiazolidin-3-il, hexahidroazepino sau octahidroazocino, opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon cu hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo cetalizat sau mono(alchil inferior)carbamoil, în special, piperidino, care este opțional substituit cu hidroxi, mai ales 4-hidroxi piperidino sau 3-azabicyclo[3,2,2]nonan. De asemenea, sunt preferați compușii cu formula structurală (I), în care R^7 reprezintă alchil inferior și X reprezintă $-\text{C}(\text{alchil inferior})_2-$, mai ales 3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil, sau compusul cu formula structurală (h). Preferabil, m și n sunt ambii 1.

Compușii, cu formula structurală (I), deosebit de preferați sunt:

305 1-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină,

1-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol,

310 3-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan,

1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină,

1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol,

315 3-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan,

1-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol,

320 3-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan, și

1-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină.

RO 117325 B1

Alți compuși, cu formula structurală (I), preferați sunt:

- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină, 325
- 4-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazină,
- 4-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioxid,
- 4-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazină, 330
- 4-[3-ciclohexil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazină,
- 3-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidincarboxamidă, 335
- 4-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină,
- 3-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidincarboxamidă,
- 4-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-fenilpiperazină, 340
- 4-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină,
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]pirolidină, 345
- S-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan,
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoxipiperidină,
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]octahidroazocină, 350
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină,
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]hexahidroazepină, 355
- 1-[3-ciclobutil-2(R)]-2(hexahidro-1,3-dioxopirazolo[1,2-][1,2,4]triazol-2-il) -1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)etil]propionil]piperidină, și
- 1-[3-ciclopentil-2(R)]-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimido-etil]propionil]piperidină.

Compușii, cu formula structurală (I), formează săruri acceptabile farmaceutic cu baze, cum ar fi, hidroxizii metalelor alcaline, de exemplu, hidroxidul de sodiu și hidroxidul de potasiu, hidroxizii metalelor alcalino-pământoase, de exemplu, hidroxidul de calciu și hidroxidul de magneziu, hidroxidul de amoniu și alții. Compușii, cu formula structurală (I), care sunt bazici formează săruri acceptabile farmaceutic cu acizii. Aceste săruri se formează nu numai cu acizii anorganici, cum sunt, de exemplu, acizii halogenați, de exemplu, acidul clorhidric și acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic etc precum și sărurile cu acizii organici cum ar fi acidul acetic, acidul tartric, acidul succinic, acidul fumaric, acidul maleic, acidul malic, acidul silicic, acidul citric, acidul metansulfonic, acidul *p*-toluensulfonic, etc. 360

365

370 Compușii, cu formula structurală (I), conțin cel puțin doi atomi de carbon
asimetrice și pot exista, ca enantiomeri optic activi, ca diastereoizomeri sau ca
racemici.

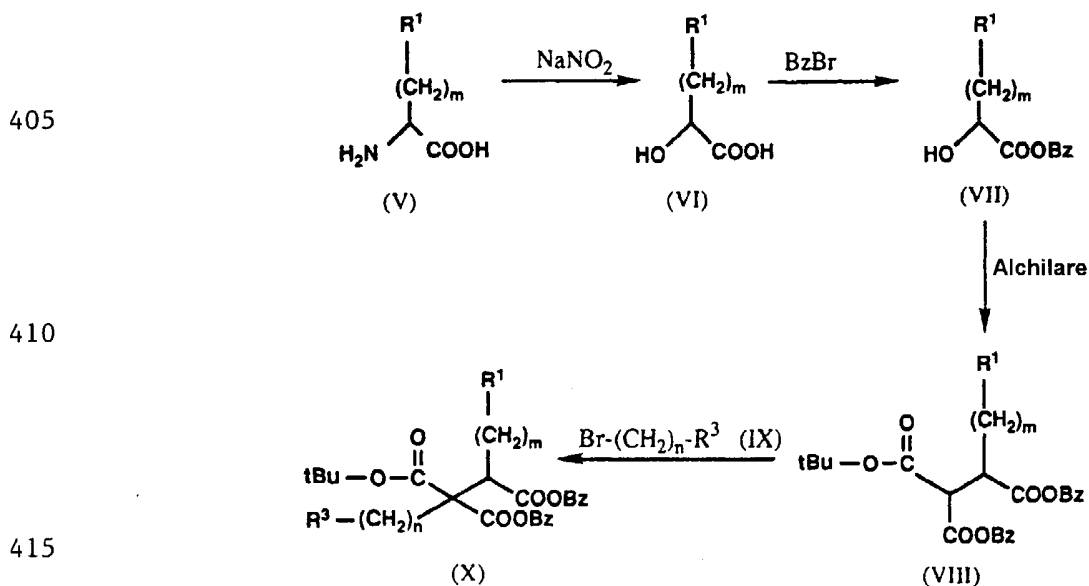
375 Reacția acidului, cu formula structurală (II), cu un compus cu formula struc-
turală (III), are loc într-un solvent organic inert cum sunt, de exemplu, diclorometan,
dimetilformamidă sau alții, folosind 1-hidroxibenzotriazol în prezența unui agent de con-
densare cum este, de exemplu, clorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă,
la o temperatură, de aproximativ 0°C până la temperatura camerei. Alternativ, un acid
cu formula structurală (II) poate fi transformat în acidul clorhidric corespunzător, de
380 exemplu, folosind clorură de oxalil, iar acidul clorhidric este reacționat cu un compus
cu formula structurală (II). Compușii preferați cu formula structurală (III) sunt aceia,
în care: Z reprezintă t-butildimetilsilil sau t-butildifenilsilil. Când este utilizat compusul
cu formula structurală (III), în care: Z, reprezintă tri(alchil inferior)silil, această grupare
este eliminată în timpul reacției și se obține direct compusul cu formula structurală
(1). Pe de altă parte, când se folosește compusul cu formula structurală (III), în care:
385 Z, reprezintă difenil(alchil inferior)silil, această grupare rămâne în produsul de reacție
și urmează după desfacerea legăturii cu ioni de fluor.

