



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 748**

51 Int. Cl.:

C07C 311/29 (2006.01) **C07D 295/12** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **C07D 213/42** (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01) **C07D 257/04** (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01) **A61K 31/18** (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00951481 .1**

96 Fecha de presentación : **07.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1202961**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.05.2002**

54

Título: **Derivados del ácido hidroxámico arilsulfonamido-sustituido.**

30

Prioridad: **09.08.1999 GB 9918684**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2010

73

Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72

Inventor/es: **Breitenstein, Werner;**
Hayakawa, Kenji;
Iwasaki, Genji;
Kanazawa, Takanori;
Kasaoka, Tatsuhiko;
Koizumi, Shinichi;
Matsunaga, Shinichiro;
Nakajima, Motowo y
Sakaki, Junichi

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 338 748 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

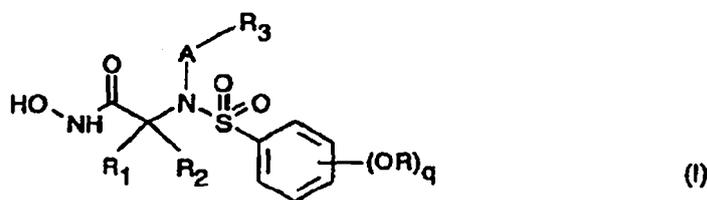
DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido hidroxámico arilsulfonamido-sustituido.

5 La invención se relaciona con los derivados del ácido hidroxámico arilsulfonamido-sustituido, con los procesos y los intermedios novedosos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados, composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de MMP2 selectivos, el uso de los derivados del ácido hidroxámico como medicamentos, especialmente para el tratamiento de enfermedades dependientes de MMP, en particular de MMP2, en particular enfermedades hiperproliferativas, o condiciones en mamíferos, que responden a MMP, en particular MMP2, inhibición, utilizando inhibidores de MMP2 selectivos, en particular los derivados del ácido hidroxámico de fórmula I, o composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de MMP2 selectivos, en particular los derivados del ácido hidroxámico de fórmula I.

15 Los derivados del ácido hidroxámico como inhibidores de MMP se describen en WO 00/44709, WO 96/00214, J. Med. Chem 1997, 40, 2525-2532 y en EP 0 950 666.

La invención se relaciona en particular con los derivados del ácido hidroxámico α -amino de la fórmula I.



en donde

30 R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o arilo alquilo C_1-C_7 carbocíclico sustituido o no sustituido,

R_2 es un hidrógeno o alquilo C_1-C_7 :

35 R_3 es un cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido; fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por un halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_7 , di-alquilo C_1-C_7 amino, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil-alquilo C_1-C_7 , quinolinil-alquilo C_1-C_7 , imidazolil-alquilo C_1-C_7 y triazolil-alquilo C_1-C_7 ; piridil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, benzofuranil, benzopirranil, benzotiopirranil, furanil, pirrolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirrazolil, imidazolil, tienil, o cualquiera del citado radical sustituido por un alquilo C_1-C_7 o halógeno;

40 piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropirranil no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

45 o alquilo C_1-C_7 ;

A es un alquilenilo C_1-C_3 no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

q es 1 o 2;

50 R es un alqueniilo C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquiniilo C_3-C_5 no sustituido, en el cual el triple enlace se localiza en la posición terminal;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

55 Los compuestos de fórmula I, son inhibidores de las metaloproteinasas que degradan la matriz (MMP's) y son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con estas.

60 q es preferiblemente 1 o 2, preferiblemente 1. Si q es 1, OR está, por ejemplo, en la posición 3 o, preferiblemente, en la posición 4.

En una modalidad preferida de la invención, R_1 o R_2 representa un hidrógeno. En otra modalidad preferida de la invención, R_1 y R_2 ambos representan hidrógenos.

65 Las definiciones generales utilizadas aquí tienen los siguientes significados dentro del alcance de la presente invención, a menos que se especifique de otra manera.

Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente es flúor o cloro.

ES 2 338 748 T3

A menos que se indique de otra manera, en la presente divulgación los radicales orgánicos designados como “inferior” contienen no más de 7, preferiblemente no más de 4, átomos de carbono.

Arilo representa un arilo carbocíclico o heterocíclico.

Un grupo alquilo inferior es ramificado o sin ramificar y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono, y representa por ejemplo metil, etil, propil, butil, isopropil y isobutil.

Arilo carbocíclico representa un arilo monocíclico o bicíclico, preferiblemente fenilo no sustituido,

o fenilo mono-, di- o trisustituido por uno, dos o tres radicales seleccionados de un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, hidroxil, halógeno, ciano, trifluorometil, alquilo C₁-C₇, amino, di alquilo C₁-C₇ amino, fenoxi o fenilo, opcionalmente sustituido por un alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, halógeno, ciano, nitro o trifluorometil;

o fenilo disustituido en los átomos de carbono adyacentes por un alquilenodioxi inferior, en donde “inferior” indica no más de 7 átomos de carbono, tal como metilenodioxi;

o fenilo sustituido por radicales heterocíclicos como se define a continuación, en particular pirrolinil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, furil, tienil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil; o alquilo C₁-C₇, el cual es sustituido por radicales heterocíclicos como se define a continuación, especialmente imidazolil, triazolil, quinolinil o morfolinil;

o 1- o 2-naftil.

Se prefiere fenilo no sustituido o fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄, fenoxi, fenilo, halógeno o trifluorometil. Se prefiere particularmente un fenilo o fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄, halógeno o trifluorometil.

Un arilo-alquilo C₁-C₇ carbocíclico, representa preferiblemente un arilo-alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, en el cual el arilo carbocíclico tiene el significado como se define anteriormente, por ejemplo, benzil o fenil-(etil, propil o butil), cada uno no sustituido o sustituido en el anillo fenil como se define anteriormente en el arilo carbocíclico, de ventaja un benzil opcionalmente sustituido.

Los radicales heterocíclicos son, en particular, radicales mono- o bicíclico, aza-, tia-, oxa-, tiaz-, oxaza- o diaza de carácter aromático, y que corresponden en parte o, en particular, completamente a radicales heterocíclicos saturados de este tipo, siendo esto posible para dichos radicales que sean mono-, di- o trisustituidos por grupos funcionales. Estos radicales se unen al resto de la molécula vía un enlace C-C y, en particular, radicales monocíclico o bicíclico con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en particular radicales aromáticos de este tipo, por ejemplo 2-pirril o 3-pirril, piridil, por ejemplo 2-, 3- o 4-piridil, y adicionalmente tienil, por ejemplo 2- o 3-tienil, o furil, por ejemplo 2-furil; radicales bicíclicos análogos con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre son, por ejemplo, indolil, tales como 2- o 3-indolil, quinolil, tales como 2- o 4-quinolil, isoquinolil, tales como 3- o 5-isoquinolil, benzofuranil, tales como 2-benzofuranil, cromenil, tales como 3-cromenil, o benzotienil, tales como 2- o 3-benzotienil. Apropriados radicales monocíclico y bicíclico con más de un heteroátomo son, por ejemplo, imidazolil, tales como 2-imidazolil, pirimidinil, tales como 2- o 4-pirimidinil, oxazolil, tales como 2-oxazolil, isoxazolil, tales como 3-isoxazolil, o tiazolil, tales como 2-tiazolil, o benzimidazolil, tales como 2-benzimidazolil, benzoxazolil, tales como 2-benzoxazolil, o quinazolil, tales como 2-quinazolil. Correspondiendo en parte, o, en particular, completamente a radicales análogos saturados también son apropiados, tales como 2-tetrahidrofuril, 4-tetra hidrofuril, 2- o 3-pirrolidil, 2-, 3- o 4-piperidil y también los radicales 2- o 3-morfolinil, 2- o 3-tiomorfolinil, 2-piperazinil y N,N'-bis-alquilo C₁-C₇-2-piperazinil.

Un radical heterocíclico puede ser sustituido por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes (grupos funcionales); los siguientes sustituyentes son particularmente apropiados: grupos hidroxilo libres, eterificado y esterificados; mercapto y alquiltio C₁-C₄ y grupos feniltio sustituidos y no sustituidos; átomos de halógeno; grupos oxo, que están en la forma de formil (i.e. aldehído) y grupos ceto, y también los correspondientes acetales o cetales; grupos azido y nitro; grupos amino primarios, secundarios y, preferiblemente, terciarios, grupos amino primarios o secundarios, grupos acilamino y grupos diacilamino protegidos por grupos protectores convencionales, y grupos sulfo sin modificar o modificados funcionalmente, tales como grupos sulfamilo o grupos sulfo presentes en forma de sal. Todos estos grupos funcionales no deberían estar en el átomo de C del cual viene la valencia libre, y preferiblemente se separan de este por 2 o incluso más átomos de C. El radical heterocíclico también puede llevar grupos carboxilos libres y modificados funcionalmente, tales como grupos carboxilo presentes en forma de sal o grupos carboxilos esterificados, grupos carbamoil, ureido o guanidino, que pueden o no llevar uno o dos radicales hidrocarburo, y grupos ciano.

El arilo carbocíclico sustituido R₃ es preferiblemente un fenilo sustituido por un halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, di-alquilo C₁-C₇ amino, triazolil, especialmente 1,2,4-triazolil, 1,3,4-triazolil, o 1,2,3-triazolil, imidazolil, por ejemplo 1-imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, en particular 3-furil, tienil, morfolinil alquilo C₁-C₇, quinolinil alquilo C₁-C₇, imidazolil alquilo C₁-C₇ y triazolil alquilo C₁-C₇.

En una modalidad altamente preferida de la invención R₃ representa un arilo carbocíclico sustituido, en la modalidad que el arilo carbocíclico sustituido es un fenilo, el cual es preferiblemente sustituido en la posición 4, preferiblemente por el triazolil, en particular 1,2,4-triazol-1-il.

ES 2 338 748 T3

El arilo heterocíclico R₃ representa un heteroaril monocíclico o bicíclico, seleccionado de piridil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, benzofuranil, benzopiraniil, benzotiopiraniil, furanil, pirrolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirrazolil, imidazolil, tienil, o cualquier citado radical sustituido por un alquilo C₁-C₇ o halógeno. El piridil representa un 2-,3- o 4-piridil. El tienil representa un 2- o 3-tienil, ventajosamente el 2-tienil. El quinolil representa preferiblemente el 2-, 3- o 4-quinolil, ventajosamente el 2-quinolil. Isoquinolil representa preferiblemente el 1-, 3- o 4-isoquinolil. Benzopiraniil, benzotiopiraniil representan preferiblemente el 3-benzopiraniil o el 3-benzotiopiraniil, respectivamente. Tiazolil representa preferiblemente el 2- o 4-tiazolil, ventajosamente el 4-tiazolil. Triazolil es preferiblemente el 2- o 5-(1,2,4-triazolil), el Tetrazolil es preferiblemente el 5-tetrazolil. Imidazolil es preferiblemente el 4-imidazolil. Preferiblemente un heterocíclico arilo representa el piridil. Pueden ser sustituidos por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes como se define anteriormente para los radicales heterocíclicos.

Heterocíclico R₃ representa radicales heterocíclicos saturados o en parte insaturados, monocíclicos o bicíclicos, seleccionados del grupo que consiste de piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropiraniil. Pueden ser sustituidos por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes como se define arriba, para los radicales heterocíclicos. Preferiblemente, es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇.

Alquilo C₁-C₇ heterocíclico, representa preferiblemente un alquilo C₁-C₄-heterocíclico de cadena lineal o ramificada, en el cual heterocíclico tiene el significado como se define arriba, por ejemplo el 2-, 3- o 4-piparidil metil o el (2-,o 3-morfolinil)-(etil, propil o butil).

Cicloalquilo C₃-C₇ representa un hidrocarburo cíclico saturado no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇, que contiene de 3 a 7 carbonos en el anillo y es ventajosamente un ciclopentil o ciclohexil no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇.

Cicloalquil alquilo C₁-C₇ representa preferiblemente (ciclopentil- o ciclohexil)-(metil o etil).

Un grupo alcoxi inferior (o alquiloxi) contiene de 1-4 átomos de carbono, ventajosamente 1-3 átomos de carbono, y representa por ejemplo un etoxi, propoxi, isopropoxi, o más ventajosamente un metoxi.

Un grupo alquiltio inferior contiene de 1-4 átomos de carbono, ventajosamente 1-3 átomos de carbono, y representa por ejemplo un etiltio, propiltio, isopropiltio, o más ventajosamente un metiltio.

Un grupo alquilsulfinil inferior, en donde "inferior" indica no más de 7 átomos de carbono, que contiene preferiblemente de 1-4 átomos de carbono, ventajosamente 1-3 átomos de carbono, y representa por ejemplo, un etilsulfinil, propilsulfinil, isopropilsulfinil, o más ventajosamente un metilsulfinil.

Un grupo alquilsulfonyl inferior, en donde "inferior" indica no más de 7 átomos de carbono, que contiene preferiblemente de 1-4 átomos de carbono, ventajosamente 1-3 átomos de carbono, y representa por ejemplo; un etilsulfonyl, propilsulfonyl, isopropilsulfonyl, o más ventajosamente un metilsulfonyl.

Un grupo aciloxi inferior, en donde "inferior" indica no más de 7 átomos de carbono, que contiene preferiblemente de 1-4 átomos de carbono, y representa por ejemplo, un acetoxi, propanoiloxi o butanoiloxi.

Los profármacos derivados de acil, son preferiblemente aquellos derivados de un ácido carbónico orgánico, un ácido carboxílico orgánico o un ácido carbámico.

Un derivado de acil que se deriva de un ácido carboxílico orgánico es, por ejemplo, alcanoil inferior, alcanoil fenil inferior o aroil no sustituido o sustituido, tal como benzoil, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

Un derivado de acil, que se deriva de un ácido carbónico orgánico es, por ejemplo, alcocicarbonilo que es no sustituido o sustituido por un radical aromático o es un cicloalcoxi-carbonilo que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇.

Un derivado de acil que se deriva de un ácido carbámico es, por ejemplo, amino-carbonilo que es sustituido por un alquilo C₁-C₇, arilo alquilo C₁-C₇, arilo, alquilenil inferior o alquilenil inferior interrumpido por un O o S, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

Un acilamino representa preferiblemente un alcanoilamino inferior o alcocicarbonilamino inferior, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

Alquilenil C₁-C₃ puede ser por ejemplo metileno, etileno, 1,2-dimetiletlenil, 1,1-dimetiletlenil, propilenil, 1,2-dimetilpropilenil, 2,2-dietilpropilenil o 1-metil-2-etilpropilenil. Alquilenil C₁-C₃ es preferiblemente no sustituido. La mayoría preferiblemente representa un metileno o etileno.

El radical alquenoil C₃-C₅ R puede ser ramificado o sin ramificar y contiene de 3 a 5 átomos de carbono. El radical alquenoil C₃-C₅ R contiene de 3-5 átomos de carbono y es no sustituido. El doble enlace se localiza en la

ES 2 338 748 T3

posición terminal. Preferiblemente un radical alqueno C_3-C_5 R representa un 4-pentenil, 3-butenil o 2-propenil, más preferiblemente el 3-butenil.

5 Un radical alqueno C_3-C_5 R contiene de 3-5 átomos de carbono y es no sustituido. Radical alqueno C_3-C_5 R representa por ejemplo un 2-propenil, 3-butenil, el enlace triple se localiza en la posición terminal. En particular, se pueden obtener buenos resultados con los compuestos en los cuales R es 2-propenil.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la invención son sales formadas con bases, a saber sales catiónicas tales como sales de metal alcalino y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como sales de amonio, tales como amonio, trimetil-amonio, dietilamonio; y sales de metilamonio tris-(hidroximetil).

15 Del mismo modo, las sales de adición de ácido, tales como de ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y sulfónicos orgánicos por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, también son posibles siempre que un grupo básico, tal como piridil, constituya parte de la estructura.

Los compuestos de fórmula I, tienen valiosas propiedades útiles farmacológicamente. En particular, muestran acciones inhibitoras específicas que son de interés farmacológico.

20 Los miembros de la familia de enzimas de las metaloproteinasas que degradan la matriz (MMP's), tales como gelatinasa, estromelina y colagenasa, se implican en varios procesos biológicos, por ejemplo degradación de la matriz del tejido (por ejemplo, colapso de colágeno) y en muchas condiciones patológicas que involucran el tejido conectivo anormal y metabolismo de la matriz de la membrana basal, tales como artritis (por ejemplo osteoartritis y artritis reumatoide), ulceración del tejido (por ejemplo, ulceración de la córnea, epidérmica y gástrica), cicatrización anormal, enfermedad periodontal, enfermedad de los huesos (por ejemplo, enfermedad de Paget y osteoporosis), metástasis de tumor o invasión, psoriasis, así como infección por HIV (J. Leuk. Biol. 52 (2): 244-248, 1992), arteriosclerosis, dilatación ventricular y reestenosis en la angioplastia.

30 La metaloelastasa del macrófago es otra metaloproteinasa que degrada la matriz, que se involucra en la degradación de la elastina y ha sido implicada en condiciones patológicas, por ejemplo trastornos pulmonares tales como enfisema y COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

35 La selectividad es en general una característica ventajosa de los compuestos activos farmacológicamente, ya que los efectos secundarios de los fármacos, que comprenden compuestos selectivos son más pequeños en comparación con los fármacos que comprenden menos compuestos selectivos. Puesto que la familia de MMP's consiste de varias enzimas diferentes que se involucran en diferentes procesos biológicos, es deseable tener inhibidores selectivos de MMP's singulares o subgrupos de la familia de enzimas de MMP.

40 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la metaloproteinasa que degrada la matriz, tales como gelatinasa, estromelina, y metaloelastasa de macrófago, y metaloproteinasas de la matriz del tipo membrana, tales como MT1-MMP y MT2-MMP. Son particularmente útiles como inhibidores de MT1-MMP y MMP2 (gelatinasa A).

45 Se reporta un número de péptidos que interactúan con material biológico como enzimas, células o receptores implicados en los procesos o enfermedades patológicas. Los péptidos tienen la desventaja de ser hidrolizados fácilmente bajo condiciones fisiológicas, especialmente aquellas condiciones fisiológicas que se encuentran en la sangre o el estómago de animales de sangre caliente. Los compuestos de fórmula I tienen la ventaja de no tener péptidos. Los compuestos de fórmula I son inhibidores no-peptídicos de MMP2.

50 Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas, generalmente conocidas en el oficio, y como se ilustran en este documento.

55 Las propiedades citadas anteriormente, son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo ratas, conejillos de indias, perros, conejos, u órganos aislados y tejidos, así como preparaciones de enzimas de mamífero. Dichos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea vía enteral o parenteral, ventajosamente vía oral, por ejemplo como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-5} molar y 10^{-10} molar. La dosificación *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 y 100 mg/kg.

60 La actividad antiinflamatoria, se puede determinar en modelos de animales artríticos y de inflamación estándar, bien-conocidos en el oficio, por ejemplo el modelo de artritis por adyuvante en ratas y el modelo en ratones artritis inducida por colágeno del tipo II (Mediators de Inflam. 1, 273-279 (1992)).

