

000-15564



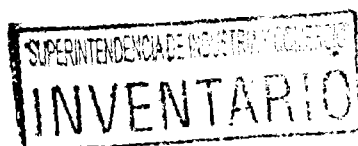
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

000-15564

54. TÍTULO Inhibidores de Metaloproteasa Dihetero.

que contiene Alquilino y alquililo q son Efectivos
en el tratamiento de condiciones Caracterizadas
por Actividad

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/18 // 31/185

71. SOLICITANTE

The procter y Gamble company

DOMICILIO

Cincinnati - Ohio, Estados Unidos de América

74. APODERADO

Jimena Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C.,

Marzo - 03 - 2000

20 20 38.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

00-15564

54. TITULO

INHIBIDORES DE METALOPROTEASA DIHETERO QUE CONTIENE ALQUELINO

Y ALQUINILO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES CARACTERIZADAS

POR ACTIVIDAD.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

⁶ A61K 31/18

// 31/185

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MARZO 3 DEL 2000

202038

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado OHIO

Dirección _____

Ciudad CINCINNATI

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Foliation
287 Bogota

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) 1. MICHAEL GEORGE, NATCHUS 2. ROGER GUNNARD, BOOKLAND

Identificación 3. NEIL GREGORY, ALMSTEAD 4. STANISLAW, PIKUL 5. BISWANATH, DE

Dirección 6. MENYAN, CHENG.

Ciudad 1. GLENDALE, OHIO, E.U.A.; 2. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.; 3. LOVE-

LAND, OHIO, E.U.A.; 4. MASON, OHIO, E.U.A.; 5. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.

6. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.

Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención INHIBIDORES DE METALOPROTEASA DIHETERO QUE CONTIENEN ALQUENILO Y ALQUI-

NILO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES CARACTERIZADAS POR ACTIVIDAD

EXCESIVA DE ESTAS ENZIMAS.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ ☒ NO TIPO DE PRIORIDAD: ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

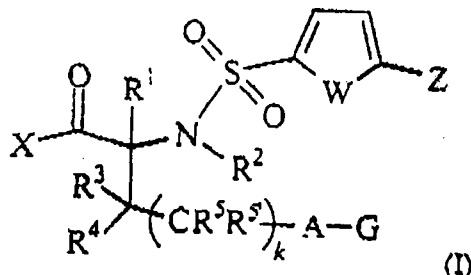
(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Fecha MARZO 3, 1999 (31) No. Solicitud 60/122644

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 61K 3/18 // 31/105 2314/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de metaloproteasas y que son efectivos en el tratamiento de condiciones caracterizados por actividad excesiva de estas enzimas. En particular, los compuestos tienen una estructura según la siguiente fórmula (I):



en donde X, W, Z, A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁵, y K tienen los significados descritos en la especificación. Esta invención incluye además isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula de arriba, sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres, e imidas de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratar o prevenir enfermedad relacionadas con la metaloproteasa que emplean los compuestos o las composiciones farmacéuticas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 13,541 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posteriori

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☐

Tarjeta archivo temático según formato ☒

Extracto para publicación según formato ☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228

2314/P.

2



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIRECCIÓN GENERAL DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

SECRETARÍA GENERAL DE ASISTENCIA
 BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

CONCEPTO	TIPO Y DE	GRUPO	CLASIFICACIÓN	FECHA	VALOR	OTROS
SEGURO VIDA PERSONAL	COMPLEMENTO	GRUPO PERSONAL	SEGURO	01/01/97	200.000.000	

BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

CONCEPTO	GRUPO	VALOR
SEGURO VIDA PERSONAL	GRUPO PERSONAL	200.000.000

1. SEGURO DE VIDA PERSONAL

TRÁMITE DE SOLICITUD DE SEGURO

BOGOTÁ, D.C., COLOMBIA

SEGURO DE VIDA PERSONAL



SEGURO DE VIDA PERSONAL

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ALQUENIL Y ALQUINIL QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE LA METALOPROTEASA

CAMPO TÉCNICO

Esta invención está dirigida a compuestos que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la metaloproteasa, particularmente la actividad de la metaloproteasa zinc. La invención está dirigida a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades relacionadas con la metaloproteasa usando los compuestos o las composiciones farmacéuticas.

ANTECEDENTES

Un número de metaloproteasas estructuralmente relacionadas afectan la descomposición de proteínas estructurales. Estas metaloproteasas actúan frecuentemente sobre la matriz intercelular, por lo cual toman parte en la descomposición y recomposición del tejido. Dichas proteínas son llamadas metaloproteasas o MP.