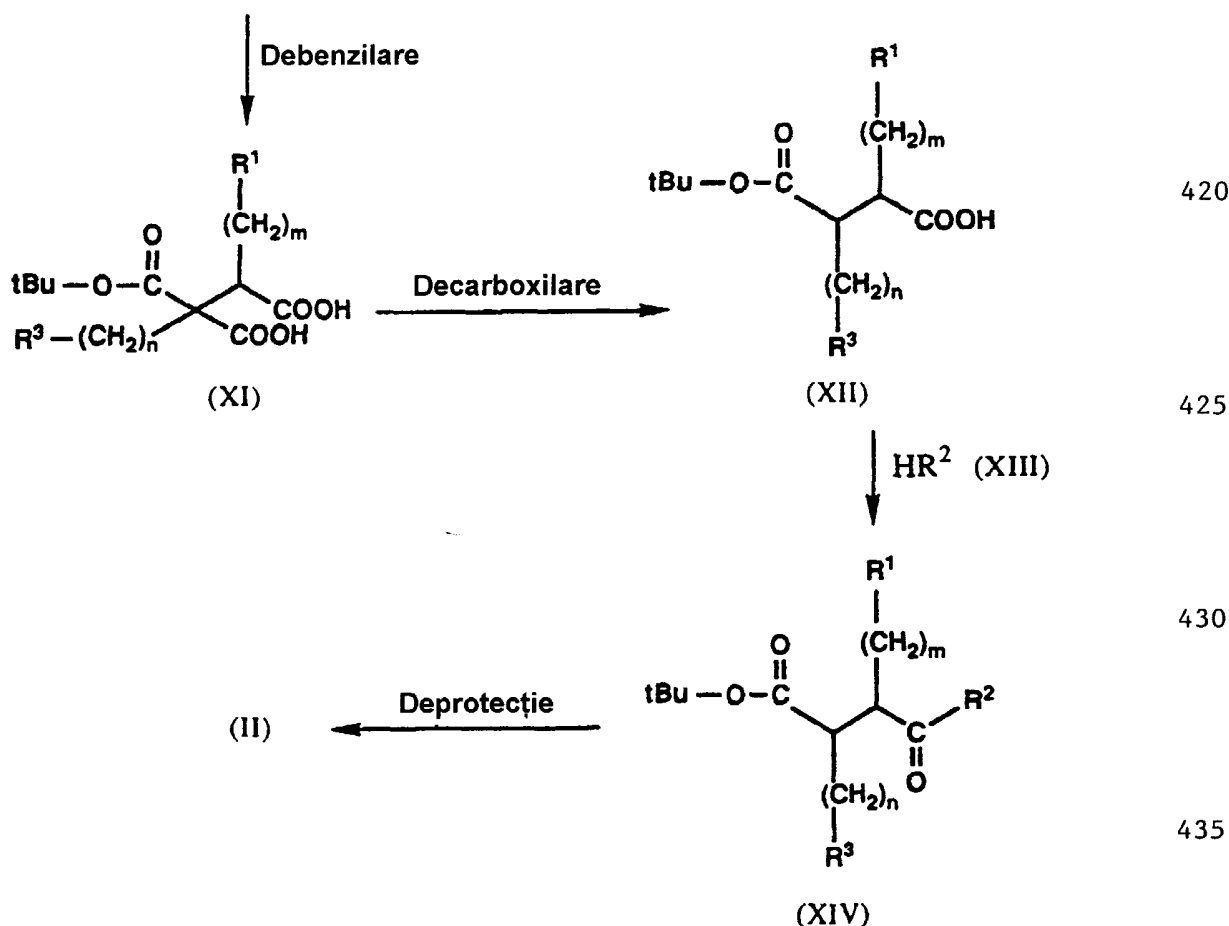
390 Hidrogenarea catalitică a unui compus cu formula structurală (IV) poate fi efec-
tuată într-un solvent organic inert, utilizând hidrogen, în prezența unui metal nobil
drept catalizator. Solvenții organici inerti convenabili sunt, de exemplu, alcoolii inferiori
cum ar fi metanolul, etanolul, etc. Catalizatorul poate fi un metal cum ar fi, platina,
paladiu sau rodiu care poate fi depus pe un suport material convenabil. Paladiu pe
cărbune este catalizatorul ideal. Temperatura și presiunea nu sunt decisive, dar
hidrogenarea catalitică este preferată, la temperatura camerei și la presiune
atmosferică.

395 Compușii, cu formula structurală (I), pot fi transformați în săruri acceptabile
farmaceutic prin tratare cu baze, iar compușii bazici cu formula structurală (I) pot fi
transformați în săruri acceptabile farmaceutic prin tratare cu acizi.

Acizii cu formula structurală (II) sunt utilizați ca intermediari în obținerea
compușilor cu formula structurală (I).

400 Acizii cu formula structurală (II), în care, R¹, R², R³, m și n sunt așa cum au
fost definiți mai înainte, Bz reprezintă benzil iar t-Bu reprezintă t-butil, pot fi preparați
așa cum este arătat în următoarea schemă.





Conform schemei de reacție, în prima fază, un aminoacid cu formula structurală (V) este obținut în conformitate cu procedeul descris de Chenault H.K., Dahmer J. și Whitesides G.M., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364, prin tratare cu nitrit de sodiu, în prezența acidului sulfuric concentrat, este transformat într-un hidroxiacid cu formula structurală (VI) care, în continuare, este reacționat cu bromură de benzil în prezența unei baze organice, cum ar fi, trietilamină, trietilamină, obținându-se un ester benzilic cu formula structurală (VII). Apoi este activat prin reacționare cu anhidridă trifluorometansulfonică și tratat cu t-benzil-butyl malonat în prezența unei baze puternice, cum ar fi, de exemplu, un hidroxid de metal alcalin, precum hidroxidul de sodiu, pentru a da un compus cu formula structurală (VII):(VIII). Tratat în continuare cu o bază puternică, cum ar fi, de exemplu, hidroxidul de metal alcalin, precum hidroxidul de sodiu, și reacționând cu un compus cu formula structurală (IX) rezultă un dibenzil-t-butyl butantricarboxilat cu formula structurală (X), care este apoi debenzilat prin hidrogenare catalitică, de exemplu, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi, paladiu pe cărbune, pentru a se obține un t-butyl dihidrogen butantricarboxilat cu formula structurală (XI). Decarboxilarea acestui produs, de exemplu, prin încălzire în toluen cu trietilamină, care poate fi reacționat *in situ*, obținându-se un t-butyl hidrogen succinat cu formula structurală (XII) care este condensat cu o amină ciclică cu formula structurală (XIII), de exemplu, după metoda cu acid clorhidric sau folosind 1-hidroxibenzotriazol în prezența unui agent de condensare precum clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă pentru a se obține un compus cu formula structurală (XIV) care este neprotejat, de exemplu, prin tratare cu acid trifluoracetic, pentru a se obține un acid cu formula structurală (II).