65 Una prueba para determinar la inhibición de la actividad de estromelina se basa en su hidrólisis de la Sustancia P utilizando un procedimiento modificado de Harrison *et al* (Harrison, R.A., Teahan J., and Stein R., Anal. Biochem. 180, 110-113 (1989)). En este ensayo, la Sustancia P se hidroliza por la estromelina recombinante humana para generar un fragmento, Sustancia P 7-11, que puede ser cuantificada por HPLC. En un ensayo típico, una solución

ES 2 338 748 T3

stock 10 mM de un compuesto que se prueba, se diluye en la solución reguladora de ensayo a 50 mM, se mezcla 1:1 con 8 mg de estromelina recombinante humana (peso mol. 45-47 kDa, 2 Unidades; cuando 1 Unidad produce 20 mmoles de Sustancia P 7-11 en 30 minutos) y se incuba junto con 0.5 mM de Sustancia P en un volumen final de 0.125 mL por 30 minutos a 37°C. La reacción se detiene, adicionando EDTA 10 mM y la Sustancia P 7-11 se cuantifica en HPLC RP-8. La IC_{50} para la inhibición de actividad de la estromelina y K_i se calcularon a partir de la reacción control sin el inhibidor.

El efecto de los compuestos de la invención *in-vivo*, se puede determinar en conejos. Por lo general, cuatro conejos se dosifican vía oral con un compuesto hasta cuatro horas antes de ser inyectados vía intra-articular en ambas rodillas (N=8) con 40 Unidades de estromelina recombinante humana disueltas en Tris 20 mM, $CaCl_2$ 10 mM, y NaCl 0.15 M a pH 7.5. Dos horas después, los conejos se sacrificaron, el lavado sinovial se recolecta, y los fragmentos queratán sulfato (KS) y glican-glicosamino sulfatado (SGAG) liberados en la articulación se cuantifican. El queratán sulfato se mide por un ELISA de inhibición utilizando el método de Thonar (Thonar, E.J.-M.A., Lenz, M.E., Klinsworth, G.K., Caterson, B., Pachman, L.M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K.E., *Arthr. Rheum.* 28, 1367-1376 (1985)). Los glicosaminoglicanos sulfatados se midieron primero por digestión del lavado sinovial con estreptomicina hialuronidasa y a continuación se mide el enlace del colorante DMB utilizando el método de Goldberg (Goldberg, R.L. and Kolibas, L., *Connect. Tiss. Res.* 24., 265-275 (1990)). Para un estudio *i.v.*, un compuesto se solubiliza en 1 mL de PEG-400, y para un estudio *p.o.*, un compuesto se administra en 5 mL de almidón de maíz fortificado por kilogramo de peso corporal.

La actividad inhibidora de metaloelastasa del macrófago (MME) se puede determinar midiendo la inhibición de la degradación de [3H]-elastina por metaloelastasa de macrófago de ratón recombinante truncado de la siguiente manera:

Aproximadamente 2 ng de metaloelastasa de macrófago de ratón truncado recombinante (FASEB Journal Vol. 8, A151, 1994), purificado por cromatografía de columna Q-Sefarosa se incuba con compuestos de prueba en las concentraciones deseadas en la presencia de $CaCl_2$ 5 nM, NaCl 400 nM, [3H]elastina (60,000 cpm/tubo), y Tris 20 mM, pH 8.0, a 37°C durante la noche. Las muestras se centrifugan en una centrifuga microfuge a 12,000 rpm por 15 minutos. Una alícuota del sobrenadante se recuenta en un contador de centelleo para cuantificar la [3H]elastina degradada. Los IC_{50} 's se determinaron a partir de un rango de concentraciones de los compuestos de prueba y el porcentaje de inhibición de la actividad de la enzima obtenida.

Las actividades inhibidoras de los compuestos de fórmula I sobre MT1-MMP, MMP1 (colagenasa 1) y MMP2 (gelatinasa A) se puede determinar de la siguiente manera:

Soluciones stock del sustrato (MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂, Knight, C.G., Willen-brock, F., Murphy, G., A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases, *FEBS Lett.*, 296, 263-266, (1992)), se prepararon en 100% de DMSO a una concentración de 1.0 mM. Las soluciones stock de inhibidores se prepararon en 100% de DMSO. El inhibidor se diluye en los ensayos a partir de una solución en 100% de DMSO, y los controles se reemplazan con un volumen igual de DMSO de manera que la concentración final de DMSO a partir de las diluciones inhibidor y sustrato en todos los ensayos es 6.0%. Los ensayos se realizan en solución reguladora de ensayo (NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 10 mM, Tris-Cl 50 μ M pH 7.5, 0.05% de Brij-35) que contiene 6.0% de DMSO una vez que el sustrato y el inhibidor se diluyen en este. La concentración del sustrato utilizada en los ensayos es 10 μ M. La prueba se lleva a cabo a 37°C. Los cambios de fluorescencia se monitorearon utilizando una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de emisión de 340 nm. La mezcla de reacción se adiciona por duplicado a pozos apropiados de una placa de microfluor de 96 pozos. La mezcla de reacción se preincuba con el inhibidor por 30 min, la reacción se inicia por la adición de la enzima MMP y la intensidad de fluorescencia se mide por 10 min. Un punto de tiempo que está en una parte lineal de la curva se selecciona para determinar la actividad. Los resultados de inhibición se expresan como las concentraciones del inhibidor que producen el 50% de inhibición (IC_{50}) de la actividad en la reacción control (no-inhibida). En esta prueba, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacológicamente aceptables tienen una concentración de inhibición IC_{50} [μ mol/litro] de 0.0001 y 0.030, usualmente de 0.0002 a 0.010, para MMP2 y una concentración de inhibición IC_{50} [μ mol/litro] de 0.0005 y 0.125, usualmente de 0.001 a 0.05, por MT1-MMP. Los compuestos de fórmula I muestran una concentración de inhibición IC_{50} para MMP1 (colagenasa 1) que es hasta 1000-veces más alta que la IC_{50} para MT1-MMP, generalmente es aproximadamente 40-veces a 200-veces más altas. Los compuestos de fórmula I muestran una concentración de inhibición IC_{50} para MMP1 que es hasta 5000-veces más alta que la IC_{50} para MMP2, para más compuestos de fórmula I, es aproximadamente 100-veces a 2000-veces más alta.

La enzima utilizada en la prueba anterior se prepara de la siguiente manera:

60

MT1-MMP

Plásmido: El dominio catalítico del fragmento de ADNc que codifica una longitud completa del gen humano MT1-MMP [del Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo; Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E. and Seiki, M. *Nature* (London), 370:61-65, 1994] se amplifica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los cebadores utilizados son los siguientes: CTCCATATGTACGCCATC CAGGGTCTCAA para el cebador sentido incluyendo un sitio NdeI en el extremo 5' para un codón inicial ATG, y

CTCGGATCCTCACCCAT AAAGTTGCTGGAT-GCC para el cebador antisentido que tiene un sitio BamHI con un codón de terminación TGA (1). El producto de PCR resultante de un fragmento de 519-bp se subclona entre los sitios únicos NdeI y BamHI de pET11a (Stratagene). La secuencia del dominio catalítico de MT1-MMP (CD-MT1-MMP) se verifica, mediante el kit de secuenciación ABI PRISMTM dye terminator cycle con el secuenciador de ADN ABI PRISMTM 377 (Perkin Elmer).

Expresión y Purificación: El CD-MT1-MMP subclonado se utiliza para transfectar la cepa *E. coli* BL21[DE3] (Hanahan, D. J. Mol. Biol. 1983;166(4):557-80) y se expresa como materiales de cuerpo de inclusión insoluble. Los transfectantes se cultivaron a 37°C en 50 ml de medio Luria-Bertani (LB) en la presencia de 50 g/ml de ampicilina, para una densidad celular de OD600 = 0.6-1.0, y la producción de CD-MT1-MMP se induce con isopropil-1-D-galactopiranosida (IPTG) 1 mM. Después de los tratamientos con 5 mg/ml de lisozima y 10 µg/ml de DNase I, los cuerpos de inclusión se prepararon a partir de las células cultivadas, utilizando la solución reguladora detergente que contiene NaCl 0.2 M, 1% (peso/v) de ácido deoxicólico, y 1% (v/v) de Nonidet P-40. La solubilización se logra resuspendiendo los cuerpos de inclusión en la solución reguladora de solubilización compuesta de urea 6 M, 2-mercaptoetanol 100 mM, y Tris-Cl 20 mM, pH8.5. La enzima se purifica y renaturaliza utilizando 10 ml de una columna Q-Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech) equilibrada con CaCl₂ 5 mM, 0.02% (v/v) de NaN₃, en Tris-Cl 20 mM pH7.5. Después de lavar con tres volúmenes de la misma solución reguladora, las proteínas unidas se eluyen con dos volúmenes de un gradiente lineal de NaCl 0.5-1.0 M. Las fracciones recolectadas (1 ml de cada una) se dializan por 6 h en solución reguladora de equilibrio. La columna Superdex G200 (1 x 15 cm) (Amersham Pharmacia) se equilibra en Tris-Cl 20 mM, pH 7.5, CaCl₂ 5 mM, 0.02% de NaN₃. La muestra desalada se aplica a la columna Superdex G200 y se somete a cromatografía a 0.5 ml/min. Las fracciones de 1 ml se recolectan y alícuotas de 30 ml se analizan por inmunotransferencia. Las fracciones que muestran la pureza más alta se mezclan, se concentran en un Amicon stirred cell con una membrana YM2 y se almacenan a -80°C.

La proteína eluida se dializa dos veces contra 5 L de solución reguladora de CaCl₂ 5 mM, ZnSO₄ 0.5 mM, Tris-Cl 20 mM pH7.5, luego se concentra en un Amicon stirred cell con una membrana YM2. Bajo estas condiciones, las proteínas recombinantes permanecen solubles y se doblan correctamente.

30 *MMP1 (Colagenasa 1)*

Plásmido: El ADNc para colagenasa humana se genera por PCR de ADNc derivado del ARN aislado de células humanas U937 (ATCC# CRL-2367). Los cebadores, utilizados para generar este ADNc, son AAGAAGCTTAAGGC CAGTATGCACAGCTTTCCT y AAGGCGGCCGCA CACCTTCTTTGGACTCACACCA, correspondientes a los nucleótidos 58 a 1526 de la secuencia de ADNc reportada, número de acceso GenBank X05231. El fragmento resultante de ADNc se subclona en el sitio *Not* I de un vector de expresión de mamífero pBPV-MMT (Matthias, P. *et al.*, J. Mol. Biol. 1986, 187(4):557-68). Las células C127 (línea celular tumor mamario de ratón-ATCC) se cultivaron en Medio Esencial Modificado de Dulbecco suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor y 1X solución antibiótico-antimicótico a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada. Las células sembradas a 8 x 10⁵ en platos de 100 mm se transfectan utilizando un método de precipitación de fosfato de calcio. 5 h antes de la transfección, el medio se reemplaza con medio fresco. Cada plato se transfecta con 15 µg del vector de expresión. Las células se lavan dos veces con PBS 16-18 h después de la transfección y se incuban en medio de cultivo por otras 48 h. Los clones luego se seleccionan por incubación con el antibiótico relacionado con la Neomicina G418 a una concentración de 400 µg/ml. Los medios a partir de los clones seleccionados se analizan para la expresión de la colagenasa, mediante un ensayo enzimático. Expresión y Purificación: 16 litros de medio de cultivo se concentran a 1.6 litros y la enzima se aísla por los procedimientos descritos por Wilhelm *et al.* (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA). 1987; 84: 6725-29). El producto final además se purifica sobre una columna de filtración por gel Superose G-75 (Pharmacia/LKB, Piscataway, NJ) equilibrada en la solución reguladora de ensayo que contiene NaCl 0.15 M. La enzima se mezcla y almacena en alícuotas a -70°C. La procolagenasa recombinante (43-45 kDa) se activa con APMA 1 mM (Acetato aminofenilmercúrico, ICN Pharmaceuticals) por 2 h a 37°C, y el APMA se elimina por diálisis exhaustiva contra la solución reguladora de ensayo que contiene NaCl 0.15M. La enzima activada (-36-kDa) se almacena congelada a -70°C hasta su uso.

55 *MMP2 (Gelatinasa A)*

Plásmido: El ADNc para proMMP2 humano se suministra por Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo. El ADNc que codifica una longitud completa sobre pro-MMP2 humana se genera por PCR de ADNc derivado a partir de ARN aislado de las células HT1080 humanas (ATCC# CCL121). Los cebadores utilizados para generar este ADNc son: GAATTTCGATGGAGGCG CTAATGGCCCGG y CTCGAGTCAGCAGCC TAGCCAGTCGGATTTGAT correspondientes a la longitud completa de pro-MMP2 humana de la secuencia de ADNc reportada, número de acceso GenBank J03210. El fragmento de PCR 2.0 Kb resultante se clona en el sitio EcoRI/Xho I del vector pFAST BAC 1 (pBAC-MMP2) (Collier, I.E., Wilhelm, S.M., Eisen, A.Z., Marmer, B.L., Grant, G.A., Seltzer, J.L., Kronberger, A., He, C., Bauer, E.A. and Goldberg, G.I.J. Biol. Chem., 263:6579-6587, 1988).

Expresión y Purificación: Para la expresión de baculovirus de r-proMMP2, pBAC-MMP2 se transforma en las células competentes DH10BAC, para producir un ADN bacmid r-proMMP2. El ADN bácmido recombinante se transfecta en células de insecto cultivadas (células Tn) con reactivo Cellfectin (Gibco BRL). Los baculovirus recombinantes son

ES 2 338 748 T3

placas purificadas a homogeneidad y se utilizan para generar stocks de título alto de los baculovirus recombinantes. La expresión de r-proMMP2 se confirma por zimografía en gelatina.

Los fluidos del cultivo de células Tn infectadas con baculovirus se centrifugan y filtran a través de un filtro de tamaño de poro de 0.22 mm para eliminar los desechos de células. La proMMP2 recombinante como se absorbe a la gelatina Sepharose 4B (Pharmacia Biotech) en solución reguladora de equilibrio en Tris-HCl 25 mM (pH 7.5), NaCl 1 M, CaCl₂ 10 mM, 0.05% de Brij 35 a 4°C. Después de lavar las cuentas con solución reguladora de equilibrio, ya que r-proMMP2 eluye con solución reguladora de equilibrio que contiene 10% de DMSO. Las enzimas se almacenan a 4°C hasta la activación. Para la prueba, la proMMP2 purificada se activa con APMA 1 mM por 1 hr a 37°C.

MMP9

MMP9 se prepara a partir del medio de cultivo de células de leucemia monocítica humanas THP1 tratadas con TPA. Las células THP1 se mantienen en un cultivo de DMEM/F-12 con 10% de FCS y se estimula para producir pro-MMP9 con TPA (1 nM) en medio libre de suero por 48 h. Todos los procedimientos de purificación se llevan a cabo a 4°C. El (1) litro de medio de cultivo se concentra a 100 ml por Centricon (Amicon) y se aplica a una columna (1 x 8 cm) de gelatina-sefarosa (Pharmacia) equilibrada con Tris-Cl 50 mM (pH=8.0), NaCl 300 mM. La fracción que contiene pro-MMP-9 se eluye con 10% de DMSO en Tris-Cl 50 mM (pH=8.0), NaCl 300 mM, luego se dializa contra Tris-Cl 50 mM (pH 7.5), NaCl 150 mM. La fracción se concentra por Centricon y se somete a cromatografía de columna de Sephadex G200 (2 x 20 cm) equilibrada con Tris-Cl 50 mM (pH=7.5) que contiene NaCl 150 mM. El Pro-MMP9 purificado se almacena a -80°C como un stock y la cantidad necesaria de pro-forma se utiliza para la activación. Pro-MMP9 se activa con acetato de aminofenil mercurio 1 mM (APMA, ICN Pharmaceuticals) en Tris-Cl 50 mM (pH=7.5) que contiene NaCl 150 mM, CaCl₂ 10 mM y 0.05% de Brij-35 (Solución Reguladora de Ensayo MMP) por 18h a 37°C, y el APMA se elimina por diálisis exhaustiva contra Solución Reguladora de Ensayo MMP. La MMP9 activada se almacena congelada a -80°C hasta su uso.

Ensayo de MMP9

El MMP-9 activado (82 kDa) luego se utiliza para detectar los compuestos. Un péptido fluorogénico, ácido 2-N-metilaminobenzoico (Nma)-Gly-Pro-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Gln-Lys-N-(2,4-dinitrophenyl)(Dnp)-NH₂ (Peptide Institute, Osaka, Japan) se utiliza como el sustrato único en todo el ensayo de MMPs en este estudio a 25 μM. Soluciones stock del sustrato se prepararon en 100% de DMSO a una concentración de 1.0 mM. Los ensayos se realizan en Solución Reguladora de Ensayo MMP. La mezcla de reacción se adiciona por duplicado a apropiados pozos de una placa de microfluor de 96 pozos y se preincuba a 37°C por 30 min. La reacción se inicia mediante la adición de 0.5 nM de MMP9 activado. Las soluciones stock de cada inhibidor se prepararon disolviendo en 100% de DMSO. Los inhibidores se adicionan en la mezcla de ensayo a partir de la solución diluida con 100% de DMSO preparado a partir de las soluciones stock. Un volumen igual de DMSO se adiciona a los controles. La concentración final de DMSO del inhibidor y las soluciones del sustrato es 5.0%. El incremento de fluorescencia se monitorea a 460 nm con excitación a 355 nm. Se selecciona un punto de tiempo en una parte lineal de la curva, para determinar la actividad. Los resultados de inhibición se expresan como la concentración inhibidora que produce el 50% de inhibición (IC₅₀) de la actividad en la reacción control.

El efecto anti-tumor de los compuestos de fórmula I, también se pueden demostrar por ejemplo *in vivo* en modelos de metástasis utilizando células HT1080 transfectadas de EGFP midiendo la intensidad de fluorescencia de las células tumorales metastatizadas en el pulmón de ratones inmunológicamente deficientes con células tumorales inyectadas vía intravenosa o utilizando células de melanoma B16-F10 midiendo los nódulos del tumor del pulmón después de la inyección i.v. de células tumorales en ratones BDF1.