Hay diferentes familias de MP, clasificadas por secuencia homóloga, divulgadas en el arte. Estas MP incluyen Proteasa Metalo-Matriz (MMP); metaloproteasas zinc; muchas de las uniones de membrana metaloproteasas; TNF enzimas convertidoras; enzimas convertidoras angiotensinas (ACEs); desintegrinas, incluyendo ADAMs (ver Wolfsberg et al, 131 J. Cell Bio, 275-78 Octubre 1995); y las encefalinasas. Ejemplos de MP incluyen fibroblastos de colagenasa de la piel humana, fibroblastos de gelatinasa de la piel humana, colagenasa del esputo humano, agrecanasa y gelatinasa, y estromelisina humana. Se cree que las colagenasas, estromelisina, "agrecanasa" y enzimas relacionadas son importantes mediadores de la sintomatología de varias enfermedades.

Indicaciones potenciales terapéuticas de los inhibidores de MP se han discutido en la literatura. Ver por ejemplo, U.S. Patentes 5,506,242 (Ciba Geigy Corp.) y 5,403,952 (Merck & Co); las siguientes PCT solicitudes publicadas: WO 96/06074 (British Bio Tech Ltda); WO 96/00214 (Ciba Geigy), WO 95/35275 (British Bio Tech Ltda), WO 95/35276 (British Bio Tech Ltda), WO 95/33731 (Hoffman-La Roche), WO95/33709 (Hoffman-La Roche) WO 95/32944 (British Bio Tech Ltda) WO 95/26989 (Merck), WO 9529892 (DuPont Merck), WO 95/24921 (Ins. Ophthalmology), WO 95/23790 (SmithKline Beecham), WO 95/22966 (Sanofi Winthrop, wO 95/ 19965 (Glycomed), WO 95/19956 (British Bio Tech Ltd), WO 95/19957 (British Bio Tech Ltd), WO 95/19961 (British Bio Tech Ltd), WO 95/13289 (Chiroscience Ltd), Wo 95/12603 (Syntex), WO 95/09633 (Florida State Univ.) WO 95/09620 (Florida State Univ,) WO 95/04033 (Celltech), WO 94/25434 (Celltech), WO 94/25435 (Celltech), WO 93/141112 (Merck), WO 94/0019 (Glaxo), WO 93/21942 (British Bio Tech Ltd), WO 92/22523 (Res. Corp. Tech Inc.) WO 94/10990 (British Bio Tech Ltd), WO 93/09090 (Yamanouchi); patentes británicas GB2282598 (Merck) y GB 2268934 (British Bio Tech Ltd); solicitudes Europeas publicadas de la Patente EP 95/684240 (Hoffman La Roch), EP 574758 (Hoffman LaRoche) EP575844 (Hoffman LaRoche); solicitudes Japonesas publicadas JP 08053403 (Fujusowa Pharm. Co Ltd) y JP 7304770 (Kanebo Ltd); y Bird et al J. Med. Chem. Vol 37 pp 158-69 (1994).

Ejemplos de usos terapéuticos potenciales de inhibidores de MP incluyen Mulinas para la artritis reumatoide, D.E., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, (1983) 695:117-214; osteoartritis Henderson, B, et al., *Drugs of the Future*(1990)15:495-508 ; cáncer Yu A.E. et al *Matrix Metaloproteinasas- Novel Targets for Directed Cáncer Therapy*, *Drugs & Aging* (Objetivos para la terapia de cáncer, drogas y envejecimiento) Vol. 11(3), p 229-244 (Sept. 1997), Chambers A.F. y Matrisian, L.M.Revisión, *Changing Views of the Role of Matrix Metaloproteinasas in Metastasis* (Puntos de vista cambiantes sobre el papel de la Metaloproteinasas Matriz en las Metastasis), *J. Of the National Cáncer Inst.* Vol. 89 (17) p. 1260-1270 (Sept. 1997) Bramhall, S.R. *The Matrix Metaloproteasas and Their Inhibitors in Pancreatic Cáncer*, (Las Metaloproteasas Matriz y sus inhibidores en el cáncer pancreático, *International J. Of Pancreatology* Vol, 4 p. 1101 1109 (Mayo 1998)Nemonitis et al, *Combined Analysis of Studies of the effects of the Matrix Metaloproteinasas Inhibitor Marimastat on Serum Tumor Markers in Advanced Cáncer* (Analisis Combinado de los Estudios del efecto de la Metaloproteinasas Inhibidora de la Marimastat sobre el Suero de los Marcadores de Tumores en cáncer avanzado). Selección de una Dosis Biologicamente activa y Tolerable para estudios a Largo Plazo, *Clin. Cáncer Res.* Vol 4 p 1101-09 (Mayo 1998)y Rasmussen, H.S. y McCann, P.P. *Inhibición de la Metaloproteinasas Matriz como una Estrategia Anticáncer novedosa Matrix Metaloproteinasas Inhibition as a Novel Anticáncer Strategy: A Review with Special Focus on Batimastat and Marimastat* (Una revisión con especial énfasis en el Batimastat y Marimastat) *Pharmacol, Ther.* Vol, 75(1) p.69-75 (1997); la metastasis de células cancerosas – ibid, Broadhurst, M.J., et al, *Solicitud Europea de la Patente* 276,436 (publicada en 1987), Reich, R., et al, *Cáncer Res.*, Vol 48, p. 3307-12 (1988); múltiple esclerosis-Gijbels et al., *J. Chin. Invest.* Vol 94. P. 2177-82 (1994); y varias condiciones de tejido ulcerado o ulcerativo. Por ejemplo, condiciones ulcerativas que pueden resultar en la cornea como resultado de quemaduras alcalinas o como resultado de una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acantamoeba*, Herpes simple, y virus vaccinia. Otros ejemplos de las condiciones caracterizadas por actividad indeseada de la metaloproteasa incluyen enfermedades periodontales, epidermolisis bullosa, fiebre, inflamación y escleritis (ej., DeCinco et al, *PCT solicitud publicada WO 95/29892*, publicada en Noviembre 9, 1995).