RO 117325 B1

465 Compușii cu formula structurală (IV) pot fi preparați prin reacția unui acid cu formula structurală (II) cu O-benzilhidroxilamină. Această reacție are loc într-un solvent organic inert, cum ar fi, de exemplu, diclormetan sau dimetilformamida folosind 1-hidroxibenzotriazol în prezența unui agent de condensare precum, clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă.

Ceilalți compuși utilizați ca reactanți sau intermediari în obținerea compușilor cu formula structurală (I) sunt cunoscuți.

470 Compușii cu formula structurală (I) și sărurile lor acceptabile farmaceutic sunt inhibitori de collagenază. Activitatea de inhibare a collagenazei *in vitro* poate fi demonstrată folosind collagenaza obținută dintr-o cultură de fibroblaste umane sinoviale conform metodei lui Dayer J. M. și colab., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), 73 945, urmând activarea procollagenazei într-un mediu condiționat prin tratament cu tripsină. Eficacitatea collagenazei a fost măsurată utilizând collagen acetilat - ¹⁴C din tendoanele cozii de șobolan ca substrat și metoda de analiză prin microtitrare pe suprafață a lui Johnson-Wint, B. Anal. Biochem. (1980), 104, 175. IC₅₀ este acea concentrație a compusului sau a sării din prezenta invenție din enzima asimilată care reduce stratificarea substratului și solubilizarea la 50 % a aceleia realizate de enzimă singură.

480 Rezultatele obținute în testul anterior folosind compușii și sărurile reprezentative din această invenție sunt prezentate în tabelul 1 de mai jos:

Tabelul 1

	Produsul din exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)
485	2	18,0
	4	7,0
	5	2,5
	7	6,5
	9	8,5
490	16	4,1
	17	2,35
	23	34,0

495 Compușii cu formula structurală (I) și sărurile lor acceptabile farmaceutic pot fi tilizați drept medicamente, de exemplu, sub formă de preparate farmaceutice. Preparatele farmaceutice pot fi administrate oral, sub formă de tablete, tablete enterice, drajeuri, capsule gelatinoase tari și moi, soluții, emulsii sau suspensii. Câteodată, ele pot fi administrate rectal sub formă de supozitoare, sau parenteral, sub formă de soluții injectabile.

500 Pentru prepararea și fabricarea preparatelor farmaceutice, compușii cu formula structurală (I) și sărurile lor acceptabile farmaceuti pot fi formulate pe suporturi inerte terapeutic, anorganice sau organice. Lactoza, amidonul din cereale și derivații lui, talcul, acidul stearic sau sărurile acestuia, pot fi uilizate drept suporturi pentru tablete, tablete enterice, drajeuri și capsule gelatinoase tari. Suporturile adecvate

RO 117325 B1

pentru capsule gelatinoase moi sunt, de exemplu, uleiurile vegetale, cerurile, grăsimile, polioli lichizi și semisolizi și altele asemenea. Depinzând de natura ingredientului activ, nu se folosesc suporturi în cazul capsulelor din gelatină moale. Suporturile adecvate pentru fabricarea soluțiilor și a siropurilor sunt, de exemplu, apa, polioli, zaharoza, zahărul invertit, glucoza și altele asemenea. Suporturile convenabile pentru fabricarea soluțiilor injectabile sunt, de exemplu, apa, alcoolii, polioli, glicerina, uleiurile vegetale și altele. Uleiurile naturale și viscoase, cerurile, grăsimile, polioli semilichizi și alții sunt suporturi adecvate pentru fabricarea supozitoarelor. 505
510

Preparatele farmaceutice mai pot conține adjuvanți pentru stabilizare, agenți de sicativare, emulsifianți, substanțe de îndulcire, cooranți, substanțe odorante, aromatizanti, săruri pentru reglarea presiunii osmotice, agenți tampon de suprafață sau antioxidanți. 515

Medicamentele conținând un compus cu formula structurală (I) sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic și un suport acceptabil terapeutic precum și un procedeu de fabricarea a acestor medicamente sunt descrise în această invenție. Acest procedeu cuprinde amestecarea unui compus cu formula structurală (I) sau a sării acceptabilă farmaceutic, cu un suport material inert terapeutic și introducerea într-o formă galenică de administrare. 520

Compușii cu formula structurală (I) și sărurile acestora acceptabile farmaceutic sunt utilizați în controlul și prevenirea bolilor, în special în controlul și prevenirea bolilor degenerative ale încheieturilor sau în tratamentul tumorilor extinse, a sclerozei sau a sclerozei umltiple. Dozajul poate varia în limite largi și va fi, bineînțeles, ajustat sau adaptat la cerințele individuale. În general, în cazul administrării la adulți, o doză zilnică, de la aproximativ 5 la aproximativ 30 mg, preferabil, de la 10 la 15 mg, este indicată, pe de altă parte limita superioară poate fi depășită când acest lucru este convenabil. Doza zilnică poate fi adminstrată sub forma unei singure doze sau divizată în mai multe doze. 525
530

În continuare, se dau următoarele exemple pentru ilustrarea invenției. În aceste exemple toate temperaturile sunt exprimate în °C.

Exemplul 1. O soluție de 0,575 g de 1[2(R)-[1-(R sau S)-benziloxicarbamoil]-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]piperidină (diastereoizomer) în 10 ml de etanol este hidrogenată în prezența a 0,4 g de catalizator 5 % paladiu pe cărbune, timp de 6 h. Catalizatorul este îndepărtat prin filtrare și soluția este evaporată. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând diclormetan/metanol (96:4) drept eluent pentru a da 0,37 g de 1-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-propionil]piperidină (diastereoizomer) sub forma unei spume albe. 535
540
RMN(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)⁺. 545

Materia primă a fost preparată după cum urmează:

(i) O soluție constituită din 4,9 g din acidul 2(R)-amino-3-ciclopropilpropionic (preparat după o metodă analoagă celei descrise de Chenault H.K., Dahmer J. și Whitesides G.M. în J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6354-6364) în 50 ml de apă conținând 4,05 ml de acid sulfuric concentrat este încălzită, la 45°C. O soluție de 550

RO 117325 B1

10,5 g de nitrit de sodiu în 20 ml de apă se adaugă prin picurare, timp de 30 min. Soluția este agitată, la 45°C, timp de 4 h și apoi răcită, la temperatura camerei. Soluția este extrasă cu 50 ml de acetat de etil în trei porții. Extractele combinate sunt spălate cu apă și uscate peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul este evaporat
555 pentru a da 3,95 g de ulei galben conținând acid 3-ciclopropil-2(R)-hidroxipropionic care este folosit în faza următoare fără a fi purificat.