HT1080 transfectada de EGFP: Los ratones inmunológicamente deficientes se inyectaron en la vena de la cola con una suspensión de células tumorales [2x10⁶ células/0.1 ml de PBS (solución salina reguladora)]. Los animales se dosificaron con compuestos p.o. a -1 hr y +5 hrs en relación con el tiempo de la inyección de la célula en el primer día (día 0). Después de que los animales se dosificaron dos veces por día, en primer lugar a 9 - 10:30 a.m. y en segundo lugar a 5:30 - 7:00 p.m. Los compuestos se administraron como una suspensión en 1% de carboximetil celulosa (Wako, Japan) a una dosis de 60 mg/kg dos veces por día. El vehículo se administró solo al grupo control. En el día 17, después de sacrificar los animales los pulmones se retiraron de los ratones. Los tejidos del pulmón extraído se dividieron en piezas de aproximadamente 2-3 mm de diámetro y entonces ca. 100 mg de tejido se suspendieron en 0.2 ml de PBS en los tubos de microcentrífuga seguido por homogenización suave y centrifugación. Las células se lavaron 3 veces con 1 ml de reactivo de lisis (NH₄Cl 150 mM, EDTA-4 Na 0.1 mM, KHCO₃ 10 mM pH7.4) para la lisis de los glóbulos rojos y 2 veces con 1 ml de PBS a temperatura ambiente. Después del lavado final, las células se lisaron con 0.5 ml de 1% de Triton en PBS. Después de la centrifugación a 15000 rpm por 5 min, 0.23 ml de cada uno de los sobrenadantes se transfirieron al pozo de una multi placa de 96-pozos. La intensidad de fluorescencia se determinó, utilizando el lector de placa de fluorescencia (Cytoflour II) a la excitación y longitud de onda de emisión de 485 y 530 nm, respectivamente. La fluorescencia obtenida se normalizó por pulmón utilizando el peso del pulmón húmedo. En esta prueba una disminución en la fluorescencia del 74% en comparación con el vehículo solo se determinó para el compuesto del Ejemplo 68.

ES 2 338 748 T3

El modelo de metástasis experimental de melanoma B16-F10, se estudió siguiendo el método de Fidler. Las células se cultivaron por tripsinización y se lavaron una vez con medio que contiene suero y tres veces con PBS frío y luego se mantiene sobre hielo. Los ratones se inyectaron en la vena de la cola, con una suspensión de células tumorales (2×10^5 células/0.1 ml de PBS). Los animales se dosificaron con compuestos p.o. a -1 hr, +5 hrs, 23 hrs y 29 hrs en relación con el tiempo de la inyección de la célula en los primeros dos días (día 0, 1). Después de que los animales se dosificaron una vez por día en la mañana. Los compuestos se administraron como una suspensión en 1% de carboximetil celulosa (Wako, Japan) a una dosis de 120 mg/kg/dosificación. El vehículo se administró solo al grupo control. En el día 14, los pulmones de los ratones se retiraron después de sacrificar los animales y los números de los nódulos del tumor se recontaron manualmente después de la fijación con solución de Bouin (2% de ácido pícrico en agua destilada:10% de una solución de solución reguladora neutral de formaldehído:ácido acético =15:5:1). En esta prueba una disminución en el número de nódulos del tumor del 47% en comparación con el vehículo solo se determinó para el compuesto del Ejemplo 68.

El efecto antitumor de los compuestos de la invención se puede determinar por ejemplo midiendo el crecimiento de tumores humanos implantados vía subcutánea en ratones inmunológicamente deficientes tratados Balb/c de acuerdo con metodología bien conocida en el oficio en comparación con ratones tratados placebo. Los tumores ilustrativos son por ejemplo, estrógeno dependiente carcinoma de mama humano BT20 y MCF7, carcinoma de vejiga humana T24, carcinoma de colon humano Colo 205, adenocarcinoma de pulmón humano A549 y carcinoma de ovario humano NIH-OVCAR3.

El efecto sobre la angiogénesis tumoral se puede determinar por ejemplo, en ratas implantadas con carcinoma Walker 256 en pellets para estimular la angiogénesis a partir de los vasos del limbus, como se describe por Galaray *et al*, Cancer Res. 54, 4715 (1994).

Los compuestos de la fórmula I, que inhiben la degradación de la matriz y son por consiguiente muy altamente apropiados para el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de las enzimas MT1-MMP y MMP2. La osteoporosis, en particular, se puede mencionar aquí, y también otras enfermedades en cuyo curso la resorción del hueso por los osteoclastos juegan una parte, por ejemplo tumor inducido por hipercalcemia, Enfermedad de Paget o el tratamiento de metástasis de hueso, y también procesos inflamatorios en articulaciones y huesos y procesos degenerativos en tejido cartilaginoso. En particular, los compuestos de fórmula I, son útiles para el tratamiento de tumores benignos o malignos que responden a la inhibición de las enzimas MT1-MMP y MMP2, por ejemplo cáncer de mama, pulmón, vejiga, colon, ovarios, cerebro, y piel por inhibición del crecimiento del tumor, metástasis de tumor, progreso o invasión del tumor y/o angiogénesis tumoral. Son capaces de provocar la regresión del tumor y prevenir el crecimiento de micrometástasis.

Otras condiciones que se tratan con los compuestos de la invención incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos bronquiales (tales como asma, por la inhibición de la degradación de elastina), condiciones ateroscleróticas (por ejemplo, por la inhibición de la ruptura de las placas ateroscleróticas), así como síndrome coronario agudo, ataques cardíacos (isquemia cardíaca), accidente cerebrovascular (isquemia cerebral), reestenosis después de la angioplastia, y también ulceraciones vasculares, ectasia y aneurismas. Otras condiciones que se tratan con los compuestos de la invención son trastornos desmielinizantes inflamatorios del sistema nervioso en el cual la destrucción o pérdida de la mielina se involucra (tales como esclerosis múltiple), neuritis óptica, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), esclerosis difusa y transicional (enfermedad de Schilder) y encefalomiелitis diseminada aguda, también neuropatías periféricas desmielinizantes tal como síndrome de Landry-Guillain-Barre-Strohl para defectos motores; también ulceración del tejido (por ejemplo, ulceración epidérmica y gástrica), cicatrización anormal y enfermedad periodontal. También endometriosis, shock séptico, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y similares pueden ser tratadas por los compuestos de fórmula I.

Las aplicaciones oculares de los compuestos de la invención, incluyen el tratamiento de inflamación ocular, ulceraciones de córnea, pterigión, queratitis, queratoconos, glaucoma de ángulo abierto, retinopatías, y también su uso en conjunción con cirugía refractiva (laser o incisional) para minimizar los efectos adversos.

Ciertos inhibidores de la metaloproteinasas han sido reportados también para inhibir la producción y liberación del factor de necrosis tumoral (TNF), por ejemplo TNF- α que es un mediador importante de inflamación. De esta manera, los compuestos de la invención son potenciales agentes anti-inflamatorios en mamíferos.

El efecto de los compuestos de la invención sobre las condiciones ateroscleróticas se pueden evaluar utilizando placas ateroscleróticas a partir de conejos alimentados con colesterol, que contienen metaloproteinasas de matriz activada como se describe por Sukhova *et al*, Circulation 90, I 404 (1994). El efecto inhibidor en la actividad de enzima de la metaloproteinasas de la matriz en placas ateroscleróticas de conejo se puede determinar por zimografía *in situ*, como se describe por Galis *et al*, J. Clin. Invest. 94, 2493 (1994), y es indicativo de la ruptura de placa.

El efecto sobre aneurismas vasculares, por ejemplo la inhibición de formación de aneurismas, se puede determinar en modelos experimentales tales como ratones Apo-E transgénicos y/o ratones carentes del receptor LDL. Los aneurismas aórticos abdominales representan una condición degenerativa crónica asociada con un riesgo de ruptura de peligro de vida. El desarrollo del aneurisma se puede suprimir por los compuestos de fórmula I.

ES 2 338 748 T3

El efecto sobre la reestenosis y la remodelación vascular se puede evaluar en el modelo de arteria carótida inflamada de rata.

5 El efecto sobre trastornos desmielinizantes del sistema nervioso, tales como esclerosis múltiple, se puede evaluar midiendo la inversión de la encefalomiелitis autoinmune experimental en ratones, por ejemplo como se describe por Gijbeis *et al*, J. Clin. Invest. 94,2177 (1994).

10 En este documento, también se describen los compuestos de fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇; arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, fenoxi o fenilo que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil o alquilenodioxi-inferior;

15 Arilo heterocíclico mono- o bicíclico que es no sustituido o sustituido por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de grupos hidroxilo libres, eterificados y esterificados; mercapto, alquiltio C₁-C₄, grupos feniltio sustituidos y no sustituidos, halógeno, grupos oxo, que están en la forma de formil y grupos ceto y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario y terciario, acilamino, diacilamino y grupos sulfuro sin modificar o modificados funcionalmente; grupos carboxilo libres y modificados funcionalmente, carbamoilo, ureido, guanidino y ciano;

20 Arilo-alquilo C₁-C₇ carbocíclico que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, fenoxi o fenilo que es no sustituido o sustituido por un alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil o alquilenodioxi-inferior en la fracción carbocíclica;

25 Alquilo C₁-C₇ heterocíclico sustituido o no sustituido que es no sustituido o sustituido por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de grupos hidroxilo libres, eterificados y esterificados; mercapto, alquiltio C₁-C₄, sustituido y

30 Grupos feniltio no sustituidos, halógeno, grupos oxo, que están en la forma de formil y grupos ceto y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario y terciario, acilamino, diacilamino y grupos sulfuro sin modificar o modificados funcionalmente; grupos carboxilo libres y modificados funcionalmente, carbamoilo, ureido, guanidino y ciano, en la fracción heterocíclica;

Cicloalquilo C₃-C₇, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

35 Cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

Hidroxilo-alcoxi C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, alquilo inferior-(C₁-C₇-sulfinil o sulfonil)-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₄-tio-alquilo C₁-C₇; amino-alquilo C₁-C₇ o mono- o di-alquilamino C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇;

40 R₂ es un hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

45 R₃ es un cicloalquilo C₃-C₇, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇; arilo carbocíclico, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halógeno ciano, trifluorometil, fenoxi o fenilo que es no sustituido o sustituido por un alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil o alquilenodioxi inferior;

50 Arilo heterocíclico, que es no sustituido o sustituido por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de grupos hidroxilo libres, eterificados y esterificados; mercapto, alquiltio C₁-C₄, grupos feniltio sustituido y no sustituido, halógeno, grupos oxo, que están en la forma de formil y grupos ceto y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario y terciario, acilamino, diacilamino y grupos sulfuro sin modificar o modificados funcionalmente; grupos carboxilo libres y modificados funcionalmente, carbamoilo, ureido, guanidino y ciano; heterocíclico, que es no sustituido o sustituido por uno, dos o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste de grupos hidroxilo libres, eterificados y esterificados; mercapto, alquiltio C₁-C₄, grupos feniltio sustituidos y no sustituidos, halógeno, grupos oxo, que están en la forma de formil y grupos ceto y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario y terciario, acilamino, diacilamino y grupos sulfuro sin modificar o modificados funcionalmente; libres y funcionalmente o grupos carboxilo C₁-C₇, carbamoilo, ureido, guanidino y ciano; o alquilo C₁-C₇;

60 A es un alquilenilo C₁-C₃ no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

q es 1-5; y

65 R es alquilo C₂-C₇, que es mono-, di- o trisustituido por un halógeno, nitro, aciloxi inferior, trifluorometoxi, ciano, cicloalquil C₃-C₅ o heteroarilo C₃-C₈ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇; o

ES 2 338 748 T3

Alqueno C_3-C_7 o alquino C_3-C_7 , que en cada caso es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por un halógeno, nitro, aciloxi inferior, trifluorometoxi, ciano, cicloalquilo C_3-C_5 o heteroarilo C_3-C_8 que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, S y N, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

5 y sus derivados del profármaco farmacéuticamente aceptable; y las sales farmacéuticamente aceptables, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

10 La invención se relaciona específicamente con los compuestos de fórmula I, en donde

R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo-alquilo C_1-C_7 carbocíclico sustituido o no sustituido

R_2 es un hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

15 R_3 es un cicloalquilo C_3-C_7 sustituido o no sustituido; fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por un halógeno, alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_7 , di-alquilo C_1-C_7 amino, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil-alquilo C_1-C_7 , quinolinil-alquilo C_1-C_7 , imidazolil-alquilo C_1-C_7 y triazolil-alquilo C_1-C_7 ; piridil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, benzofuranil, benzopirranil, benzotiopirranil, furanil, pirrolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirrazolil, imidazolil, tienil, o cualquiera de los citados radicales sustituidos por un alquilo C_1-C_7 o halógeno;

20 piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropirranil no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

25 o alquilo C_1-C_7 ;

A es un alquileo C_1-C_3 no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

30 q es 1 o 2,

R es alqueno C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C_3-C_5 no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

35 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Adicionalmente, se prefiere un compuesto de fórmula I, en donde

40 R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , o arilo alquilo C_1-C_7 carbocíclico

R_2 es un hidrógeno o alquilo inferior;

45 R_3 es un cicloalquilo C_3-C_7 , que es no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 , arilo carbocíclico, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por un alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , hidroxil, di-alquilo C_1-C_7 amino, halógeno, ciano, trifluorometil, fenoxi triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil alquilo C_1-C_7 , quinolinil alquilo C_1-C_7 , imidazolil alquilo C_1-C_4 y triazolil alquilo C_1-C_7 o fenilo que es no sustituido o sustituido por un alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_7 , halógeno, ciano, nitro trifluorometil o alquilenodioxi-inferior, en donde "inferior" indica no más de 7 átomos de carbono, alquilo C_1-C_7 ;

50 A es un alquileo C_1-C_3 no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

q es 1 o 2;

55 R es un alqueno C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C_3-C_5 no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

60 La invención se relaciona en particular con los compuestos de fórmula I, en donde

R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , o arilo-alquilo C_1-C_7 carbocíclico sustituido o no sustituido;

65 R_2 es un hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

ES 2 338 748 T3

R₃ es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido arilo heterocíclico sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₇;

A es un alquilenilo C₁-C₃ no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

q es 1 o 2; y

R es un alqueniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquiniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

Los compuestos de fórmula I que se prefieren, son aquellos en los cuales

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o alquilo C₁-C₇ carbocíclico sustituido o no sustituido;

R₂ es un hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R₃ es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido; fenilo que es no sustituido o mono-o disustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, o halógeno; piridil, pirril, imidazolil, tienil, benzotienil furil, benzofuranil, oxazolil, tiazolil; o alquilo C₁-C₇;

A es un alquilenilo C₁-C₃ no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

q es 1 o 2;

R es un alqueniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquiniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se relaciona en particular con los compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo-alquilo C₁-C₇;

R₂ es un hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R₃ es un fenilo que es no sustituido o monosustituido por un alquilo C₁-C₇, alquilo, alcoxi C₁-C₄, o halógeno; piridil, o alquilo C₁-C₇;

A es un alquilenilo C₁-C₃ no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

q es 1 o 2;

R es alqueniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquiniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En particular, se prefieren los compuestos de fórmula I, en la cual

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo-alquilo C₁-C₇;

R₂ es un hidrógeno;

R₃ es un fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄ o halógeno; o alquilo C₁-C₇;

A es un alquilenilo C₁-C₃;

q es 1;

R es un alqueniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquiniilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 338 748 T3

Una modalidad preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es un hidrógeno;

5 R₂ es un hidrógeno;

R₃ es un fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

10 A es un alquileo C₁-C₃;

q es 1;

R es un alquenilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o

15 alquinilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y con sus derivados del profármaco farmacéuticamente aceptable y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Son muy preferidos los compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo-alquilo C₁-C₇;

R₂ es un hidrógeno;

25 R₃ es un cicloalquilo C₁-C₇, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇; fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇ amino, halógeno, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil alquilo C₁-C₇, quinolinil alquilo C₁-C₇, imidazolil alquilo C₁-C₇, triazolil alquilo C₁-C₇; piridil, pirril, imidazolil, tienil, benzotienil, furil, benzofuranil, oxazolil, tiazolil, que en cada caso son no sustituidos o sustituidos por un alquilo C₁-C₇ o halógeno;

heterociclil, que es no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇ y que se selecciona del grupo que consiste de piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropiranil;

35 A es un metileno o etileno;

q es 1;

40 R es un alquenilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquinilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Una modalidad más preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, en donde

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo-alquilo C₁-C₇;

R₂ es un hidrógeno;

50 R₃ es un fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, di-alquilo C₁-C₇ amino, halógeno, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil alquilo C₁-C₇, quinolinil alquilo C₁-C₇, imidazolil alquilo C₁-C₇, triazolil alquilo C₁-C₇; piridil, que es no sustituido o sustituido por un halógeno; heterociclil, que es no sustituido y que se selecciona del grupo que consiste de piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropiranil;

A es un metileno;

q es 1;

60 R es un alquenilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; alquinilo C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

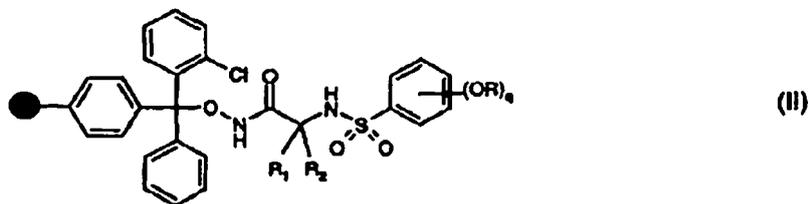
y con las sales farmacéuticamente aceptables de estas.

65

ES 2 338 748 T3

Los compuestos de la fórmula I y sus derivados del profármaco farmacéuticamente aceptable y las sales farmacéuticamente aceptables se prepararon por procesos conocidos *per se*, por ejemplo

- a) por la reacción de un compuesto de la fórmula II

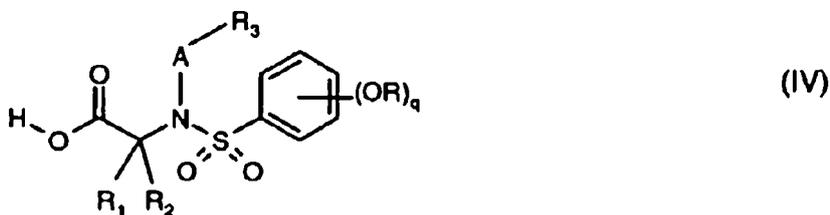


en la cual R, q, R, y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, en un solvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano, en primer lugar con trifenilfosfina, un alcohol de la estructura III,



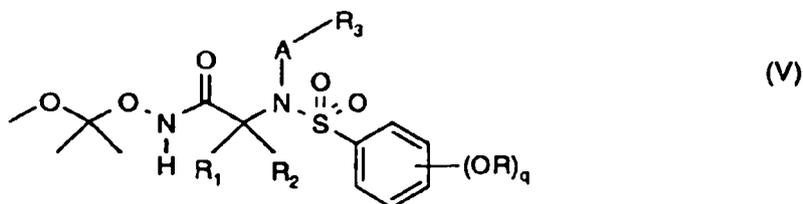
en la cual A y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula I, y dietil azodicarbonylato, los grupos funcionales libres presentes en este compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles o, de acuerdo con el principio de funcionalidad latente, que es en una forma que se pueda convertir en los grupos funcionales y luego para transformar el producto de la reacción a partir de la resina polímero por otra reacción con ácido trifluoroacético en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano, o

- b) por la reacción de un compuesto de la fórmula IV



en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano, en primer lugar con oxalilcloruro en dimetilformamida y luego con hidroxilamina en una mezcla de agua y tetrahidrofurano, o

- c) por la reacción de un compuesto de la fórmula V



en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por los grupos protectores fácilmente removibles, en un solvente apropiado, por ejemplo ácido acético etil éster, con cloruro de hidrógeno acuoso y, después de realizar el proceso a), b) o c) y desprender los grupos protectores presentes y, en caso necesario, la conversión de los grupos funcionales en la forma final de acuerdo con la fórmula I, en caso necesario, para la preparación de una sal, conversión de un compuesto libre de la fórmula I resultante en una sal o, en caso necesario para la preparación de un compuesto libre, conversión de una sal de un compuesto de la fórmula I resultante en el compuesto libre.

ES 2 338 748 T3

Los procesos b) y c) se prefieren para los compuestos de fórmula I, en la cual R₁ y R₂ son ambos hidrógenos en el mismo tiempo.

Los procesos anteriores se describen con más detalle abajo:

5

Las sustancias finales de la fórmula I, pueden contener sustituyentes que también pueden ser utilizados como grupos protectores en las sustancias iniciales para la preparación de otras sustancias finales de la fórmula I. A menos que sea evidente por el contexto, los "grupos protectores" en este texto, son por consiguiente sólo aquellos grupos fácilmente removibles, que no son un constituyente de la sustancia terminal particular deseada de la fórmula I.

10

Los grupos protectores, su introducción y su desprendimiento se describen, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie" [Methods of Organic Chemistry], Houben-Weyl, 4th Edition, Volume 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 y en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Es característica de los grupos protectores que se puedan desmontar fácilmente, i.e. sin que se produzcan las reacciones secundarias indeseables, por ejemplo mediante solubilización, reducción, fotólisis o también bajo condiciones fisiológicas.

15

La protección de los grupos funcionales libres en el material inicial de la fórmula II, como regla no es necesaria. Si se desea, grupos carboxilo libres o amino en los radicales R, R₁, R₂ o R₃ de un compuesto de fórmula II, III, IV o V pueden estar presentes en forma protegida. Los grupos funcionales, tales como, en particular, grupos salientes, por ejemplo halógeno o toluenosulfonato, sin embargo, también pueden estar presentes, de acuerdo con el principio de funcionalidad latente, en una forma que se pueda convertir en uno de los grupos funcionales de acuerdo con la fórmula I. De esta manera, un grupo amino protegido, por ejemplo incorporado en el radical R, en primer lugar puede ser puesto libre al desprenderse el grupo protector amino y el grupo amino libre, a continuación se puede convertir en halógeno vía una azida de manera conocida *per se*.

20

25

Un grupo amino protegido puede ser, por ejemplo, en la forma de un grupo acilamino, arilmetilamino, mercaptoamino o 2-acil-inferior alk-1-en-il-amino eterificado fácilmente desmontable, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

30

En un correspondiente grupo acilamino, acil es, por ejemplo, el radical acil de un ácido carboxílico orgánico que tiene, por ejemplo, no más de 18 átomos de C, en particular un alcano-ácido carboxílico que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un halógeno o arilo, o de un ácido benzoico que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un halógeno, alcoxi C₁-C₄ o nitro, o de un ácido carbónico mitad-éster. Tales grupos acil son, por ejemplo, alcanoil inferior, tales como formil, acetil o propionil, halo-alcanoil inferior, tales como 2-haloacetil, en particular 2-cloro-, 2-bromo-, 2-iodo-, 2,2,2-trifluoro o 2,2,2-tricloroacetil, benzoil que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un halógeno, alcoxi C₁-C₄ nitro, por ejemplo benzoil, 4-clorobenzoil, 4-metoxibenzoil o 4-nitrobenzoil, o alcocixarbonilo inferior que es ramificado en la posición 1 del radical alquilo C₁-C₇ o apropiadamente sustituido en la posición 1 o 2, En particular ter-butiloxicarbonilo, arilmetoxicarbonilo con uno o dos radicales arilo, que son preferiblemente fenilo que es no sustituido o mono- o poli-sustituido, por ejemplo por un alquilo C₁-C₇, en particular ter-alquilo C₁-C₇, tal como ter-butil, alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi, hidroxil, halógeno, por ejemplo cloro, y/o nitro, tal como benziloxicarbonil no sustituido o sustituido, por ejemplo 4-nitro-benziloxicarbonil, o difenilmetoxicarbonil no sustituido o sustituido, por ejemplo benzhidriloxicarbonilo o di-(4-metoxifenil)-metoxicarbonil, aroilmetoxi-carbonil, en el cual el grupo aroil es preferiblemente benzoil que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un halógeno, tales como bromo, por ejemplo fenaciloxicarbonil, 2-halo-inferior alcocixarbonil, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxicarbonil, 2-bromoetoxi-carbonilo o 2-iodoetoxicarbonil, o 2-(trisustituido silil)-etoxicarbonil, en el cual los sustituyentes independientemente uno del otro son cada uno un radical alifático, aralifático, cicloalifático o hidrocarburo aromático que tiene no más de 15 átomos de C y es no sustituido o sustituido, por ejemplo sustituido por un alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₄, arilo, halógeno o nitro, tales como el correspondiente alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido, fenilo-alquilo C₁-C₇, cicloalquil o fenilo, por ejemplo 2-tri-alquilo C₁-C₇ sililetoxicarbonil, tales como 2-trimetilsilil-etoxicarbonilo o 2-(di-n-butyl-metil-silil)-etoxicarbonil, o 2-triarilsililetoxicarbonil, tales como 2-trifenilsililetoxicarbonil, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

35

40

45

50

55

En un grupo arilmetilamino que es un grupo mono-, di- o, en particular, triarilmetilamino, los radicales arilo son, en particular, radicales fenilo sustituidos o no sustituidos. Tales grupos son, por ejemplo, benzil-, difenilmetil y, en particular, tritilamino.

Un grupo mercapto eterificado en un grupo amino protegido con dicho radical es, en particular, ariltio o ariloalquiltio C₁-C₄, en el cual arilo es, en particular, fenilo que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un alquilo C₁-C₇, tal como metil o ter-butil, alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, y/o nitro. Un grupo protector amino correspondiente es, por ejemplo, 4-nitrofeniltio.

60

En un radical 2-acil-inferior alk-1-en-1-il, que puede ser utilizado como un grupo protector amino, acil es, por ejemplo, el radical correspondiente de un ácido alcanocarboxílico inferior, de un ácido benzoico que es no sustituido o sustituido, por ejemplo por un alquilo C₁-C₇, tal como metil o ter-butil, alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, y/o nitro, o, en particular, de un ácido carbónico mitad-éster, tal como un ácido carbóni-

65

ES 2 338 748 T3

co alquilo C₁-C₇ mitad-éster. Los grupos protectores correspondientes son, en particular, 1-alcanoil inferior-prop-1-en-2-il, por ejemplo 1-acetil-prop-1-en-2-il, o 1-alcoxicarbonil inferior-prop-1-en-2-il, por ejemplo 1-etoxicarbonil-prop-1-en-2-il, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

Los grupos protectores amino preferidos son radicales acil del ácido carbónico mitad-ésteres, en particular ter-butiloxicarbonil, benziloxicarbonilo que es no sustituido o sustituido, por ejemplo como se define, por ejemplo 4-nitro-benziloxicarbonil, o difenilmetoxicarbonil, o 2-halo-inferior alcoxicarbonilo, en donde "inferior" indica no más de 7 átomos de carbono, tal como 2,2,2-tricloretoxicarbonil, y adicionalmente tritil o formil.

Los grupos protectores carboxilo preferidos son, por ejemplo, ter-butoxicarbonil, benziloxicarbonilo o difenilmetoxicarbonilo que son no sustituidos o sustituidos, o 2-trimetilsilil-etoxicarbonil.

La reacción entre el derivado de la fórmula II y el alcohol de la fórmula III se puede realizar en solventes inertes apropiados. Si es posible, en la base de la naturaleza física del alcohol de la fórmula III, sin embargo, la reacción también se puede realizar sin un solvente extraño, y el alcohol de la fórmula III se emplea en un gran exceso, por ejemplo un centenar de la cantidad equivalente, tanto como el reactivo y como el solvente. La reacción se lleva a cabo mediante batido o agitación y bajo una atmósfera de argón o nitrógeno. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos específicos, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0°C y 90°C, preferiblemente entre +20°C y +60°C, por ejemplo a temperatura ambiente o 50°C. Opcionalmente, se lleva a cabo en un tubo de alta presión. Después de un periodo de por ejemplo entre 12 y 24 horas, además se pueden adicionar trifenilfosfina, dietil azodicarboxilato y también el alcohol de fórmula III. El producto de la primera etapa de reacción se filtra y se lava con tetrahidrofurano, un alcohol, por ejemplo 2-propanol, y diclorometano. La transformación del producto a partir de la resina polímero se logra mediante el tratamiento del producto de reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano por 15 a 30 minutos a una temperatura entre 20°C y 50°C, por ejemplo entre temperatura ambiente o 30°C.

La reacción de conversión del compuesto de la fórmula V, se puede llevar a cabo en solventes inertes apropiados, como ácido acético etil éster o tetrahidrofurano. El solvente también puede ser agua pura o una mezcla de agua con otro solvente, dependiendo de la solubilidad del compuesto de fórmula V, en el caso que el solvente sea agua también sería el reactivo. La reacción usualmente se realiza a temperatura ambiente, pero también se puede realizar a temperaturas entre 0°C y 100°C, dependiendo de la reactividad del compuesto de fórmula V. Normalmente, la reacción de conversión se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno acuoso, pero otros ácidos Bronsted y ácidos Lewis también se pueden emplear en su lugar, como por ejemplo, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico diluido, ácido p-tolueno sulfónico, trifluoruro de boro o cationes metálicos.

Los grupos protectores que no son un constituyente del producto terminal deseado de la fórmula I, se remueven de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de solubilización, en particular hidrólisis, alcoholólisis o acidólisis, o por medio de reducción, en particular, hidrogenólisis o reducción química, en caso necesario en etapas o simultáneamente. El desprendimiento de los grupos protectores se puede llevar a cabo antes de, después de o simultáneamente con la separación del producto a partir de la resina polímero.

Un grupo amino protegido se deja libre de una manera conocida *per se* y, dependiendo de la naturaleza de los grupos protectores, de diversas maneras, preferiblemente por medio de solubilización o reducción. 2-Halo-inferior alcoxicarbonilamino (si es apropiado después de la conversión de un grupo 2-bromo-alcoxicarbonilamino inferior en un grupo 2-iodo-alcoxicarbonilamino inferior), aroilmetoxicarbonilamino o 4-nitrobenziloxicarbonilamino se puede dividir, por ejemplo, por tratamiento con un agente reductor químico apropiado, tal como zinc en la presencia de un ácido carboxílico apropiado, tal como ácido acético acuoso. Aroilmetoxicarbonilamino también puede ser fraccionado por el tratamiento con un nucleofílico, preferiblemente reactivo que forma sal, tal como sodio tiofenolato, y 4-nitro-benziloxicarbonilamino también puede ser fraccionado por el tratamiento con un metal alcalino ditionito, por ejemplo sodio ditionito. Difenilmetoxicarbonilamino sustituido o no sustituido, ter-alcoxicarbonilamino inferior o 2-tri-sustituido sililetoxi-carbonilamino se puede fraccionar por el tratamiento con un ácido apropiado, por ejemplo ácido fórmico o trifluoroacético, benziloxicarbonilamino sustituido o no sustituido se puede fraccionar, por ejemplo, por medio de hidrogenólisis, i.e. por tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, tal como un catalizador de paladio, y triarilmetilamino o formilamino se puede fraccionar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, tal como un mineral ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, por ejemplo fórmico, ácido acético o trifluoroacético, si es apropiado en la presencia de agua, y un grupo amino protegido por un grupo silil orgánico puede ponerse libre, por ejemplo, por medio de hidrólisis o alcoholólisis. Un grupo amino protegido por 2-haloacetil, por ejemplo 2-cloroacetil, se puede poner libre por tratamiento con tiourea en la presencia de una base o con una sal tiolato, tal como un metal alcalino tiolato, de urea y la posterior solubilización, tal como alcoholólisis o hidrólisis, del producto de condensación formado: Un grupo amino protegido por un 2-sililetoxicarbonilo sustituido también puede ser convertido en el grupo amino libre por tratamiento con una sal de ácido fluorhídrico que proporciona aniones flúor, en donde los radicales orgánicos designados como "inferior" contienen no más de 7 átomos de carbono.

ES 2 338 748 T3

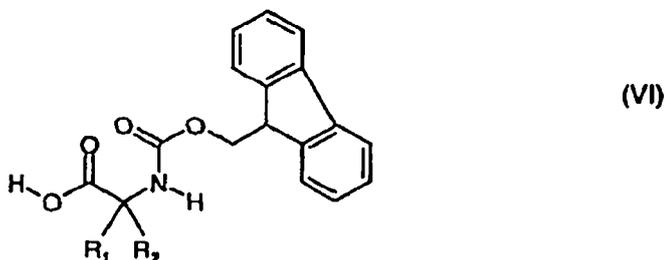
El material inicial de la fórmula II, se obtiene de la siguiente manera:

En la primera etapa, un compuesto de fórmula VI

5

10

15



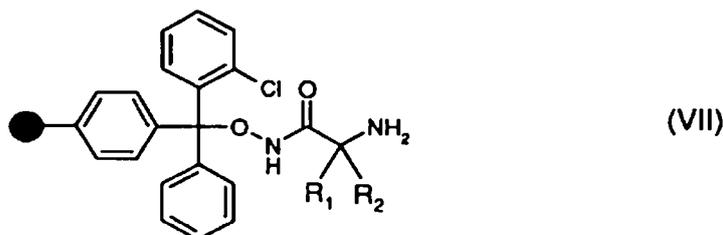
20

25

en el cual R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, se hace reaccionar en primer lugar con un reactivo de acoplamiento como O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborat (TPTU), O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio-tetrafluoroborat (TDBTU) o O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-bis-(tetrametilen)-uronio-hexafluorofosfat en la presencia de dimetilacetamida y una apropiada amina, por ejemplo N-etildiisopropilamina, en un solvente apropiado, tal como diclorometano, y luego a temperatura ambiente con resina aminooxi-2-clorotril poliestireno. La resina se aísla y se agita dos veces o tres veces por un periodo de 15 a 60 minutos, por ejemplo 30 minutos, con una solución de diclorometano/piperidina preparada recientemente para proporcionar un compuesto de fórmula VII

30

35



40

45

en el cual el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero y en el cual R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

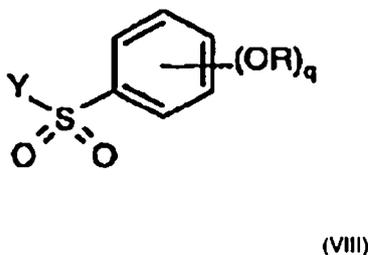
Si R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, preferiblemente la primera etapa se lleva a cabo de la siguiente manera: la resina aminooxi-2-clorotril poliestireno se mezcla en un solvente apropiado, tal como diclorometano, con un compuesto de fórmula VI, en el cual R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, en la presencia de 1-hidroxibenzotriazol hidrato y 1,3-diisopropilcarbodiimida y la mezcla resultante luego se trata con N-etil-diisopropilamina a temperatura ambiente. La resina obtenida se aísla y se agita dos veces por un periodo de 15 a 45 minutos, por ejemplo 20 minutos, con una solución diclorometano/piperidina preparada recientemente para proporcionar un compuesto de fórmula VII, en el cual el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero y en la cual R_1 y R_2 son ambos hidrógeno.

50

En una segunda etapa, el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII

55

60



65

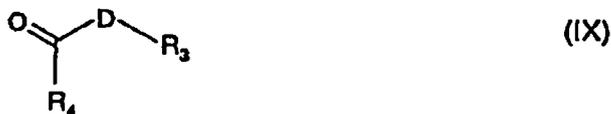
en la cual R y q son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y Y es un grupo saliente apropiado, preferiblemente halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, opcionalmente en la presencia de 4-dimetilaminopiridina y una amina apropiada, por ejemplo N-etildiisopropilamina, en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano.

ES 2 338 748 T3

El material inicial de la fórmula V se obtiene de la siguiente manera:

En la primera etapa, un compuesto de fórmula IX

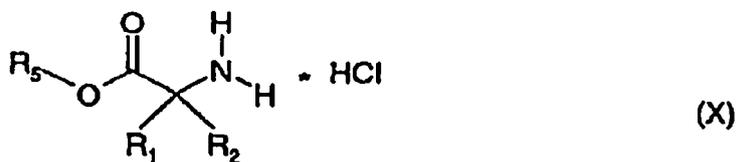
5



10

15 en la cual R_3 es como se define arriba para los compuestos de la fórmula I. R_4 es un hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ y D es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_2$, no sustituido o sustituido por un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, se hace reaccionar en un solvente apropiado, por ejemplo metileno-cloruro, a una temperatura entre -10°C y $+15^\circ\text{C}$, preferiblemente entre 0°C y $+5^\circ\text{C}$, con un compuesto de fórmula X

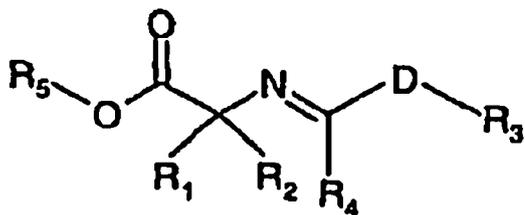
20



25

30 en la cual R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y R_5 es metilo o etilo en la presencia de trietilamina u otra apropiada amina y MgSO_4 para proporcionar un compuesto de fórmula XI

35



40

(XI)

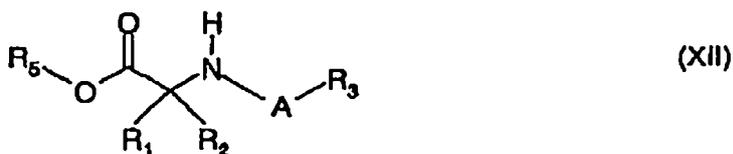
45

50 en la cual R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, R_4 es un hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$, R_5 es metil o etil y D es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_2$.

50

55 En una segunda etapa, el compuesto de fórmula XI se hace reaccionar con borohidruro de sodio en un solvente apropiado, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol a una temperatura entre -15°C y 5°C , preferiblemente -10°C y 0°C , u otro agente donante de hidrógeno para proporcionar un compuesto de fórmula XII

55



60

65

en la cual A , R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y R_5 es metilo o etilo.

En la tercera etapa el compuesto de fórmula XII, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VIII'

5

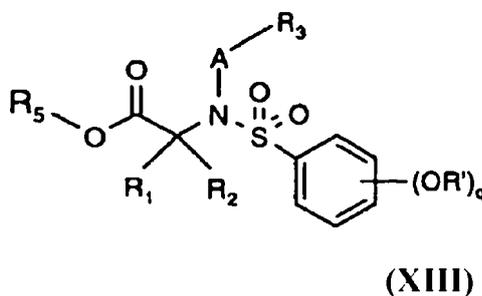


10

en la cual R' es un hidrógeno, q es como se define arriba para los compuestos de la fórmula I y Y es un apropiado grupo saliente, preferiblemente halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, en un solvente apropiado, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una amina apropiada, por ejemplo trietilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula XIII

15

20



25

30

en la cual R' es un hidrógeno y q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y R₅ es metilo o etilo. Un compuesto de fórmula VIII' en la cual R' es un hidrógeno se puede preparar mediante la reacción de la sal de sodio ácido hidroxibencenosulfónico con tionil cloruro en dimetilformamida u otro solvente apropiado a una temperatura de 60°C a 70°C, preferiblemente 65°C.