Rf(diclorometan/metanol 9:1) = 0,65.

(ii) O soluție de 3,95 g din produsul format în etapa (i) în 50 ml de acetat de etil este tratată cu 5,32 ml trietilamină și 3,8 ml bromură de benzil. Amestecul este agitat și încălzit la reflux, timp de 3 h și apoi, este menținut la maturare, la temperatura camerei pe durata nopții. Suspensia este spălată cu acid clorhidric 2M, apă și soluție de clorură de sodiu saturată. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul este evaporat. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând drept eluent hexan/acetat de etil (2:1) pentru a se obține 3,36 g de de
560 benzil 3-ciclopropil-2(R)-hidroxipropionat sub forma unui ulei de culoare galbenă.

RMN(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 (br.d, 1H); 1,69-1,54 (m, 2H); 0,87-0,74 (m, 1H); 0,45-0,34 (m, 2H); 0,08-0,07 (m, 2H).
565

(iii) O soluție de 3,36 g din compusul produs în etapa (ii) și 1,49 ml de piridină în 10 ml de diclorometan sunt adăugate prin picurare la o soluție de 3,07 ml de anhidridă trifluorometansulfonică în 15 ml de diclorometan, la 0°C, timp de 30 min sub agitare. Amestecul este agitat, la 0°C, timp de 2 h și apoi este spălat cu apă și o soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul este evaporat pentru a se obține 5,37 g de 3-ciclopropil-2(R)-trifluorometil-sulfoniloxipropionat sub forma unui ulei de culoare portocalie care este utilizat în etapa următoare fără o purificare suplimentară.
570
575

R_f (hexan/acetat de etil 4:1) = 0,5.

(iv) O soluție de 3,8 g de t-benzil-butyl malonat în 50 ml de 1,2-dimetoxietan este tratată cu 0,504 g dintr-o dispersie de 80 % hidrură de sodiu în ulei mineral. Amestecul este agitat, la temperatura camerei, timp de 30 min și apoi răcit, la 0°C. O soluție din 5,37 g din produsul de la punctul (iii) în 20 ml de diclorometan este adăugată prin picurare. Amestecul este agitat, la 0°C, timp de 2 h și apoi este ținut la cald, la temperatura camerei, întreaga noapte. Solventul este evaporat și reziduul este dizolvat în acetat de etil. Soluția este spălată cu apă și soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul este evaporat pentru a se obține 6,54 g de 2,3-dibenzil 3-t-butyl 1-ciclopropil-2(R),3(R,S),3-propantricarboxilat sub forma unui amestec de diastereoizomeri 1:1 și sub forma unui ulei de culoare portocalie.
580
585

RMN (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, 2H); 1,52-1,38 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,39 (s, 9H); 0,79-0,63 (m, 2H); 0,49-0,38 (m, 4H); 0,12-0,0007 (m, 4H).
590

(v) O soluție de 6,4 g din produsul obținut în etapa (iv) în 30 ml de 1,2-dimetoxietan este tratată cu 0,446 g dintr-o dispersie de 80 % hidrură de sodiu în ulei mineral. Amestecul este agitat, la temperatura camerei, timp de 30 min. O soluție de 3,84 g de 1-(brommetil)-3,4,4-trimetil-2,5-imidazolindionă în 20 ml de 1,2-dimetoxietan este adăugată prin picurare, timp de 15 min. Amestecul este agitat, la
595

RO 117325 B1

temperatura camerei, timp de 36 h, solventul este evaporat, iar reziduul este dizolvat în acetat de etil și spălat cu apă și soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul este evaporat. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând hexan/acetat de etil (7:3) și apoi hexan/acetat de etil (6:4) pentru a se obține 6,4 g de 2,3-benzil 3-t-butil 1-ciclopropil-4-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)-2(R),3(R,S),3-butantricarboxilat sub forma unui amestec de diastereoizomeri (1:1) și sub forma unui ulei limpede. 600

RMN(CDCI₃): 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); 2,00-1,90 (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); 0,15-0,0005 (m, 2H); 0,04-0,04 (m, 2H). 605

(vi) O soluție de 3,0 g din produsul obținut în etapa (v) în 30 ml de 2-propanol este hidrogenată în prezența a 0,3 g paladiu pe cărbune 5 % drept catalizator, timp de 2 h. Catalizatorul este recuperat prin filtrare și soluția este evaporată. Reziduul este reevaporat din 20 ml de toluen și apoi dizolvat în 50 ml de toluen. Soluția este tratată cu 0,693 ml de trietilamină și amestecul este încălzit la reflux, timp de 2 h. Soluția este răcită, la temperatura camerei și spălată cu acid clorhidric 2 M, apă și soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul se evaporă pentru a se obține 1,85 g de 4-t-butil hidrogen 2(R)-(ciclopropilmetil)-3(R sau S)-[(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)metil]succinat aproximativ sub forma unui amestec de 6:1 de diastereoizomeri și sub forma unui ulei de culoare galbenă. 610

MS: 383 (M+H)⁺
R_f (diclormetan/metanol 9:1) = 0,41. 615

(vii) O soluție de 1,0 g din produsul obținut în etapa (vi) în 10 ml de diclormetan este răcită, la 0°C și tratată succesiv cu 0,665 ml de N-etilmorfolină, 0,481 g 1-hidroxibenzotriazol și 0,602 g de clorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă. Amestecul este agitat, la 0°C, timp de 30 min și apoi tratat cu 0,517 ml de piperidină. Soluția este lăsată la cald, la temperatura camerei și agitată întreaga noapte. Soluția este spălată cu o soluție de 5 % de carbonat acid de sodiu, acid clorhidric 2 M și o soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul se evaporă pentru a se obține 1,01 g de 1[2(R)-[1(R sau S)-(t-butoxicarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]piperidină sub forma unui amestec de diastereoizomeri de 6:1 și sub forma unui cauciuc de culoare galbenă. 620

MS: 450 (M+H)⁺
R_f (diclormetan/metanol 95:5) = 0,51. 625

(viii) O soluție de 1,0 g din produsul obținut în etapa (vii) în 2 ml de acid trifluoroacetic este amestecată la temperatura camerei, timp de 2,5 h. Solventul este evaporat și reziduul este reevaporat din toluen. Reziduul este dizolvat în dietileter și soluția este extrasă cu două porții de soluție apoasă 5 % de carbonat acid de sodiu. Extractele combinate sunt acidificate, la un pH=2 cu acid clorhidric concentrat și produsul este extras cu două porții de diclormetan. Extractele organice combinate sunt spălate cu apă și cu o soluție saturată de clorură de sodiu și uscate peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul se evaporă pentru a se obține 0,634 g despumă albă 630

640

care conține 1-[2(R)-[1(R sau S)carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]piperidină sub forma unui amestec de diastereoizomeri de 6:1, care este utilizat în etapa următoare fără a mai fi purificat.