35

40

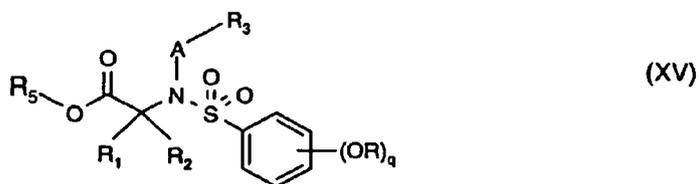
En la cuarta etapa el compuesto de fórmula XIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XIV



45

en la cual R es como se define arriba para los compuestos de fórmula I y Y es un grupo saliente apropiado, preferiblemente halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, en la presencia de K₂CO₃ a temperatura ambiente en un solvente apropiado, por ejemplo dimetilformamida, para proporcionar un compuesto de fórmula XV,

50



55

60

en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y R₅ es metilo o etilo.

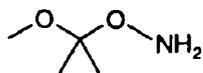
65

En la quinta etapa, el compuesto de fórmula XV además se hace reaccionar con un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo LiOH, en un solvente apropiado o mezcla de solventes, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, un alcohol y agua, para proporcionar un compuesto de fórmula IV en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

ES 2 338 748 T3

En la sexta etapa, el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula XVI

5



(XVI)

10

y una carbodiimida, como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, en la presencia de 1-hidroxibenzotriazol, en un solvente apropiado, como dimetilformamida, a una temperatura entre -5°C y +10°C, preferiblemente 0°C y 5°C, para proporcionar un compuesto de fórmula V en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

15

Un compuesto de fórmula VIII' también se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula XIV antes de la reacción con un compuesto de fórmula XII como se describe anteriormente.

20

Condiciones del proceso general

25

Los compuestos de la fórmula I libres, que son obtenibles por el proceso y tienen propiedades que forman sales, se pueden convertir en sus sales de una manera conocida *per se*, por ejemplo por tratamiento con ácidos o apropiados derivados de estos, por ejemplo por la adición del ácido en cuestión con el compuesto de la fórmula I disuelto en un solvente apropiado, por ejemplo un éter, tal como un éter cíclico, en particular dioxano, y especialmente tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula I con grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxilo libre, se tratan, por ejemplo, con una base apropiada, por ejemplo un hidróxido, carbonato o bicarbonato, para formar la sal.

30

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención, se pueden separar en los isómeros individuales de una manera conocida *per se*, por ejemplo los racematos se pueden separar mediante la formación de sales con reactivos que forman sales ópticamente puras y preparación de la mezcla de diastereómeros obtenidos de esta manera, por ejemplo por medio de cristalización fraccional.

35

Las reacciones mencionadas anteriormente, se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción conocidas *per se*, en la ausencia o, usualmente, presencia de solventes o diluentes, preferiblemente aquellos que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en la ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación (por ejemplo, pentóxido de fósforo) o agentes neutralizantes, por ejemplo bases, en particular bases de nitrógeno, tales como trietilamina clorhidrato, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los participantes de la reacción, a una temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en el rango de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente de aproximadamente -20°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo en el punto de ebullición del solvente utilizado o a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, si es apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno.

40

Las condiciones de reacción indicadas específicamente en cada caso se prefieren.

45

Los solventes y diluentes son, por ejemplo, agua, alcoholes, por ejemplo alquihidróxidos C₁-C₇, tales como metanol, etanol, propanol o, en particular, butanol, dioles, tales como etileno glicol, trioles, tales como glicerol, o aril alcoholes, tales como fenol, amidas ácidas, por ejemplo ácido carboxílico amidas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), ácidos carboxílicos, en particular ácido fórmico o ácido acético, amidas de ácidos inorgánicos, tales como triamida del ácido hexametilfosfórico, éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxano, o éteres acíclicos, tales como dietil éter o etileno glicol dimetil éter, hidrocarburos halogenados, tales como halo-alcanos C₁-C₇, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, cetonas, tales como acetona, nitrilos, tales como acetonitrilo, anhídridos ácidos, tales como anhídrido acético, ésteres, tales como acetato de etilo, bisalcanosulfinas, tales como dimetil sulfóxido, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como piridina, hidrocarburos, por ejemplo alcanos C₁-C₇, tales como heptano, o aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno(s), o mezclas de estos solventes, siendo esto posible para los solventes apropiados que se eligen en cada caso para las reacciones mencionadas anteriormente.

55

60

Los procesos habituales se utilizan para el tratamiento final de los compuestos de la fórmula I, que pueden ser obtenidos o sus sales, por ejemplo solubilización de reactivos en exceso; recristalización; cromatografía, por ejemplo cromatografía de partición, ion o gel, en particular cromatografía líquida de alta presión preparativa; partición entre una fase de solvente inorgánica y orgánica; una o varias extracciones, en particular después de la acidificación o aumento de la basicidad o el contenido de sal; secado sobre sales higroscópicas; digestión; filtración; lavado; disolución; evaporación (en caso necesario en vacío o bajo alto vacío); destilación; cristalización, por ejemplo de los compuestos resultantes en la forma de un aceite o a partir del licor madre, siendo también posible para el producto que se siembra con un cristal del producto final; o una combinación de dos o más de las etapas mencionadas de trabajo final, que también se pueden emplear en varias ocasiones.

65

ES 2 338 748 T3

Los materiales iniciales e intermedios, se pueden utilizar en la forma pura, por ejemplo, después del tratamiento final, como se menciona al final, en parte, forma purificada o bien, por ejemplo, directamente como un producto crudo.

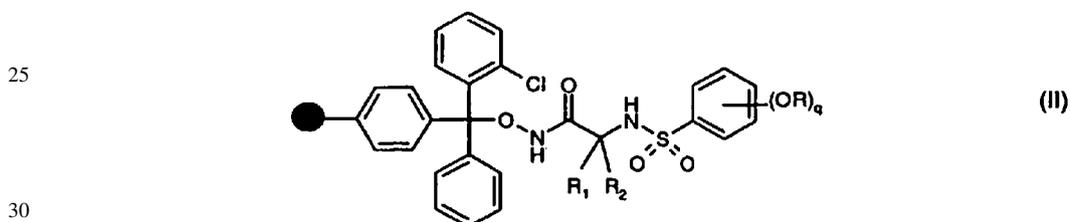
5 Como resultado de la estrecha relación entre los compuestos de la fórmula I, en la forma libre y en la forma de sales, los compuestos libres y sus sales anteriores y a continuación se deben entender de manera adecuada y oportunamente, cuando sea apropiado, como también el sentido de las correspondientes sales o compuestos libres si los compuestos contienen grupos que forman sales.

10 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, el solvente utilizado para la cristalización.

Aquellas sustancias iniciales pueden conducir a los novedosos compuestos de la fórmula I descritos anteriormente como particularmente valiosas se emplean preferiblemente en el proceso de la presente invención.

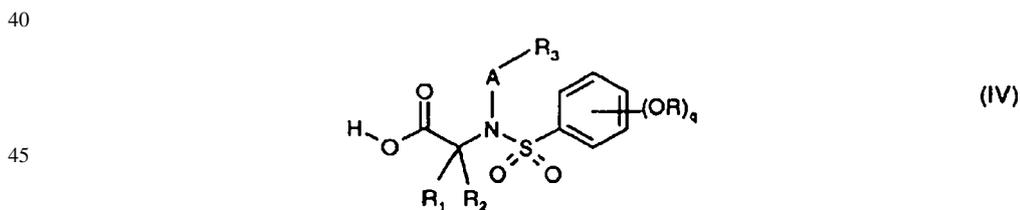
15 La invención también se relaciona con aquellas formas de la modalidad del proceso en el cual un compuesto obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como la sustancia inicial y las faltantes etapas del proceso se llevan a cabo, o en el cual una sustancia inicial se forma bajo la condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo una sal de estos.

20 La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula II



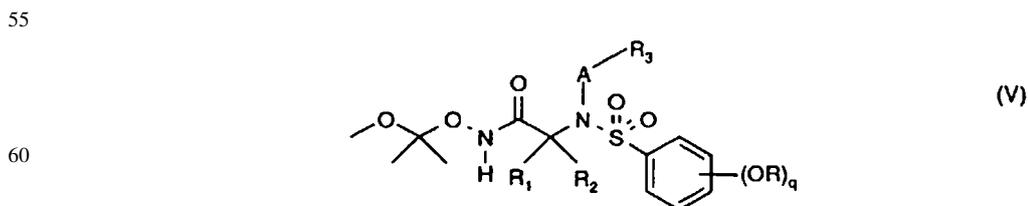
35 en la cual R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero, grupos funcionales libres en este siendo protegidos, en caso necesario, por grupos protectores fácilmente removibles, que pueden ser utilizados como material inicial para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula IV



50 en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, que pueden ser utilizados como material inicial para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula V



65 en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, que pueden ser utilizados como material inicial para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula VIII



10 en la cual R, es como se define arriba para los compuestos de la fórmula I o hidrógeno, q es como se define arriba para los compuestos de la fórmula I y Y es halógeno, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, que pueden ser utilizados como material inicial para la preparación de los compuestos de la fórmula I.

15 En este documento también se describen los métodos de uso de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas de estas, en mamíferos para inhibir las metaloproteinasas que degradan la matriz, por ejemplo estromelisin, gelatinasa y metaloelastasa de macrófago, para inhibir la degradación de la matriz del tejido, y para el tratamiento de las condiciones de la metaloproteinasas que degrada la matriz dependiente como se describe en este documento, por ejemplo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, también tumores (crecimiento del tumor, metástasis, progreso o invasión), trastornos pulmonares (por ejemplo enfisema), y similares descritos aquí. Los tumores (carcinomas) incluyen cáncer en mamíferos de mama, pulmón, vejiga, colon, próstata y ovarios, y cáncer de piel, incluyendo melanoma y sarcoma de Kaposi.

25 Adicionalmente, en este documento también se describe un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades, especialmente aquellas descritas aquí, asociadas con MMP2 que comprende la administración a animales de sangre caliente, incluyendo humanos con necesidad de esta, de una cantidad efectiva terapéuticamente de un inhibidor de MMP2 selectivo o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho inhibidor de MMP2 selectivo.

30 En particular, en este documento también se describe un método para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellos descritos aquí y más especialmente una enfermedad tumoral, asociada con MMP2 que comprende la administración a animales de sangre caliente, incluyendo humanos, con necesidad de una cantidad efectiva anti-hiperproliferativamente de un inhibidor de MMP2 selectivo o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho inhibidor de MMP2 selectivo.

35 El término "inhibidor de MMP2 selectivo" como se utiliza en este documento significa un compuesto que muestra una concentración de inhibición IC_{50} para la enzima MMP1 que es al menos 100-veces más alta que la concentración de inhibición IC_{50} para la enzima MMP2 como se determina por los métodos descritos aquí. Preferiblemente, el inhibidor de MMP2 selectivo muestra una concentración de inhibición IC_{50} para la enzima MMP1 que es al menos 1000-veces más alta que la IC_{50} para la enzima MMP2, más preferiblemente, el inhibidor de MMP2 selectivo muestra una concentración de inhibición IC_{50} para la enzima MMP1 que es al menos 2000-veces más alta que la IC_{50} para la enzima MMP2. El término "no-peptídicos" como se utiliza en este documento significa un compuesto sin una subestructura que comprende un enlace químico entre una amina alifática y un ácido carboxílico.

45 Adicionalmente, en este documento, también se describe un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades, especialmente aquellas descritas aquí, asociadas con MMP's, que comprende la administración a animales de sangre caliente, incluyendo humanos, con necesidad de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

50 En este documento, también se describe en particular un método para tratar animales de sangre caliente, incluyendo humanos, que sufren de una enfermedad hiperproliferativa, especialmente una enfermedad tumoral, y en particular una enfermedad hiperproliferativa que responde a la inhibición de MMP2 o MT1-MMP, método que comprende la administración de una cantidad efectiva anti-hiperproliferativamente de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del profármaco farmacéuticamente aceptable de estos, o el uso de un compuesto de la fórmula I para dicho tratamiento.

60 La invención se relaciona también con el uso de un compuesto de fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en la inhibición de MMP2 o MT1-MMP o ambas enzimas en animales de sangre caliente, incluyendo humanos, o en la preparación de composiciones farmacéuticas para utilizar en el tratamiento terapéutico del cuerpo animal o humano, en particular para la quimioterapia de tumores.

65 Dependiendo de las especies, edad, condición individual, modo de administración y el cuadro clínico particular, las dosis efectivas, por ejemplo dosis diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 g, preferiblemente aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 g, de un compuesto de la presente invención se administran a un animal de sangre caliente de aproximadamente 70 kg de peso corporal.

ES 2 338 748 T3

La invención, también se relaciona con las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos mencionados anteriormente, del ingrediente activo junto con portadores farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y que puede ser inorgánico u orgánico, sólido o líquido. Para la administración oral, se utilizan especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo
5 junto con diluentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicerol, y/o lubricantes, por ejemplo sílica, talco, ácido esteárico o sales de estos, tales como magnesio o calcio estearato, y/o polietileno glicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio de aluminio, almidones, tales como maíz, trigo o almidón de arroz, gala tñ, metilcelulosa, sodio carboximetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona,
10 y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal de estas, tales como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos activos farmacológicamente de la presente invención en la forma de composiciones administrables vía parenteral o en la forma de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferiblemente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones que, por ejemplo en el caso de composiciones liofilizadas que comprenden el ingrediente activo
15 solo o junto con un portador, por ejemplo manitol, se pueden hacer antes de utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden comprender excipientes; por ejemplo, conservantes, estabilizantes, agentes de humectación y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Las presentes composiciones farmacéuticas, que pueden, si se desea, comprender otras sustancias activas farmacológicamente, tales como antibióticos, se preparan de una manera conocida *per se*, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confección, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente de 1% a 95%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de ingrediente(s) activo(s).

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de esta. Las temperaturas se dan en grados Centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida,
25 preferiblemente entre aproximadamente 15 y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales iniciales se confirma por métodos analíticos estándar. Por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, NMR). Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en el oficio. Los Ejemplos Referencia se indican específicamente.

30 Los nombres y abreviaturas cortas utilizadas tienen los siguientes significados:

Abreviaturas

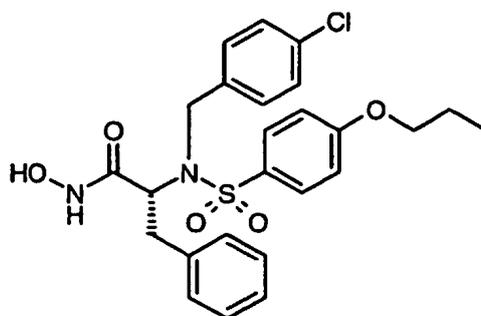
35	AcOEt	ácido acético etil éster
	DMA	N, N-dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	ES	electrospray
	h	hora(s)
45	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
50	Me	metilo
	min	minutos
	MS	espectrometría de masa
55	NMR	resonancia magnética nuclear
	r.t.	temperatura ambiente
60	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TPTU	O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
65	WSCD	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

ES 2 338 748 T3

Abreviaturas para los datos de espectro NMR

b	amplitud
5 d	doblete
J	constante de acoplamiento
m	multiplete
10 q	cuartete
s	singlete
15 t	triplete
ppm	partes por millón
TMS	tetrametilsilano.

20 Ejemplo Referencia 1



A la resina de la etapa 1.2 (90 mg, ~0.06 mmol) se le adicionan sucesivamente bajo una atmósfera de argón, trifetilfosfina (238 mg, 0.91 mmol) en THF seco (0.5 ml) y 4-clorobenzil alcohol (129 mg, 0.91 mmol). Finalmente, dietil azodicarboxilato puro (0.141 ml, 0.91 mmol), se adiciona lentamente. Después de la agitación por 15 h a 50°C la suspensión se filtra y la resina se lava con THF (2x). La reacción se repite dos veces con reactivos frescos. La suspensión se filtra y la resina se aclara con THF (2x), alternando con 2-propanol y THF (3x) y diclorometano (3x). El producto se desprende del soporte, mediante el tratamiento de la resina con una solución de TFA (95%)/diclorometano 5:95 (v/v) por 20 min a 30°C. Después de la filtración, una segunda separación análoga se lleva a cabo. El residuo obtenido después de la filtración y la eliminación del solvente se purifica por HPLC preparativa para producir la (R)-2-[(4-Cloro-benzil)-(4-propoxi-bencenosulfonyl)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida; MS (ES+): 503 (M+H)+.

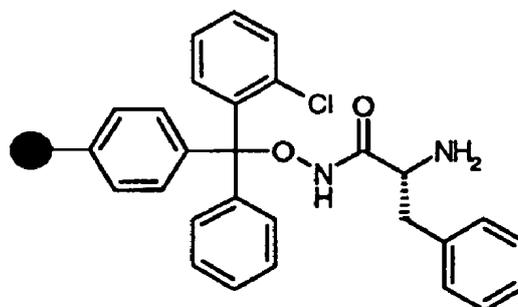
40

45

Etapa 1.1

(R)-2-Amino-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida unida al polímero

50



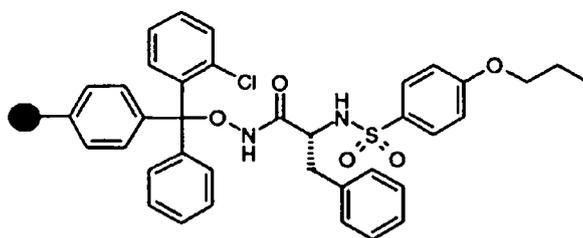
65 A una solución de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-fenilalanina (2.09 g, 5.4 mmol) en diclorometano seco/DMA 1:1 (20 ml), se le adicionan TPTU (1.76 g, 5.94 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.02 ml, 5.94 mmol). Después de la agitación por 5 min., la mezcla se adiciona a la resina amino-2-clorotritil poliestireno (2.8 g, 2.7 mmol);

ES 2 338 748 T3

Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3311-3314) y la suspensión resultante se agita a r.t. por 16 h. La mezcla se filtra y la resina se lava alternando con DMA y diclorometano (3x). El procedimiento de acoplamiento descrito se repite con una mezcla preparada recientemente de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-fenilalanina (2.09 g, 5.4 mmol), TPTU (1.76 g, 5.94 mmol) y N-etildisopropilamina (1.02 ml, 5.94 mmol) en diclorometano/DMA 1:1 (20 ml). Después de 16 h, la suspensión se filtra y la resina se lava con DMA (2x), alternando con H₂O y DMA (2x), alternando con 2-propanol y THF (3x), THF (2x) y diclorometano (3x). La resina obtenida de esta manera se agita por 30 min con una solución preparada recientemente de diclorometano/piperidina 8:2 (25 ml). Después de la filtración, este proceso se repite dos veces con soluciones frescas de diclorometano/piperidina. La suspensión se filtra, la resina se lava con diclorometano (2x), alternando con 2-propanol y diclorometano (2x), diclorometano (3x) y se seca en vacío, proporcionando de esta manera la (R)-2-amino-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida unida al polímero.