645 R_f (diclormetan/metanol 9:1) = 0,31.

(ix) O soluție de 0,634 g din produsul obținut în etapa (viii) în 10 ml de diclormetan este răcită, la 0°C. Soluția este tratată succesiv cu 0,41 ml de N-etilmorfolină, 0,296 g de 1-hidroxibenzotriazol și 0,371 g clorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă. Amestecul este agitat, la 0°C, timp de 30 min. O soluție de 0,238 g de 650 O-benzilhidroxilamină în 2 ml de diclormetan este adăugată. Amestecul este lăsat la cald, la temperatura camerei și este agitat întreaga noapte. Soluția este spălată cu două porții dintr-o soluție apoasă 5 % de carbonat acid de sodiu și apoi cu acid clorhidric 2 M, apă și o soluție saturată de clorură de sodiu. După uscare peste sulfat de magneziu anhidru, solventul este îndepărtat prin evaporare. Reziduul este purificat prin 655 cromatografie rapidă pe silicagel utilizând diclormetan/metanol (98:2) pentru eluare și apoi se obțin 0,592 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)benziloxycarbamoil]-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]piperidină (diastereoizomer 1) sub forma unei spume albe.

660 RMN(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); 1,49-1,40 (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)⁺.

665 **Exemplul 2.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,391 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]-4-piperidinol (diastereoizomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,33 g de 1-[3-ciclopropil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol (diastereoizomer 1) sub forma unei spume de culoare albă.

670 RMN(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).
675 MS: 425 (M + H)⁺.

Exemplul 3. În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,822 g de 3-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropil]-3-azabibiciclo[3,2,2]nonan (diastereoizomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,496 g de 3-[3-ciclopropil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabibiciclo[3,2,2]nonan (diastereoizomer 1) sub forma unei spume de culoare albă.

680 RMN(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); 1,68-1,55 (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 (m, 2H).
685 MS: 449 (M + H)⁺.

RO 117325 B1

- Exemplul 4.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,6 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]-3-ciclobutilpropionil]piperidină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,5 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau s)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil] propionil] piperidină (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă. 690
RMN(MeOD): 3,67 (dd, 1H, J=15,10); 3,64-3,46 (m, 4H); 3,34 (dd, 1H, J = 15,8); 3,12 (td, 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). 695
MS: 423 (M + H)⁺.
- Exemplul 5.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,4 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-piperidinol (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,294 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil] propionil]-4-piperidinol sub forma unei spume de culoare albă. 700
RMN(MeOD): 4,15-4,05 (m, 1H); 4,04-3,90 (m, 1H); 3,90-3,80 (m, 1H); 3,72-3,57 (m, 2H); 3,45-3,30 (m, 2H); 3,18-3,06 (m, 2H); 2,94-2,85 (d, 3H, J = 5); 2,21-1,36 (m, 13H); 1,33 (d, 3H, J = 3); 1,31 (d, 3H, J = 6). 705
MS: 439 (M + H)⁺.
- Exemplul 6.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,642 g de 3-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]-3-ciclobutil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,348 g de 3-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă. 710
RMN(MeOD): 3,92-3,83 (m, 2H); 3,76 (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). 715
MS: 463 (M + H)⁺.
- Exemplul 7.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,5 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]-3-ciclopentilpropionil]-4-piperidinol (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,4 g de 1-[3-ciclopentil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil] propionil]-4-piperidinol (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă. 720
RMN(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); 3,05-1,42 (m, 12H); 1,38-1,25 (m, 7H); 1,18 -1,01 (m, 3H). 725
MS: 453 (M + H)⁺.
- Exemplul 8.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,57 g de 3-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]-3-ciclopentil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,48 g de 3-[3-ciclopentil-2-(R)-[1(R sau s)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă. 730
735

RO 117325 B1

RMN(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)⁺.

- 740 **Exemplul 9.** O soluție de 0,421 g dintr-un amestec de 6:1 dintre diastereoziomerul 1 și diastereoziomerul 2 al 1-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]piperidină preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), în 10 ml de diclormetan, este răcită la 0°C. Soluția este tratată cu 0,211 g de 1-hidroxibenzotriazol, 0,24 g de clorură de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă și 0,22 ml de N-metilmorfolină. Amestecul este agitat, la 0°C timp, de 15 min. O soluție din 0,295 g de O-(t-butildimetilsilil)hidroxilamină și se adaugă 0,22 ml de N-metilmorfolină în 5 ml de diclormetan. Amestecul este ținut la căldură, la temperatura camerei și este lăsat sub agitare peste noapte. Soluția este spălată cu două porțiuni de soluție apoasă 5 % de carbonat acid de sodiu, urmată de acid clorhidric 2 M și o soluție saturată de clorură de sodiu.
- 745
- 750 După uscarea peste sulfat de magneziu anhidru, se evaporă solventul. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel, utilizând drept eluent diclormetan/metanol (96:4) pentru a se obține 0,123 g de 1-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină (diastereoizomerul 1) sub forma unei spume albe. RMN(MeOD): 3,74-3,66 (m, 3H); 3,53-3,45 (m, 2H); 3,34 (ddJ = 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).
- 755 MS: 437 (M + H)⁺.

- Exemplul 10.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,328 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclohexilpropionil]piperidină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,269 g de 1-[3-ciclohexil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă.
- 760
- 765 RMN(MeOD): 3,87-3,77 (m, 2H); 3,7 (dd, J = 14,9, 1H); 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)⁺.

- Exemplul 11.** În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 0,8 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), când se obțin 0,3 g de 4-[3-ciclopentil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomer 1) sub forma unei spume de culoare albă.
- 770
- 775 RMN(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); 2,7-2,5 (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)⁺.

- Exemplul 12.** În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,3 g de 4-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxycarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioxid (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin
- 780

RO 117325 B1

0,2 g de 4-[3-ciclopentil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazin S,S-dioxid (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

785

RMN(MeOD): 4,45-4,3 (m, 2H); 4,0-3,93 (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)⁺.