Etapa 1.2

(R)-N-Hidroxi-3-fenilo-2-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida unida al polímero



A 400 mg (~0.33 mmol) de resina a partir de la etapa 1.1, se le adicionan sucesivamente diclorometano seco (2 ml), 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0.033 mmol), 4-propoxi-bencenosulfonil cloruro (309.8 mg, 1.32 mmol) disuelto en diclorometano seco (1 ml), y N-etildisopropilamina (0.28 ml, 1.64 mmol). Después de la agitación por 15 h a r.t. la suspensión se filtra y la resina se lava con diclorometano (3x), alternando con DMA y H₂O (2x), ácido cítrico 0.2M acuoso, alternando con DMA y H₂O (2x), alternando con 2-propanol y THF (3x), y con diclorometano (4x). La resina se seca bajo presión reducida para proporcionar la (R)-N-hidroxi-3-fenilo-2-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida unida al polímero.

Ejemplos de la invención y Ejemplos Referencia 2 a 57

Análogamente al Ejemplo Referencia 1, los siguientes ácidos hidroxámicos de la invención y Los Ejemplos Referencia 2 a 57 se obtienen. A (*) indica un Ejemplo Referencia.

Ejemplo (*Ejemplo Referencia)	Compuesto	MS (ES+) (M+H) ⁺
2 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(4-fluoro-benzil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	473
3 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxy)-bencenosulfonil}-(3-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	485
4 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(4-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	485
5 *	(R)-2-{{4-(cloro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	473
6 *	(R)-2-{{4-(fluoro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	457
7 *	(R)-2-{{4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoxi-	469

ES 2 338 748 T3

	benzil)-amino }-N-hidroxi-3-metil-butiramida		
5	8 *	(R)-2-{(4-cloro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-metil-butiramida	487
	9 *	(R)-2-{(4-fluoro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-metil-butiramida	471
10	10 *	(R)-2-{{4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-metil-butiramida	483
	11	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida	467
15	12	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida	451
	13	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoksi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida	463
20	14	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoksi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida	463
	15 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-propionamida	457
25	16 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(4-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-propionamida	457
	17 *	(R)-2-{(4-cloro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-propionamida	445
30	18*	(R)-2-{(4-fluoro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-propionamida	429
35	19 *	(R)-2-{{4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-propionamida	441
	20*	(R)-2-{(4-fluoro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]amino }-N-hidroxi-propionamida	443
40	21 *	(R)-2-{{4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-propionamida	465
	22 *	(R)-2-{{4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil}-(4-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-pmpionamida	455
45	23	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-propionamida	439
50	24	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoksi-benzil)-amino]-N-hidroxi-prupionamida	435
	25	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoksi-benzil)-amino]-N-hidroxi-propionamida	435
55	26 *	(R)-2-{(4-cloro-benzil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	537
	27*	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(4-fluoro-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	521
60	28 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(3-metoksi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	533
65	29 *	(R)-2-{{4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil}-(4-metoksi-	533

ES 2 338 748 T3

	benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	
5	30 * (R)-2-{{4-cloro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	521
	31 * (R)-2-{{4-fluoro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	505
10	32 * (R)-2-{{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	517
	33 * (R)-2-{{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	517
15	34 * (R)-2-{{4-cloro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	535
	35 * (R)-2-{{4-fluoro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	519
20	36 * (R)-2-{{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	531
	37 * (R)-2-{{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	531
25	38 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	515
	39 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	499
30	40 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	511
35	41 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida	511
	42 * (R)-2-{{4-cloro-benzil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	503
40	43 * (R)-2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-fluoro-benzil)-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	487
	44 * (R)-2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	499
45	45 * (R)-2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	499
50	46 * (R)-2-{{4-cloro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	487
	47 * (R)-2-{{4-fluoro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	471
55	48 * (R)-2-{{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-3-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	483
	49 * (R)-2-{{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	483
60	50 * (R)-2-{{4-cloro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino }-N-hidroxi-4-metil-valeramida	501
65	51 * (R)-2-{{4-fluoro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-	485

ES 2 338 748 T3

	amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida		
5	52 *	(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida	497
	53 *	(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida	497
10	54	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-beuenesulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida	481
	55	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida	465
15	56	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida	477
20	57	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida	477

Ejemplo Referencia 58

25 La resina de la etapa 58.2 (70 mg, ~0.045 mmol) se trata bajo una atmósfera de argón con diclorometano seco (0.8 ml), trifenilfosfina (150 mg, 0.57 mmol) y 3-metoxibenzil alcohol (0.07 ml, 0.56 mmol). Finalmente, dietil azodicarboxilato puro (0.088 ml, 0.56 mmol), se adiciona a r.t. Después de la agitación por 15 h a r.t. la suspensión se filtra y la resina se aclara con diclorometano (3x), alternando con 2-propanol y diclorometano (3x) y diclorometano (3x). El producto se desprende del soporte mediante el tratamiento de la resina con una solución de TFA (95%)/diclorometano 30 5:95 (v/v). El residuo obtenido después de la filtración y la eliminación del solvente se purifica por HPLC preparativa para producir la 2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-acetamida; MS (ES+): 441 (M+H)+.

35 Etapa 58.1

2-Amino-N-hidroxi-acetamida unida al polímero

40 A una suspensión de resina de aminooxi-2-clorotritil poliestireno (3.0 g, 3.15 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se le adiciona una mezcla de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-glicina (3.40 g, 11.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1.27 g, ~8.33 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (1.3 ml, 8.34 mmol) en diclorometano seco (20 ml). La mezcla resultante se trata con N-etildiisopropilamina (1.41 ml, 8.24 mmol) y se agita a r.t. por 15 h. Después de la filtración, la resina se lava con DMF (2x), alternando con H₂O y DMF (3x), alternando con THF y 2-propanol (3x), THF 45 (2x) y diclorometano (3x). El procedimiento de acoplamiento se repite con una mezcla fresca de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-glicina (3.03 g, 10.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1.26 g, ~8.23 mmol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (1.4 ml, 8.98 mmol) y N-etildiisopropilamina (1.41 ml, 8.24 mmol) en diclorometano seco (30 ml). Después de la agitación por 16 h, la suspensión se filtra y el polímero se lava como se describe anteriormente. La resina obtenida de esta manera, se trata con una solución preparada recientemente de diclorometano/piperidina 8:2 (100 ml), se 50 agita a r.t. por 20 min. y se separa vía filtración. Este proceso se repite dos veces con solución fresca de diclorometano/piperidina. La resina se lava con diclorometano (2x), alternando con 2-propanol y diclorometano (2x), diclorometano (2x), 2-propanol (2x) y se seca en vacío, proporcionando de esta manera la 2-amino-N-hidroxi-acetamida unidas al polímero.

55 Etapa 58.2

2-[4-(4-Fluoro-butoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida unida al polímero

60 A la resina de la etapa 58.1 (350 mg, ~0.3 mmol) se le adiciona sucesivamente 4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil cloruro (306 mg, 1.15 mmol) en diclorometano seco (4 ml), y N-etildiisopropilamina (0.24 ml, 1.40 mmol) en diclorometano seco (4 ml). Después de la agitación por 15 h a r.t., la suspensión se filtra y la resina se lava con diclorometano (2x), DMF (2x), alternando con H₂O y DMF (3x), alternando con THF y 2-propanol (3x), diclorometano (3x). La resina se seca bajo presión reducida para proporcionar la 2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida unida al polímero. 65

ES 2 338 748 T3

Análogamente al Ejemplo Referencia 58, los siguientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos de la invención y los Ejemplos Referencia 59 a 67 se obtienen. A (*) indica un Ejemplo Referencia.

Ejemplo (*Ejemplo Referencia)	Compuesto	MS (ES+) (M+H)+
59 *	2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-fluoro-benzil)-amino}}-N-hidroxi-acetamida	431
60 *	2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino}}-N-hidroxi-acetamida	443
61 *	2-{{(4-cloro-benzil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino}}-N-hidroxi-acetamida	447
62 *	2-{{(4-fluoro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino}}-N-hidroxi-acetamida	415
63 *	2-{{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-(3-metoxi-benzil)-amino}}-N-hidroxi-acetamida	427
64 *	2-{{(4-cloro-benzil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil]-amino}}-N-hidroxi-acetamida	431
65 *	2-{{(4-fluoro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino}}-N-hidroxi-acetamida	429
66 *	2-{{(4-cloro-benzil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonil]-amino}}-N-hidroxi-acetamida	445
67	2-[[4-but-3-eniloxihenzenesulfonil]-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida	425

Ejemplo Referencia 68

A una solución de 48.81 g (0.114 mol) de {{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxibenzil)-amino}-ácido acético en 500 ml de CH₂Cl₂, 19.56 ml (0.228 mol) de oxalil cloruro y 0.88 ml (0.011 mol) de DMF se adicionan gota a gota a 0 - 5°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agita por 1 h a 0-5°C y 1 h a r.t. A una solución de 226 ml (3.42 mol) de 50% de hidroxilamina en H₂O (Aldrich) en 1200 ml de THF, una solución del cloruro ácido preparado recientemente en CH₂Cl₂ se adiciona durante 45 min. entre -10 a -5°C a través de un tubo de teflón utilizando presión de gas N₂. La mezcla de reacción se agita por 30 min entre -5 a 0°C y se filtra a través de papel de filtro para eliminar precipitados insolubles. El filtrado se diluye con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El producto se recolecta por filtración y se lavan con éter para proporcionar 43.03 g de 2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}}-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 2.2 - 2.35 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (t, 2H, J=6 Hz), 3.79 (s, 3H), 4.21 (t, 2H, J=6 Hz), 4.26 (s, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.03 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.15 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.56 Hz), 8.82 (br s, 1H).

Etapa 68.1

A una solución de 77.46 g (0.617 mol) de glicina metilester clorhidrato en CH₂Cl₂, 92 ml (0.66 mol) de trietilamina, una solución de 60 g (0.44 mol) de p-anisaldehído en 50 ml de CH₂Cl₂ y 40 g de MgSO₄ sucesivamente se adicionan a 0-5°C bajo atmósfera de N₂. Después de la agitación por 18 h a r.t., la mezcla de reacción se filtra a través de celite y se lava con CH₂Cl₂. El filtrado se concentra bajo presión reducida y luego la mezcla cruda se diluye con AcOEt. La solución de AcOEt se filtra de nuevo para eliminar la trietilamina clorhidrato y el filtrado se diluye con tolueno y se concentra bajo presión reducida (eliminación azeotrópica de H₂O) para proporcionar 91.3 g de [(4-metoxi-benzilideno)-amino]-ácido acético metil éster como cristales de color amarillo claro; NMR (C₆D₆): 3.18 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.69 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.70 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.79 (s, 1H).

Etapa 68.2

A una solución de 91.3 g (0.441 mol) de [(4-metoxi-benzilideno)-amino]-ácido acético metil éster en 500 ml de THF y 1000 ml de MeOH, 20 g (0.529 mol) de sodio borohidruro se adiciona poco a poco entre -10 a 0°C. La mezcla

ES 2 338 748 T3

de reacción se agita por 30 min., entre -10 a 0°C y se apaga con NH₄Cl saturado. Después de adicionar agua congelada, la mezcla se concentra a 1/4 del volumen total y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el (4-metoxi-benzilamino)-ácido acético metil éster; NMR (CDCl₃): 1.87 (br s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.56 Hz).

Etapa 68.3

A una solución de 30.97 g (0.148 mol) de (4-metoxi-benzilamino)-ácido acético metil éster en 200 ml de dioxano y 200 ml de H₂O, 25 ml (0.178 mol) de trietilamina, se le adiciona una solución de 43.9 g (0.163 mol) de 4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil cloruro en 100 ml de dioxano entre 0-5°C. La mezcla se deja calentar a r.t. y se agita por 3 h. La mezcla de reacción se neutraliza con HCl 1N y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el {[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-ácido acético metil éster; NMR (CDCl₃): 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, J=6.04 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 4.2 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.39 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.16 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.56 Hz).

Etapa 68.4

A una solución de 59.7 g (0.135 mol) de {[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxibenzil)-amino}-ácido acético metil éster en 500 ml de MeOH, 500 ml de THF y 200 ml de H₂O, 11.3 g de LiOH:H₂O (0.27 mol) se le adiciona entre 0-5°C. La mezcla se deja calentar a r.t. y se agita por 4 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se diluye con H₂O y AcOEt. Después de acidificar con HCl 2N entre 0-5°C, la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el {[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-ácido acético; NMR (CDCl₃): 2.25 - 2.29 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J=6 Hz), 4.38 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.13 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.04 Hz).

Ejemplo Referencia 69

Una solución de 0.22 g de 2-[[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-(1-etoxi-1-metil-etoxi) acetamida en 30 ml de AcOEt se trata con 7 ml de HCl 5N acuoso por 10 min. a r.t. y la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar sólidos que se lavan con éter para proporcionar la 2-[[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 1.83 - 2.05 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=5.56 Hz), 4.25 (s, 2H), 4.48 (t, 1H, J=5.52 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.00 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.02 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.56 Hz), 8.85 (br s, 1H).

Etapa 69.1

Una solución de 31.4 ml (430 mmol) de tionil cloruro y 0.2 ml (2.58 mmol) de DMF se adicionó rápidamente a 10 g (43 mmol) de sal de sodio del ácido 4-hidroxibencenosulfónico bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agita a 65°C por 6 h. Al final de este tiempo, la mezcla de reacción móvil, casi homogénea se vierte sobre hielo con agitación vigorosa. Una capa inferior aceitosa se produce y que se disuelve en 100 ml de CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ y la solución orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 8.19 g del 4-hidroxibencenosulfonil cloruro; NMR (CDCl₃): 5.3 (br s, 1 H), 7.01 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.94 (d, 2H, J=9.08 Hz).

Etapa 69.2

A una solución de 8.7 g (45.2 mmol) del 4-hidroxibencenosulfonil cloruro en 80 ml de CH₂Cl₂, una solución de 6.75 g (32.3 mmol) del (4-metoxi-benzilamino)-ácido acético metil éster en 20 ml de CH₂Cl₂ y 12 ml (79.2 mmol) de trietilamina se adicionaron gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agita por 4 h a r.t., se neutraliza con HCl 1N acuoso frío y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel (eluyente; AcOEt:CH₂Cl₂ = 50:1 - 5:1) para proporcionar el [(4-hidroxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-ácido acético metil éster; NMR (CDCl₃): 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.93 (d, 2H, J=10.64 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J=10.64 Hz).

ES 2 338 748 T3

Etapa 69.3

A una suspensión de 1 g (2.74 mmol) de [(4-hidroxi-bencenosulfonil)(4-metoxi-benzil)-amino]-ácido acético metil éster y 1.14 g (8.22 mmol) de K_2CO_3 en 8 ml de DMF, 0.59 ml (5.47 mmol) de 1-bromo-4-fluorobutano se adiciona gota a gota a r.t. Después de la agitación por 18 h a r.t., la mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (AcOEt:n-hexano = 3:1) para proporcionar el {[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-ácido acético metil éster; NMR ($CDCl_3$): 1.86 - 1.96 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.39 (s, 2H), 4.46 (t, 1H, J=6.04 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.97 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.08 Hz).

Etapa 69.4

A una solución de 1.04 g (2.37 mmol) de {[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxibenzil)-amino}-ácido acético metil éster en 15 ml de THF, 15 ml de MeOH y 7 ml de H_2O , 0.24 g (5.7 mmol) de LiOH mono-hidrato se le adiciona en porciones y la mezcla se agita por 30 min a 0 - 5°C. Después de la agitación por otras 3.5 h, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 1N acuoso y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el {[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-ácido acético; NMR ($CDCl_3$): 1.86 - 1.96 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J=5.52 Hz), 4.38 (s, 2H), 4.48 (t, 1H, J=6.04 Hz), 4.55 - 4.65 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.14 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.81 (d, 2H, J=9.08 Hz).

Etapa 69.5

A una solución de 20 g (123 mmol) de N-hidroxiftalimida en 360 ml de CH_3CN , se le adicionan en porciones a r.t. 26.42 ml (276 mmol) de 2-metoxipropeno y 42.36 mg (0.246 mmol) de ácido p-toluenosulfónico anhidro. Después de la agitación por 1 h, la mezcla se diluye con 25 ml de $NaHCO_3$ saturado y se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 21.84 g del 2-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido de color blanco; NMR ($CDCl_3$): 1.57 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 7.75 (dd, 2H, J=5.56 Hz, J=3.0 Hz), 7.83 (dd, 2H, J=5.56 Hz, J=3.0 Hz).

Etapa 69.6

A una solución de 21.8 g (92.8 mmol) de 2-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-isoindol-1,3-diona en 200 ml de CH_2Cl_2 y 70 ml de MeOH, 191.2 ml (191.2 mmol) de Hidrazina 1M en THF se adiciona gota a gota durante 40 min entre 0-5°C. Después de la agitación por 2 h a r.t., la mezcla se filtra para eliminar los precipitados insolubles. El filtrado se concentra bajo presión reducida, se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con NaOH al 10%, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar la O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina; NMR ($CDCl_3$): 1.36 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H).

Etapa 69.7

A una solución de 0.425 g (1 mmol) del deseado {[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-ácido acético y 0.27 g (2 mmol) de HOBt en 4 ml de DMF, una solución de 0.116 g de O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina en 1 ml de DMF y 0.23 g de WSCD se adicionaron sucesivamente a 0 - 5°C y la mezcla se agitó por 1 h. Después de la agitación por otras 2 h a r.t., la mezcla se diluye con H_2O y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente; AcOEt:n-hexano = 1:1) para proporcionar la 2-[[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-(1-etoxi-1-metil etoxi) acetamida; NMR ($CDCl_3$): 1.35 (s, 6H), 1.83 - 2.0 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.78' (s, 3H), 4.08 - 4.11 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.47 - 4.49 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 6.80 - 6.90 (m, 2H), 6.95 - 7.05 (m, 2H), 7.10 - 7.25 (m, 2H), 7.79 (d, 2H, J=9.06 Hz), 8.46 (br s, 1H).

Análogamente al Ejemplo Referencia 69, los siguientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos 70 a 76 se obtienen.

Ejemplo Referencia 70

2-[[4-(4-chorobutoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR ($CDCl_3$): 1.95 - 2.05 (m, 4H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.07 (br s, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.00 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.77 (d, 2H, J=9.04 Hz), 8.84 (br s, 1H).

ES 2 338 748 T3

Ejemplo Referencia 71

{(4-metoxi-benzil)-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-bencenosulfonil]-amino}-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 2.01 - 2.15 (m, 2H), 2.25 - 2.40 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.10 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.26 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.78 (d, 2H, J=9.08 Hz), 8.83 (br s, 1 H).

Ejemplo Referencia 72

{[4-(4-fluoropropoxi)-bencenosulfonil]-(4-metoxi-benzil)-amino}-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 2.15 - 2.30 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.18 - 4.20 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.26 (s, 2H), 4.61 (t, 1H, J=5.56 Hz), 4.73 (t, 1H, J=5.52 Hz), 6.53 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.56 Hz), 8.82 (br s, 1H).