Exemplul 13. În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 0,8 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), când se obțin 0,24 g de 4-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

790

RMN(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, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,78-2,72 (m, 1H); 2,66-2,52 (m, 3H); 2,18-2,08 (m, 8H); 2,05-1,93 (m, 2H); 1,85-1,45 (m, 6H); 1,13 (s, 3H); 1,11 (s, 3H).

795

MS: 441 (M + H)⁺.

800

Exemplul 14. În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 1,22 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), când se obțin 0,45 g de 4-[3-ciclohexil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

805

RMN(MeOD): 4,12-4,02 (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, 2H); 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).

810

MS: 469 (M + H)⁺.

Exemplul 15. În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 1,164 g din amestecul diastereoizomerilor lui 3-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidincarboxamidă preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), când se obțin 0,329 g de 3-[3-ciclopentil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidincarboxamidă (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

815

RMN(MeOD): 5,09-4,72 (m, 2H); 4,51 și 4,46 (ambele s, 1H total); 3,84 și 3,64 (ambele dd, J = 14,8, 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).

820

MS: 554 (M + H)⁺.

Exemplul 16. În același mod cu cel descris în exemplul 1, pornind de la 0,223 g de 4-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-morfolină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,112 g de 4-[3-ciclohexil-2-

825

RO 117325 B1

830 (R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil) etil] propionil]morfolină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă. RMN(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)⁺.

835 **Exemplul 17.** În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 1,298 g de amestec al diastereoziomerilor ai 3-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopentilpropionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidincarboxamidă (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(viii), când se obțin 0,45 g de 4-[3-ciclohexil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

840 RMN(MeOD): 4,09-4,51 (m, 2H); 4,47 și 4,43 (ambele s, 1H total); 3,82 și 3,62 (ambele dd, J = 14,10, total 1H); 3,37 și 3,17 (ambele dd, J = 14,5, total 1H); 3,13-2,70 (m, 8H); 1,96-1,25 (m, 21H); 1,23-0,99 (m, 2H).

845 MS: 526 (M + H)⁺.

Exemplul 18. În același mod cu cel descris în primul paragraf din exemplul 1, pornind de la 0,289 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-carboxi-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-fenilpiperazină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,121 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-[(hidroxicarbamoil)metil]-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-fenilpiperazină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

850 RMN(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); 855 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)⁺.

Exemplul 19. În același mod cu cel descris în exemplul 9, pornind de la 0,455 g de 4-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]morfolină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,194 g de 4-[3-ciclohexil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

860 RMN(MeOD): 3,80-3,51 (m, 9H); 3,42 (dd, J = 14,6, 1H); 3,14-3,06 (dt, J = 4,11, 1H); 3,04-2,86 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,23-2,11 (m, 1H); 2,06-1,95 (m, 2H); 865 1,91-1,73 (m, 2H); 1,71-1,46 (m, 4H); 1,35 (s, 3H); 1,34 (s, 3H).

MS: 425 (M)⁺.

Exemplul 20. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,289 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-fenilpiperazină (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,384 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

870

RO 117325 B1

RMN(MeOD): 3,77-3,69 (m, 1H); 3,61 (dd, J = 14,6, 1H); 3,53-3,44 (m, 2H); 3,39-3,31 (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). 875

MS: 409 (M + H)⁺.

Exemplul 21. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,176 g de 8-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-1,4-dioxo-8-azaspiro-[4,5]decan (diastereoziomerul 1), preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), când se obțin 0,084 g de 8-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decan (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă. 880 885

RMN(MeOD): 4,02 (m, 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)⁺. 890

Exemplul 22. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,443 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-metoxipiperidină (diastereoziomerul 1) s-au obținut 0,319 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoxipiperidină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă. 895

RMN(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)⁺. 900

Materia primă este preparată după cum urmează:

(i) O soluție de 0,925 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(t-butoxicarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]-4-hidroxipiperidină în 8 ml de dimetilformamidă este tratată cu 1,08 g de iodură de metil și 1,79 g de oxid de argint. Amestecul este agitat, la temperatura camerei, la întuneric timp de 2 zile. Se adaugă apoi în porțiuni 0,54 g de iodură de metil și 0,895 g oxid de argint după amestecul este agitat mai mult de 3 zile. Solventul este evaporat iar reziduul este suspendat în acetat de etil și filtrat. Soluția de acetat de etil este concentrată iar reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel utilizând acetat de etil drept eluant. Astfel s-au obținut 0,61 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(t-butoxicarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclopropilpropionil]-4-metoxipiperidină sub forma unui cauciuc incolor. 905 910

(ii) Într-o manieră analogă celei descrise în exemplul 1 etapele (viii)-(ix), din 0,61 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(t-butoxicarbonil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-metoxipiperidină când s-au obținut 0,443 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-4-metoxipiperidină (diastereoziomerul 1) sub forma unui cauciuc incolor. 915

Exemplul 23. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,94 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-octahidroazocină (diastereoziomerul 1) 920

RO 117325 B1

925 preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (l)-(ix), s-au obținut 0,663 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-octahidroazocină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

RMN(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)⁺.

930 **Exemplul 24.** În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,37 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]piperidină (diastereoziomerul 1) preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1, etapele (v)-(ix), folosind 3-(brommetil)-5,5-dimetiloxazolidin-2,4-dionă în locul compusului 1-(brommetil)-3,4,4-trimetil-2,5-imidazolindionă, s-au obținut 0,131 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(5,5-dimetil-2,4-dioxo-1-oxazolidinil)etil]propionil]piperidină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

935 RMN(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).

940 MS: 410 (M + H)⁺.

Exemplul 25. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,42 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-hexahidroazepină (diastereoziomerul 1) preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1, etapele (i)-(ix), s-au obținut 0,197 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hexahidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-hexahidroazepină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

945 RMN(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).

950 MS: 437 (M + H)⁺.

Exemplul 26. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,37 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]-3-ciclobutilpropionil]-piperidină (diastereoziomerul 1) preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), folosind 2-(brommetil)-hexahidro-1,3-dioxopirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol, s-au obținut 0,118 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[2-(hexahidro-1,3-dioxopirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-2-il)-1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)etil]propionil]-piperidină sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

955 RMN(MeOD): 3,68-3,56 (m, 8H); 3,52-3,39 (m, 2H); 3,17-3,09 (m, 1H); 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).

960 MS: 422 (M + H)⁺.

Exemplul 27. În același mod cu cel descris în primul paragraf al exemplului 1, pornind de la 0,222 g de 1-[2(R)-[1(R sau S)-(benziloxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]-3-ciclobutilpropionil]-piperidină preparat într-un mod analog cu cel descris în exemplul 1 etapele (i)-(ix), folosind N-brommetil-ftalimidă, s-au obținut 0,013 g de 1-[3-ciclobutil-2-(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimidoetil]propionil]-piperidină (diastereoziomer 1) sub forma unei substanțe solide de culoare albă.

965

RO 117325 B1

RMN(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).

970

MS: 428 (M + H)⁺.

În continuare, se dau două exemple de compoziții farmaceutice conținând derivații acidului hidroxamic din prezenta invenție.

975

Exemplul A.

Tabletele conținând următoarele ingrediente pot fi produse într-o manieră convențională:

Ingredient	Per tabletă (mg)
Derivat al acidului hidroxamic	10,0
Lactoză	125,0
Amidon din cereale	75,0
Talc	4,0
Stearat de magneziu	1,0
Total greutate	215,0

980

985

Exemplul B.

Capsulele conținând următoarele ingrediente pot fi produse într-o manieră convențională:

Ingredient	Per capsulă (mg)
Derivat al acidului hidroxamic	10,0
Lactoză	165,0
Amidon din cereale	20,0
Talc	5,0
Greutatea capsulei pline	200,0

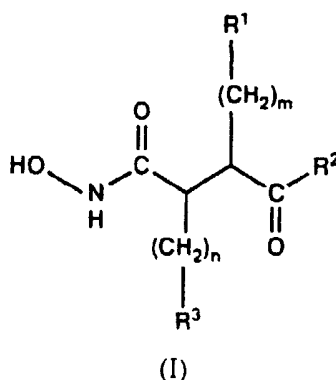
990

995

Revendicări

1. Derivați ai acidului hidroxamic cu formula structurală generală (I):

1000



1005

caracterizați prin aceea că,

R¹, reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

1010

RO 117325 B1

1015 R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu heterociclic cu punte de N care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mono(alchil inferior)amino, di(alchil inferior)amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino;

1020 R^3 , reprezintă un nucleu heterociclic cu punte de N, cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru adițional al ciclului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril;

1025 R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare; m este 1 sau 2 și n este, de la 1 la 4,

precum și sărurile acestora acceptabile farmaceutic.

2. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I):

1030 R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil;

1035 R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5, 6 sau 7 atomi sau un nucleu N heterociclic care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al ciclului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mono(alchil inferior)amino, di(alchil inferior) amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino;

1040 R^3 , reprezintă un nucleu heterociclic conținând N, cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S ca membru adițional al ciclului, într-o poziție sau în poziții altele decât cele adiacente la atomul de azot de legătură, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril; și

1045 R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior sau o grupare protectoare.

3. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I):

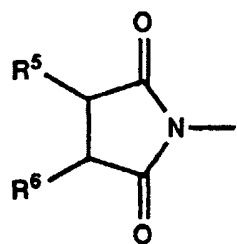
1050 R^2 , reprezintă 1-pirolidinil, piperidino, 4-aril-1-piperazinil, morfolino, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il 1,1-dioxid, tiazolidin-3-il, hexahidroazepino sau octahidroazocino opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon prin gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo cetalizat sau mono(alchil inferior)carbamoil, sau 3-azabicyclo[3,2,2]nonan.

4. Derivați, conform revendicării 3, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), R^2 , reprezintă piperidino sau hidroxipiperidino.

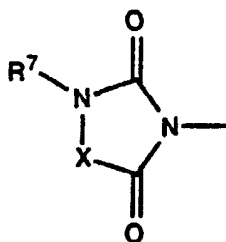
1055 5. Derivați, conform revendicării 4, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), R^2 , reprezintă hidroxipiperidino sau 4-hidroxipiperidino.

RO 117325 B1

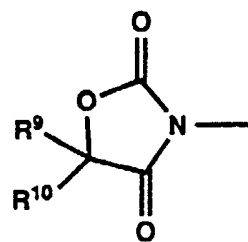
6. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), R³, reprezintă o grupare cu formula structurală (b), (c) sau (g):



(b)



(c)



(g)

1060

1065

în care:

R⁵ și R⁶, reprezintă fiecare hidrogen sau împreună reprezintă o legătură adițională sau restul unui nucleu benzenic condensat;

1070

R⁷, reprezintă hidrogen, alchil inferior sau aril;

X, reprezintă -CO-, -CH₂-, -CH(alchil inferior)-, -C(alchil inferior)₂-, -NH-, -N(alchil inferior)- sau -O-; sau când R⁷ reprezintă alchil inferior și X reprezintă -N(alchil inferior)-, grupările alchil inferior pot fi legate pentru a forma un nucleu cu 5, 6 sau 7 atomi; și

1075

R⁹ și R¹⁰, fiecare reprezintă hidrogen sau alchil inferior.

7. Derivați, conform revendicării 6, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), R³ reprezintă o grupare cu formula structurală (c), R⁷, reprezintă alchil inferior, iar X, reprezintă -C(alchil inferior)₂.

8. Derivați, conform revendicării 7, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), R³, reprezintă 3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil.

1080

9. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula structurală (I), *m* și *n* sunt 1.

10. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-piperidină.

1085

11. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.

12. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină.

1090

13. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.

1095

14. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-piperidinol.

15. Derivat, conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** este 1-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină.

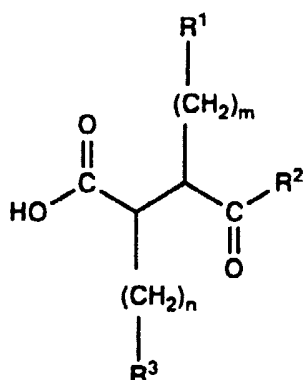
1100

RO 117325 B1

16. Derivați, conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că** sunt
3-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan,
1105 3-[3-ciclopropil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan,
3-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-3-azabicyclo[3,2,2]nonan.
17. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** sunt
1110 1-[3-ciclohexil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-piperidină,
4-[3-ciclohexil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină,
S,S-dioxid de 4-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]tetrahidro-1,4-tiazină,
1115 4-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină,
4-[3-ciclohexil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-tetrahidro-1,4-tiazină,
1120 3-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-5,5-dimetil-N-propil-4(R)-tiazolidincarboxamidă,
4-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină,
1125 3-[3-ciclopentil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-N,5,5-trimetil-4(R)-tiazolidincarboxamidă,
4-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-fenilpiperazină,
4-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]morfolină,
1130 1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]pirolidină,
8-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decan,
1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]-4-metoxipiperidină,
1135 1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]octahidroazocină,
1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]piperidină,
1140 1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-(3,4,4-trimetil-2,5-dioxo-1-imidazolidinil)etil]propionil]hexahidroazepină,
1-[3-ciclobutil-2(R)-[2(hexahidro-1,3-dioxopirazolo[1,2-][1,2,4]triazol-2-il) -1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)etil]propionil]piperidină, și
1-[3-ciclobutil-2(R)-[1(R sau S)-(hidroxicarbamoil)-2-ftalimido-etil] propionil] piperidină.
1145