Ejemplo 73

[(4-but-3-en-1-iloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 2.50 - 2.65 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=7.04 Hz), 4.26 (s, 2H), 5.13 - 5.22 (m, 2H), 5.75 - 5.95 (m, 1H), 6.56 (br s, 1 H), 6.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.01 (d, 2H, J=9.04 Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.76 (d, 2H, J=9.04 Hz), 8.83 (br s, 1 H).

Ejemplo Referencia 74

2-[[4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonil]-piridina-3-ilmetil-amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR (DMSO-d₆): 2.20 - 2.22 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 - 3.90 (m, 4 H), 4.22 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.17 (d, 2H, J=8.08 Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.95 (br s, 1H), 8.47 (d, 2H, J=7.08 Hz), 8.80 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.97 (br s, 1H).

Ejemplo 75

[(4-metoxi-benzil)-[4-prop-2-iniloxi-bencenosulfonil]-amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.90 (d, 2H, J=2.0 Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.10 - 7.20 (m, 4H), 7.85 (d, 2H, J=8.56 Hz), 8.89 (br s, 1H), 10.51 (br s, 1H).

Ejemplo Referencia 76

[(4-metoxi-benzil)-[4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil]-amino]-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 1.85 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.11 - 7.20 (m, 4H), 7.82 (d, 2H, J=9.04 Hz), 8.87 (br s, 1 H), 10.48 (br s, 1H).

Ejemplo Referencia 77

A una solución de 0.697 g (0.719 mmol) de [4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonil]-(2,2-dimetil-propil)-amino ácido acético etil éster y 0.248 g (3.57 mmol) de sal hidroxilamina clorhidrato en 6 ml de MeOH, preparada recientemente NaOMe de 0.25 g (6.247 mmol) de NaH en MeOH se adiciona a 0°C. Después de la agitación por 18 h a r.t., la mezcla se vierte en agua congelada y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (AcOEt:n-hexano = 3:1) al 2-[[4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonil]-(2,2-dimetil-propil)-amino-N-hidroxi-acetamida; NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 9H), 2.20 - 2.35 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.12 Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.76 Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.92 Hz), 7.06 (br s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=8.92 Hz), 9.54 (br s, 1 H).

Etapa 77.1

A una solución de 3.5 g (13 mmol) de 4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonil cloruro en 100 ml de CH₂Cl₂, una solución de 1.62 g (18.58 mmol) de neopentil amina en 15 ml de CH₂Cl₂ y 2.59 ml (18.58 mmol) de trietil amina se adicionan gota a gota a 0-5°C. Después de la agitación por 2.5 h a r.t., la mezcla de reacción se neutraliza con HCl 1N acuoso y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar la 4-(3-cloropropoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida; NMR (CDCl₃): 0.879 (s, 9H), 2.20 - 2.35 (m, 2H), 2.66 (d, 2H, J=6.88 Hz), 3.76 (t, 2H, J=6.28 Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.84 Hz), 4.35 - 4.465 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J=8.88 Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.88 Hz).

ES 2 338 748 T3

Etapa 77.2

A una suspensión de 0.197 g (4.93 mmol) de NaH en 10 ml de THF, se le adiciona en porciones una solución de 1 g (3.13 mmol) de 4-(3-cloropropoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-bencenosulfonamida en 10 ml de THF a 0°C y la mezcla resultante se agita por 30 min a r.t. A la solución, se le adicionan 0.56 ml (4.93 mmol) de bromo-etilacetato y la mezcla de reacción se agita por 40 min. a r.t., se neutraliza con HCl 1N acuoso y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel (AcOEt-hexano = 1:6) para proporcionar el [4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonil]-(2,2-dimetil-propil)- amino ácido acético etil éster; NMR (CDCl₃): 0.96 (s, 9H), 1.20 (t, 3H, J=7.0 Hz), 2.20 - 2.30 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.24 Hz), 4.02 (s, 2H), 4.08 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.17 (t, 2H, J=5.82 Hz), 6.96 (d, 2 H, J=8.92 Hz), 7.76 (d, 2H, J=8.92 Hz).

Ejemplo 78

Otros Intermedios

Los compuestos descritos aquí, se utilizan como intermedios en varias etapas de la preparación de los compuestos de fórmula I.

78.1: Los compuestos de fórmula VII

Los compuestos (R)-2-amino-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-amino-N-hidroxi-propionamida y (R)-2-amino-N-hidroxi-4-metil-valeramida unidos al polímero se sintetizaron a partir de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-valina, N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-alanina y N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-leucina y aminooxi-2-clorotritil poliestireno resina en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 1, etapa 1.1.

78.2: Compuestos de fórmula II

Los compuestos (R)-2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida, (R)-2-[4-(4-fluorobutoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida, (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluoropropoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloropropoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida y (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-4-metil-valeramida unidos al polímero, se prepararon en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 1, etapa 1.2.

Los compuestos 2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida, 2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida y 2-[4-(but-3-en-1-iloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida unidos al polímero se prepararon en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 58, etapa 58.2.

78.3: Compuestos de fórmula VIII

78.3.1: 4-(3-Cloro-propoxi) bencenosulfonil cloruro

A una solución de 52.75 g (0.265 mol) de (3-cloro-propoxi)-benceno en 100 ml de CH₂Cl₂, una solución de 19.4 ml (0.292 mol) de ácido clorosulfónico en 100 ml de CH₂Cl₂ se adiciona gota a gota a 0-5°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita por 2 horas. A la mezcla, se le adicionan gota a gota 29.6 ml (0.345 mol) de oxalil cloruro y 4 ml (0.052 mol) de DMF a r.t. y la mezcla se agita por 18 h a r.t. La mezcla de reacción se vierte en agua congelada, se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 58.5 g de 4-(3-cloropropoxi) bencenosulfonil cloruro; NMR(CDCl₃): 2.26 - 2.36 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.24 (t, 2H, J=6.04 Hz), 7.06 (d, 2H, J=9.08 Hz), 7.98 (d, 2H, J=9.08 Hz).

Etapa 78.3.1.1

(3-Cloro-propoxi)-benceno

A una suspensión de 44 g (0.318 mol) de K₂CO₃ en 300 ml de acetona, 15 g (0.159 mol) de fenol y 18.9 ml (0.191 mol) de 1-bromo-3-cloropropano se adicionan sucesivamente a r.t. bajo atmósfera de N₂. La mezcla se

ES 2 338 748 T3

somete a reflujo por 6 h y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se diluye con NaOH 1 N acuoso frío y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H₂O, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 26.25 g del (3-cloro-propoxi)-benceno (rendimiento 83%); NMR (CDCl₃): 2.20-2.27 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J=6.04 Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.04 Hz), 6.9-6.97 (m, 3H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

78.3.2: 4-(3-Fluoro-propoxi)-bencenosulfonil cloruro

Una mezcla en agitación de la sal de sodio del ácido 4-hidroxibencenosulfónico dihidrato (3.49 g, 15 mmol) en etanol (15 ml), se trata sucesivamente a r.t. con NaOH 2N (7.5 ml, 15 mmol) y 1-bromo-3-fluoro-propano (1.37 ml, 15 mmol) y se somete a reflujo por 15 h. El residuo cristalino obtenido después de la eliminación del solvente se tritura con etanol/H₂O (2:1) y se enfría a 0°C. El producto se filtra completamente, se lava con etanol/H₂O (2:1) frío y se seca en vacío para producir la sal de sodio del ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfónico. Una mezcla de esta sal (2.89 g, 11.3 mmol) y diclorometano (5 ml) se trata a r.t. con SOCl₂ (5 ml, 68.9 mmol) y DMF (0.2 ml). Después de la agitación por 72 h a r.t., el residuo se trata sobre agua congelada y la fase acuosa se extrae dos veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, se evaporan y el residuo se seca en vacío para producir el compuesto de título; NMR (CDCl₃) d: 7.98 y 7.04 (AA'BB', 4H), 4.77 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H).

78.3.3: 4-(3-Fluoro-butoxi)-bencenosulfonil cloruro

El compuesto de título se prepara por analogía con la síntesis del 4-(3-fluoro-propoxi)-bencenosulfonil cloruro descrita mediante el Ejemplo 78.3.2; NMR (CDCl₃) d: 7.96 y 7.02 (AA'BB', 4H), 4.64 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 1.73-2.06 (m, 4H).

78.3.4: 4-(But-3-eniloxi)-bencenosulfonil cloruro

Una mezcla en agitación de la sal de sodio del ácido 4-hidroxibencenosulfónico dihidrato (4.65 g, 20 mmol) en etanol (20 ml) se trata sucesivamente a r.t. con NaOH 2N (10 ml, 20 mmol) y 4-bromo-1-buteno (2.03 ml, 20 mmol) y se somete a reflujo por 15 h. El solvente se destila parcialmente y el residuo se enfría a 0°C. El producto cristalino se filtra completamente y se lava con H₂O fría. El filtrado se concentra bajo vacío hasta que aparece un precipitado. Después de la adición de H₂O la suspensión se enfría a 0°C y se filtra. El residuo se aclara con H₂O fría, se combina con la primera cosecha de cristales y se seca en vacío para producir la sal de sodio del ácido 4-(but-3-eniloxi)-bencenosulfónico. Una mezcla de esta sal (2.67 g, 10.7 mmol) y diclorometano (5 ml) se trata a r.t. con SOCl₂ (5 ml, 68.9 mmol) y DMF (0.2 ml). Después de la agitación por 15 h a r.t., el residuo se trata sobre agua congelada y la fase acuosa se extrae dos veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, se evaporan y el residuo se seca en vacío para producir el compuesto de título; NMR (CDCl₃) d: 7.96 y 7.02 (AA'BB', 4H), 5.77-5.99 (m, 1H), 5.09-5.26 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H).

Ejemplo 79

A una solución de 4.2 g (7.93 mmol) de 2-[(4-but-3-eniloxi)-bencenosulfonil]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 79.6) en 100 ml de AcOEt, se le adicionan a r.t. 28 ml de clorhidrato 5 N acuoso, después de la agitación por 5 min, los precipitados se filtran completamente y se secan en vacío para proporcionar la sal 2-[(4-but-3-eniloxi)-bencenosulfonil]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato como un polvo incoloro. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.45 - 2.55 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 6.56 Hz), 4.41 (s, 2H), 5.09 - 5.22 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.75 - 7.85 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H).

Etapa 79.1

Sal de sodio del ácido 4-But-3-eniloxi-bencenosulfónico

A una suspensión de 25 g (108 mmol) de sal de sodio del ácido p-fenolsulfónico-dihidrato en 100 ml de etanol, se le adicionan a r.t. 54 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N (160 mmol) y 11 ml (108 mmol) de 4-bromo-1-buteno sucesivamente, después de someter a reflujo por 15 h a 90°C, la mezcla se enfría a 0°C para proporcionar los precipitados que se filtran completamente, se lavan dos veces con agua y se secan en vacío para proporcionar la sal de sodio del ácido 4-but-3-eniloxi-bencenosulfónico. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.30 - 2.40 (m, 2H), 3.89 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 4.92 - 5.07 (m, 2H), 5.70 - 5.80 (m, 1H), 6.72 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 11.4 Hz, 2H).

ES 2 338 748 T3

Etapa 79.2

4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil cloruro

5 A una suspensión de 13 g (62 mmol) de la sal de sodio del ácido 4-but-3-eniloxi-bencenosulfónico en 25 ml de CH₂Cl₂, se le adicionan 24.1 ml (333 mmol) de tionil cloruro y 0.9 ml de DMF sucesivamente a r.t. Después de la agitación por 15 h a r.t., la mezcla de reacción se vierte en agua congelada, se extrae con éter, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el 4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil cloruro. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.55 - 2.65 (m, 2H), 4.14 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.72 - 5.95 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 9.04 Hz).

Etapa 79.3

4-[1,2,4] Triazol-1-il-benzaldehido

15 A una solución de 6.44 ml (60 mmol) de p-fluorobenzaldehido en 40 ml de piridina, 4.14 g (60 mmol) de 1,2,4-triazol, 0.286 g (2 mmol) de óxido de cobre(I) y 9.12 g (66 mmol) de carbonato de potasio se adicionan sucesivamente a r.t. Después de la agitación por 18 h a 125°C, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con CHCl₃ y se filtra a través de celite. El filtrado se concentra y purifica por cromatografía instantánea de columna sobre sílica gel (eluyente: n-Hexano: AcOEt = 4:1 - AcOEt solo ~AcOEt: MeOH = 20:1) para proporcionar el 4-[1,2,4] triazol-1-il-benzaldehido como producto principal y 4-[1,3,4] triazol-1-il-benzaldehido como producto secundario. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.61 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.59 (s, 1 H), 10.10 (s, 1H) (producto secundario); 7.91 (d, 2H, J = 7.07 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 7.07 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.07 (s, 25 1H) (producto principal).

Etapa 79.4

Ácido (4-[1,2,4] Triazol-1-il-benzilamino)- acético etil éster

30 A una solución de 3.5 g (20 mmol) de 4-[1,2,4] triazol-1-il-benzaldehido y 4.19 g (30 mmol) de glicina etil éster clorhidrato en 100 ml de CH₂Cl₂, se le adicionan sucesivamente a r.t. 4.18 ml (30 mmol) de trietil amina y un exceso de MgSO₄ (14 g). Después de que se agita por 18 h a r.t., la mezcla de reacción se filtra a través de celite y se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con AcOEt y se filtra de nuevo. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar la imina cruda. A una solución de la imina cruda en 12 ml de MeOH, se le adicionan 0.756 mg (20 mmol) de NaBH₄ a -10°C. Después de que se agita por 1 h, la reacción se apaga con NH₄Cl saturado y la mezcla de reacción se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente: n-Hexano: AcOEt = 1:10) para proporcionar el compuesto de título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, 3H, J = 7.04 Hz), 1.90 (brs, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, J = 7.04 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

Etapa 79.5

[(4-But-3-eniloxi-benzensulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-ácido acético etil éster

50 A una solución de 2 g (7.683 mmol) de (4-[1,2,4] triazol-1-il-benzilamino)-ácido acético etil éster en 15 ml de dioxano y 15 ml de H₂O, 2.3 g (9.22 mmol) de 4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil cloruro y 1.3 ml (9.22 mmol) de trietil amina sucesivamente se le adicionan a 0 -5°C. Después de que se agita por 18 h a r.t., la mezcla de reacción se diluye con H₂O y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel para proporcionar el compuesto de título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.17 (t, 3H, J = 7.04 Hz), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 7.04 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 6.56 Hz), 4.53 (s, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.85 - 5.95 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, J = 8.04 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 7.56 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.04 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 7.56 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

Etapa 79.6

2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida

65 A una solución de 3.61 g (7.67 mmol) de [(4-but-3-eniloxi-benzensulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-ácido acético etil éster en 38 ml de THF y 38 ml de MeOH, 0.966 g (23 mmol) de hidróxido de litio monohidrato y 4 ml de H₂O se adicionan a 0-5°C. Después de que se agita por 3.5 h, la mezcla de reacción se acidifica con clorhidrato 2 N acuoso entre 0-5°C y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido [(4-but-3-eniloxi-

ES 2 338 748 T3

benzensulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-acético como un polvo incoloro. A una solución de 3.76 g del ácido preparado arriba y 1.87 g (13.81 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en 35 ml de DMF, 1.61 g (15.34 mmol) de O-(1-metoxi-1-metiletil)-hidroxilamina y 1.91 g (12.275 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida se adicionan sucesivamente a 0°C. Después de que se agita por 3.5 h a r.t., la mezcla de reacción se vierte en agua congelada y la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre silica gel (eluyente: n-Hexano: AcOEt = 1:3 ~1:4) para proporcionar el compuesto de título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.34 (s, 6H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.85 - 5.95 (m, 1 H), 7.01 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H).

Ejemplo 80

15 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

A una solución de 0.39 g (0.74 mmol) de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 80.4), 2.46 ml de 6 N clorhidrato acuoso se adiciona a r.t. Después de que se agita por 15 min, la mezcla de reacción se neutraliza con NaHCO₃ saturado y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar la 2-[(4-but-3-eniloxibencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida como un polvo incoloro. A una solución de 0.17 g (0.37 mmol) de la hidroxi acetamida preparada anteriormente en 3 ml de dioxano, se adicionan 0.447 ml de clorhidrato 1 N acuoso y se agita por 10 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se seca en vacío para proporcionar el compuesto de título. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.40 - 2.50 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 6.52 Hz), 4.37 (s, 2H), 5.00 - 5.15 (m, 2H), 5.75 - 5.90 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.65 - 7.75 (m, 5H), 7.81 (s, 1 H), 8.19 (s, 1H), 9.57 (s, 1 H), 10.54 (brs, 1 H).

30 Etapa 80.1

4-imidazol-1-il-benzaldehído

A una solución de 20 g (161.1 mmol) de p-fluorobenzaldehído en 300 ml de DMF, se le adicionan paso a paso a r.t. 19.8 g (290.8 mmol) de imidazol y 44.5 g (322.24 mmol) de carbonato de potasio. Después de que se agita por 5.5 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfría a r.t., se diluye sobre agua congelada y a continuación la mezcla se extrae con AcOEt y CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar el 4-imidazol-1-il-benzaldehído como un polvo de color amarillo pálido. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26 (s, 1H), 7.38 (2, 1 H), 7.59 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 10.05 (s, 1H).

Etapa 80.2

Ácido (4-Imidazol-1-il-benzilamino)-acético metil éster

El compuesto de título se prepara de la misma manera como el ácido (4-[1,2,4] Triazol-1-il-benzil-amino)-acético etil éster (etapa 79.4). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.92 (brs, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.84 (s, 1H).

Etapa 80.3

[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-ácido acético metil éster

El compuesto de título se prepara de la misma manera como el ácido [(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-acético etil éster (etapa 79.5). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.05 - 4.10 (m, 2H), 4.51 (s, 2 H), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.85 - 6.00 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, J = 7.04 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 7.04 Hz), 7.84 (s, 1H).

Etapa 80.4

2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-N(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetoamida

El compuesto de título se prepara de la misma manera como la 2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)- amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)- acetamida (etapa 79.6). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35

ES 2 338 748 T3

(s, 6H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.82 - 5.95 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.72 (br s, 1 H).

5 Ejemplo 81

2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

10 El compuesto de título se preparó de la misma manera como el compuesto de título de Ejemplo 80. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.40 - 2.55 (m, 2H), 3.00 - 3.10 (m, 4H), 3.65 - 3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H, J = 6.52 Hz), 4.20 (s, 2 H), 5.00 - 5.18 (m, 2H), 5.75 - 5.90 (m, 1 H), 6.89 (d, 2 H, J = 8.56 Hz), 7.00 - 7.10 (m, 4H), 7.70 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 10.41 (brs, 1H).