RO 117325 B1

18. Procedeu de preparare a compușilor cu formula structurală (I) prin hidroxiamidarea unui acid carboxilic, într-un solvent inert, **caracterizat prin aceea că** are loc reacția unui acid cu formula structurală generală (II)



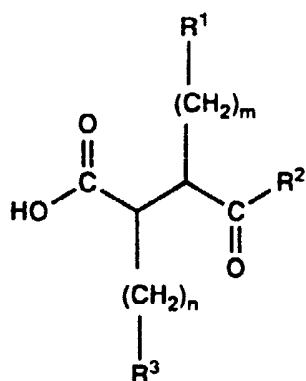
(II)

în care: R^1 , R^2 , R^3 , m și n au semnificațiile din revendicarea 1, cu un derivat aminic cu formula structurală (III):



în care: Z, reprezintă hidrogen, tri(alchil inferior)silil sau difenil(alchil inferior)silil, într-un solvent inert cum ar fi diclorometan, dimetilformamidă, folosind 1-hidroxibenzotriazol în prezența unui reactiv de condensare cum ar fi, clorhidrat de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimidă, la o temperatură, de la aproximativ 0°C până la temperatura camerei, și eventual, îndepărtarea grupării difenil(alchil inferior)silil din produs, și, dacă se dorește, transformarea compusului cu formula structurală (I) într-o sare acceptabilă farmaceutic prin tratare cu acizi sau baze.

19. Intermediar pentru realizarea procedurii definite în revendicarea 18 având structura corespunzătoare formulei generale (II):



(II)

caracterizat prin aceea că,

R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclo-pentil sau ciclohexil;

R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu heterociclic conținând N, care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mono(alchil inferior)amino,

RO 117325 B1

di(alchil inferior)amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino;

1195

R^3 , reprezintă un nucleu heterociclic conținând N, cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru adițional al ciclului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril;

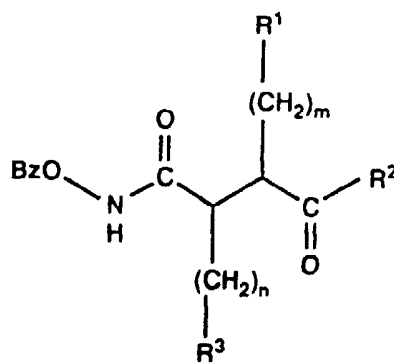
1200

R^4 , reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare; m este 1 sau 2, și n este, de la 1 la 4.

1205

20. Procedeu de preparare a compușilor, cu formula structurală (I), prin hidrogenarea catalitică a unui compus benziloxycarbamoil, în prezența unui solvent organic inert, folosind drept catalizator un metal nobil, **caracterizat prin aceea că** are loc hidrogenarea catalitică a unui compus cu formula structurală (IV):

1210



1215

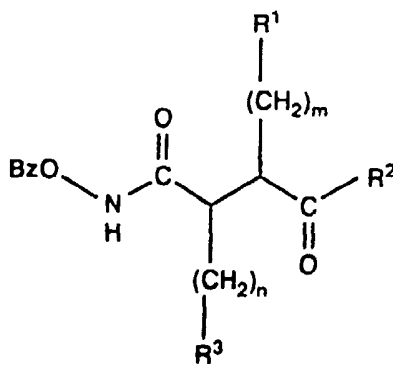
1220

în care: R^1 , R^2 , R^3 , m și n au semnificațiile din revendicarea 1, iar Bz reprezintă benzil, hidrogenarea având loc în solvenți organici inerti cum ar fi alcanolii inferiori, în prezența unui catalizator de platină, paladiu sau rodiu, pe suport de cărbune, la temperatura camerei și la presiune atmosferică și, eventual, transformarea compusului cu formula structurală (i) într-o sare acceptabilă farmaceutic prin tratare cu acizi sau baze.

1225

21. Intermediar pentru realizarea procedurii definite în revendicarea 20, care are structura corespunzătoare formulei generale (IV):

1230



1235

caracterizat prin aceea că,

R^1 , reprezintă ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil;

RO 117325 B1

R^2 , reprezintă un nucleu monociclic saturat cu 5 până la 8 atomi sau un nucleu heterociclic conținând N, care este legat prin atomul de N și care, atunci când este monociclic, conține opțional NR^4 , O, S, SO sau SO_2 ca membru al nucleului și/sau este opțional substituit la unul sau mai mulți atomi de carbon, cu gruparea hidroxi, alchil inferior, alcoxi inferior, oxo, oxo cetalizat, amino, mono(alchil inferior)amino, di(alchil inferior)amino, carboxi, alcoxycarbonil inferior, hidroximetil, alcoximetil inferior, carbamoil, mono(alchil inferior)carbamoil, di(alchil inferior)carbamoil sau hidroxiimino; 1240

R^3 , reprezintă un nucleu heterociclic conținând N, cu 5 sau 6 atomi care este legat prin atomul de azot, conține opțional N, O și/sau S, SO sau SO_2 ca membru adițional al ciclului, este substituit prin oxo la unul sau la ambii atomi de carbon adiacenți atomului de azot de legătură și este opțional benzo-condensat sau opțional, este substituit la unul sau la mai mulți atomi de carbon prin gruparea alchil inferior sau oxo și/sau pe oricare atom(ii) de azot cu gruparea alchil inferior sau aril; 1250

R^4 reprezintă hidrogen, alchil inferior, aril, aralchil sau o grupare protectoare; m este 1 sau 2, iar n este, de la 1 la 4.

22. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că** ea conține o cantitate eficientă dintr-un compus cu formula structurală (I) împreună cu un material purtător inert și care se folosește în controlul sau prevenirea bolilor degenerative ale articulațiilor sau pentru tratarea tumorilor agresive, aterosclerozei sau a sclerozei multiple. 1255

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Pușcaș Corina**