15 Etapa 81.1

4-Morfolin-4-il-benzaldehído

20 A una solución de 15 g (120.86 mmol) de p-fluorobenzaldehído en 200 ml de DMF, se adicionan sucesivamente a r.t. 16.8 g (193.4 mmol) de morfolina y 33.36 g (241.7 mmol) de carbonato de potasio. Después de que se agita por 8 h a 100°C, la mezcla de reacción se enfría a r.t., se diluye sobre agua congelada y a continuación la mezcla se extrae con AcOEt y CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentran bajo presión reducida y se purifican por cromatografía de columna de sílica gel (eluente: n-Hexano:AcOEt = 5:1 - 3:1) para proporcionar el 4-morfolin-4-il-benzaldehído. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.35 - 3.40 (m, 4 H), 3.85 - 3.90 (m, 4 H), 6.92 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 9.80 (s, 1H).

30 Etapa 81.2

Ácido (4-Morfolin-4-il-benzilamino) acético metil éster

35 El compuesto de título se preparó de la misma manera como el ácido (4-[1,2,4]triazol-1-il-benzilamino)-acético etil éster (etapa 80.2). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.82 (brs, 1 H), 3.10 - 3.18 (m, 4 H), 3.41 (s, 2 H), 3.85 - 3.90 (m, 4 H), 6.87 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.56 Hz).

40 Etapa 81.3

[(4-But-3-eniloxi-benzensulfonil)-(4-morfolin-4-il-benzil)-amino]-ácido acético metil éster

45 El compuesto de título se prepara de la misma manera como el [(4-but-3-eniloxi-benzensulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-ácido acético etil éster (etapa 80.3). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.50 - 2.62 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.82 - 3.88 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.05 - 4.10 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 5.10 - 5.25 (m, 2H), 5.80 - 6.00 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 9.04 Hz).

50 Etapa 81.4

2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-il-benzil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida

55 El compuesto de título se prepara de la misma manera como la 2-[(4-but-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4] triazol-1-il-benzil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 80.3). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.35 (s, 6 H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 4H), 3.29 (s, 3 H), 3.66 (s, 2H), 3.80 - 3.88 (m, 4 H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.10 - 5.22 (m, 2H), 5.83 - 5.95 (m, 1H), 6.83 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.00 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 9.04 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.47 (brs, 1H).

60 Ejemplo Referencia 82

En analogía al Ejemplo Referencia 79, los siguientes compuestos se pueden preparar:

65 a) Sal 2-[(2-Ciclopropiletoxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

ES 2 338 748 T3

- b) Sal 2-[(Ciclopropilmetoxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- c) Sal 2-[(3-Furilmetoxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- d) Sal 2-[2-(3-Furil)etoxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

10 Ejemplo 83

En analogía al Ejemplo 69, los siguientes compuestos se pueden preparar:

- a) 2-{{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(6-fluoro-piridina-2-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida
- b) 2-{{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(2-fluoro-piridina-4-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida
- c) 2-{{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(6-fluoro-piridina-3-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida
- d) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(piperidin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- e) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(piperidin-1-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- f) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(morfolin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

Ejemplo 84

En analogía al Ejemplo 80, los siguientes compuestos se pueden preparar:

- a) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(pirrolindin-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- b) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(piperidin-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- c) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,2,3-triazol-2-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- d) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(tetrazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- e) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,3,4-triazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- f) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,2,3-triazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- g) 2-[(4-But-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(pirrol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida
- h) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-dimetilaminobenzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato
- i) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(3-furil)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida
- k) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(tien-5-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida
- l) 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato

Ejemplo Referencia 85

En analogía al Ejemplo Referencia 68, los siguientes compuestos se pueden preparar:

- a) 2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(4-(morfolin-4-ilmetil)-benzil)-amino}-N-hidroxi-acetamida
- b) 2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(quinolin-4-ilmetil)-amino}-N-hidroxi-acetamida
- c) 2-[[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(midazol-4-ilmetil)-amino]-N-hidroxi-acetamida
- d) 2-{{[4-(3-cloro-propoxi)-bencenosulfonil]-(1,2,4-triazol-3-ilmetil)-amino}-N-hidroxi-acetamida

ES 2 338 748 T3

Ejemplo 86

Cápsulas secas

5 3000 cápsulas, cada una de las cuales contienen 0.25 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionada en los Ejemplos precedentes como ingrediente activo, se prepararon de la siguiente manera:

Composición

10		75.00 g
	Ingrediente activo	
	Lactosa	750.00 g
	Avicel PH 102	300.00 g
15	(celulosa microcristalina)	
	Polyplasdone XL	30.00 g
	(polivinilpirrolidona)	
20	Estearato de magnesio	9.00 g

25 Proceso de preparación: El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz manual No. 30. El ingrediente activo, la lactosa, el Avicel PH 102 y la Polyplasdone XL se mezclan por 15 minutos en un mezclador. La mezcla se granula con suficiente agua (aproximadamente 500 mL), se seca en un horno a 35°C durante la noche, y se pasa a través de un tamiz No. 20.

30 El magnesio estearato se pasa a través de un tamiz No. 20, se adiciona a la mezcla de granulación, y la mezcla se homogeniza por 5 minutos en un mezclador. La mezcla se encapsula en cápsulas de gelatina dura No. 0 conteniendo cada una, una cantidad de la mezcla equivalente a 25 mg del ingrediente activo.

Ejemplo 87

Actividad in vitro en MT1-MMP, MMP1, MMP2 y MMP9

35 Las actividades inhibitoras de los compuestos de fórmula I en MT1-MMP, MMP1, MMP2 y MMP9 como se determina en las pruebas *in vitro* descritas en la presente aplicación se proporcionan en la Tabla I. A (*) indica un Ejemplo Referencia.

40 TABLA I

	Ejemplo (* Ejemplo Referencia)	MT1-MMP I ₅₀ [μmol/litro]	MMP1 [μmol/litro]	MMP2 I ₅₀ [μmol/litro]	MMP9 I ₅₀ [μmol/litro]
45	13	0.0055			
	15 *	0.0037			
	30 *	0.0127			
50	53 *	0.0092			
	68 *	0.0052	0.622	0.0007	0.0012
	75	0.0014	0.069	0.0010	
55	79	0.0007	5.850	0.0002	0.0002
	80	0.0012	2.610	0.0080	0.0037
	81	0.0046	4.290	0.0104	0.0063
60	82a *	0.0018	4.215	0.0402	0.0170
	82b *	0.0006	0.965	0.0104	0.0106
	82c *	0.0107	5.103	0.0053	0.0074
65	83a	0.0003	3.694	0.0021	0.0056
	84a	0.0204	5.528	0.0147	0.0198

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citadas en la descripción

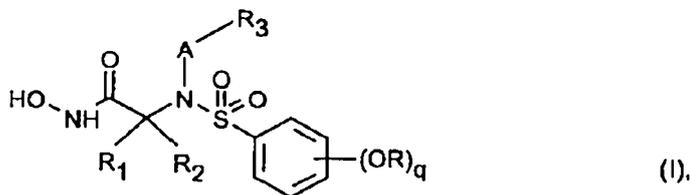
- WO 0044709 A [0002]
- WO 9600214 A [0002]
- EP 0950666 A [0002]

Literatura no-patente citada en la descripción

- *J. Med. Chem.*, 1997, vol. 40, 2525-2532 [0002]
- *J. Leuk. Biol.*, 1992, vol. 52 (2), 244-248 [0039]
- *Mediators of Inflamm.*, 1992, vol. 1, 273-279 [0046]
- **Harrison, R. A.; Teahan J.; Stein R.** *Anal. Biochem.*, 1989, vol. 180, 110-113 [0047]
- **Thonar, E. J.-M. A.; Lenz, M. E.; Klinsworth, G. K.; Catterson, B.; Pachman, L. M.; Glickman, P.; Katz, R.; Huff, J.; Keuttner, K. E.** *Arthr. Rheum.*, 1985, vol. 28, 1367-1376 [0048]
- **Goldberg, R. L.; Kolibas, L.** *Connect. Tiss. Res.*, 1990, vol. 24, 265-275 [0048]
- *FASEB Journal*, 1994, vol. 8, A151 [0049]
- **Knight, C. G.; Willen-brock, F.; Murphy, G.** A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases. *FEBS lett.*, 1992, vol. 296, 263-266 [0050]
- **Sato, H.; Takino, T.; Okada, Y.; Cao, J.; Shinagawa, A.; Yamamoto, E.; Seiki, M.** *Nature* (London), 1994, vol. 370, 61-65 [0052]
- **Hanahan, D.** *J. Mol. Biol.*, 1983, vol. 166 (4), 557-80 [0052]
- **Matthias, P. et al.** *J. Mol. Biol.*, 1986, vol. 187 (4), 557-68 [0053]
- **Wilhelm et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1987, vol. 84, 6725-29 [0053]
- **Collier, I. E.; Wilhelm, S. M.; Eisen, A. Z.; Marmer, B. L.; Grant, G. A.; Seltzer, J. L.; Kronberger, A.; He, C.; Bauer, E. A.; Goldberg, G. I.** *J. Biol. Chem.*, 1988, vol. 263, 6579-6587 [0054]
- **Galardy et al.** *Cancer Res.*, 1994, vol. 54, 4715 [0061]
- **Sukhova et al.** *Circulation*, 1994, vol. 90, I 404 [0066]
- **Galis et al.** *J. Clin. Invest.*, 1994, vol. 94, 2493 [0066]
- **Gijbeis et al.** *J. Clin. Invest.*, 1994, vol. 94, 2177 [0069]
- Protective Groups in Organic Chemistry. *Plenum Press*, 1973 [0084]
- **Houben-Weyl.** Methoden der organischen Chemie. *Georg-Thieme-Verlag*, 1974, vol. 15/1 [0084]
- **T. W. Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. *John Wiley & Sons*, 1981 [0084]
- *Tetrahedron Lett.*, 1997, vol. 38, 3311-3314 [0139]

REIVINDICACIONES

1. Un derivado del ácido hidroxámico α -amino de la fórmula I,



15 en donde

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o arilo-alquilo C₁-C₇ carbocíclico sustituido o no sustituido;

20 R₂ es un hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

25 R₃ es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido; fenilo que es no sustituido o mono- o disustituido por un halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₇, di-alquilo C₁-C₇-amino, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, imidazolil-alquilo C₁-C₇ y triazolil-alquilo C₁-C₇; piridil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, benzofuranil, benzopirasil, benzotiopirasil, furanil, pirrolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirrazolil, imidazolil, tienil, o cualquier citado radical sustituido por un alquilo C₁-C₇ o halógeno; piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropirasil no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

30 o alquilo C₁-C₇;

A es un alquilenos C₁-C₃ no sustituido o sustituido por un alquilo C₁-C₇;

q es 1 o 2;

35 R es un alqueno C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;

40 2. Un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R₁ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₇, o fenilo-alquilo C₁-C₇;

45 R₂ es un hidrógeno;

R₃ es un fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄ o halógeno; o alquilo C₁-C₇,

A es un alquilenos C₁-C₃;

50 q es 1;

R es un alqueno C₃-C₅ no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o un alquino C₃-C₅ no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

55 y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

60 R₁ es un hidrógeno;

R₂ es un hidrógeno;

65 R₃ es un fenilo monosustituido por un alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

A es un alquilenos C₁-C₃;

q es 1;

ES 2 338 748 T3

R es un alqueno C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C_3-C_5 no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , o fenilo-alquilo C_1-C_7 ;

10

R_2 es un hidrógeno;

R_3 es un cicloalquilo C_3-C_7 , el cual es no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ; fenilo que es no sustituido o mono o disustituido por un alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_4 , di-alquilo C_1-C_7 -amino, halógeno, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil-alquilo C_1-C_7 , quinolinil-alquilo C_1-C_7 , imidazolil- alquilo C_1-C_7 , triazolil-alquilo C_1-C_7 ;

15

piridil, quinolil, isoquinolil, benzotienil, benzofuranil, benzopiranyl, benzotiopiranyl, furanyl, pirrolinil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tetrazolil, pirrazolil, imidazolil, tienil, o cualquier citado radical sustituido por un alquilo C_1-C_7 o halógeno;

20

piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropiranyl no sustituido o sustituido por un alquilo C_1-C_7 ;

25

A es un metileno o etileno;

q es 1;

R es un alqueno C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C_3-C_5 no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

30

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 es un hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , o fenilo-alquilo C_1-C_7 ;

40

R_2 es un hidrógeno;

R_3 es un fenilo, el cual es no sustituido o mono- o disustituido por un alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 , di-alquilo C_1-C_7 -amino, halógeno, triazolil, imidazolil, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, tetrazolil, pirrolinil, furil, tienil, morfolinil-alquilo C_1-C_7 , quinolinil-alquilo C_1-C_7 , imidazolil-alquilo C_1-C_7 , triazolil-alquilo C_1-C_7 ;

45

piridil, que es no sustituido o sustituido por un halógeno; heterociclil, que es no sustituido y que se selecciona del grupo que consiste de piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, pirrolinil, piperazinil y tetrahidropiranyl;

A es un metileno;

50

q es 1;

R es un alqueno C_3-C_5 no sustituido, en el cual el doble enlace se localiza en la posición terminal; o alquino C_3-C_5 no sustituido, en el cual el enlace triple se localiza en la posición terminal;

55

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de

60

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

65

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,

ES 2 338 748 T3

(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,
5 (R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida,
10 (R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-3-fenilo-propionamida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,
15 (R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-fluoro-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(3-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,
(R)-2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,
20 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-cloro-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
[(4-But-3-en-1-iloxi-bencenosulfonil)-(4-metoxi-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
25 [(4-Metoxi-benzil)-[4-prop-2-iniloxi-bencenosulfonil]-amino]-N-hidroxi-acetamida,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-imidazol-1-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
30 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-il-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(6-fluoro-piridina-2-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,
35 2-{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(2-fluoro-piridina-4-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,
2-{[4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil]-(6-fluoro-piridina-3-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(piperidin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
40 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(piperidin-1-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(morfolin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
45 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(pirrolidin-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(piperidin-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,2,3-triazol-2-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
50 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(tetrazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,3,4-triazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
55 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(1,2,3-triazol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(pirrol-1-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-dimetilaminobenzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
60 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(3-furil)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-(tien-5-il)-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
65 2-[(4-But-3-eniloxi-bencenosulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-benzil)-amino]-N-hidroxi-acetamida-clorhidrato,
y las sales de estos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 338 748 T3

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto junto con un portador farmacéutico.

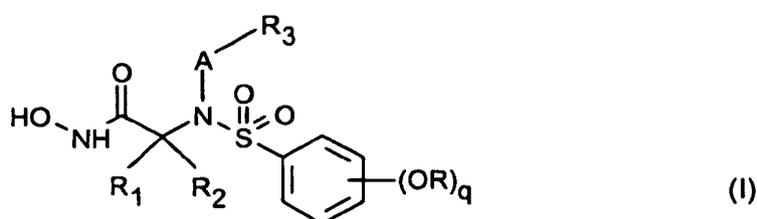
8. Uso de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con MMP.

9. Un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la fabricación de un medicamento.

10. El uso de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en la quimioterapia de tumores.

11. El uso de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para la fabricación de un medicamento para la quimioterapia de COPD o asma.

12. Un proceso para la preparación de un derivado del ácido α -amino hidroxámico de la fórmula I,

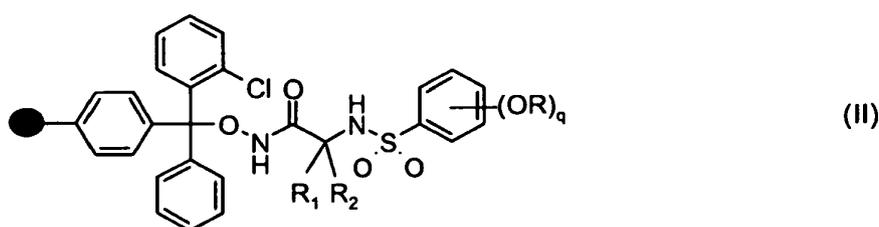


en donde

R_1 , R_2 , R_3 , A, q y R son como se definen en la reivindicación 1

o una sal de estos, que comprende

la reacción de un compuesto de la fórmula II



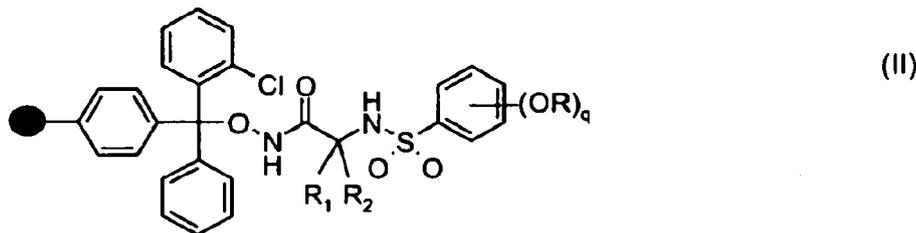
en la cual R, q, R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero, los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles, en un solvente apropiado, primero con trifenilfosfina, un alcohol de la estructura III,



en el cual A y R_3 son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula I, y dietil azodicarboxilato, grupos funcionales libres presentes en este compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles o, de acuerdo con el principio de funcionalidad latente, de tal manera que se puedan convertir en los grupos funcionales y luego convertir el producto de la reacción a partir de la resina polímero y en caso necesario para la preparación de una sal, convirtiendo un compuesto de la fórmula I libre resultante en una sal o, en caso necesario para la preparación de un compuesto libre, convirtiendo una sal resultante de un compuesto de la fórmula I en el compuesto libre.

13. Un compuesto de la fórmula II

5



10

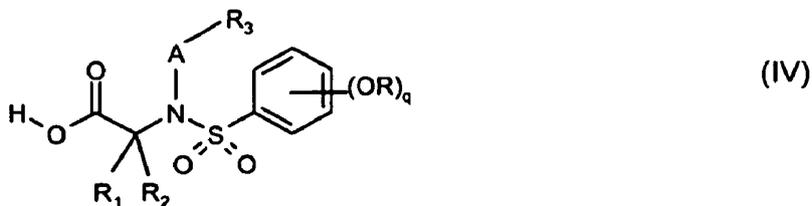
15 en la cual R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I y el plano circular negro indica que el compuesto se une a una resina polímero, grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles,

o una sal de estos.

20

14. Un compuesto de la fórmula IV

25



30

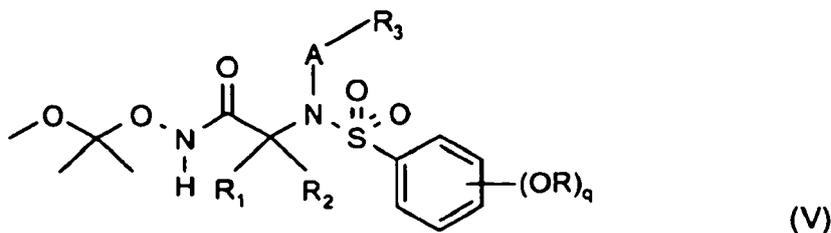
35 en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles,

o una sal de estos.

40

15. Un compuesto de la fórmula V

45



50

55 en la cual R, q, A, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, grupos funcionales libres presentes en el compuesto, en caso necesario, siendo protegidos por grupos protectores fácilmente removibles,

o una sal de estos.

60

65