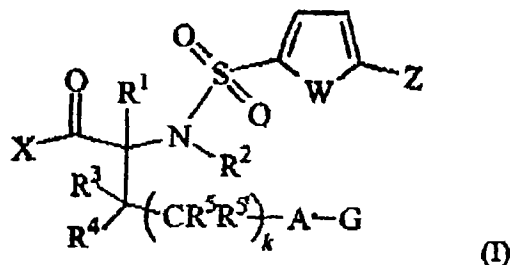
En vista de la complicación de dichas metaloproteinasas en varias enfermedades, se han hecho intentos para preparar inhibidores de dichas enzimas. Un número de dichos inhibidores se incluye en la literatura. Ejemplos incluyen la Patente U.S. No. 5,183,900 emitida en Febrero 2 de 1993 a Galardy; la Patente U.S. No. 4,996,358, emitida en Febrero 26, 1991 a Handa et al.; Patente U.S. No. 4,771,038, emitida en Septiembre 13, 1988 a Wolanin et al.; Patente U.S. No. 4,743,587, emitida en Mayo 10 de 1988 a Dickens et al, Publicaciones de la Patente Europea No. 575,844, publicada en Diciembre 29 de 1993, por Broadhurst et al.; Publicación de la Patente Munal No, WO 93/09090, publicada en Mayo 13, 1993 por Isomura et, al; Publicación de la Patente Mundial 92/17460, publicada en Octubre 15, 1992 por Markwell et al; y Publicación de la patente Europea No. 498,665, publicada en Agosto 12 de 1992 por Beckett et al.

Es ventajoso inhibir estas metaloproteinasas al tratar enfermedades relacionadas con la actividad no deseada de la metaloproteinasas. No obstante que se han preparado una variedad de inhibidores de MP, existe una necesidad de

inhibidores potentes de la matriz de metaloproteinasas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la metaloproteinasa.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos que son inhibidores fuertes de metaloproteinasa y que son efectivos en el tratamiento de situaciones caracterizadas por una actividad excesiva de estas enzimas. En especial, la presente invención se relaciona a compuestos que tienen una estructura igual a la siguiente formula:

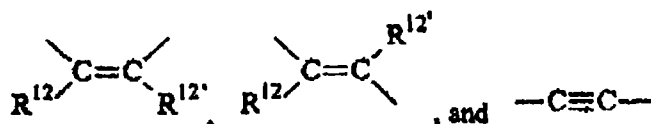


En donde

- (A) X se selecciona de -OH y -NHOH;
- (B) W se selecciona de -S-, -O-, -N(R33)-, -C(R33)-C(R33)-, -N=C(R33)- y -N=N-, donde R33 y R33' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil;
- (C) R1 es (CR6R6)R34 donde l va de 0 a 4; cada R6 y R5 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alsenil, alsinil, aril, heteroalquil, ateroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, aloalquil, hidroxil, y alsoxy; y R34 se selecciona de hidrogeno, hidroxil, alcoxi, alquil, acenil, acinil, heteroalquil, aloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, y halógeno;
- (D) R2 es -(CR7R7)m-R35 donde m va de 0 a cerca de 4; cada R7 y R7' es seleccionado independientemente de hidrogeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; y R35 es seleccionado de hidrógeno, alquil, alquinil, alquenil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil;
- (E) R3 es -(CR8R8)N-R9 donde N va desde 0 a cerca de 4; cada R8 y R8' es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi, y R9 es seleccionado de hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alquenil, alquinil, ariloxi, heteroalquil, heteroariloxi, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril y halógeno;
- (F) R4 es -(CR10R10')z-A'-(CR10''R10''')o-R11 donde A' es seleccionada de una unión covalente, -O-, -S- y SO2; z va de 0 a 4; o va de 0 a 4; cada R10, R10', R10'' y R10''' es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaril, aril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcocil; y R'' es seleccionado de hidrogeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril y halógeno;

- (G) Cada R1 y R2 son seleccionados independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; y k va de 0 a 4;
- (H) A se selecciona de

30



Donde R12 y R12' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, haloalquil, aril, heteroalquil, heteroaril, heterocicloalquil, cicloalquil, halógeno y ---CONR13R13' donde

- (1) R13 y R13' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril y heteroalquil, o
- (2) R13 y R13' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que contiene de 5 a 8 anillos de átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;

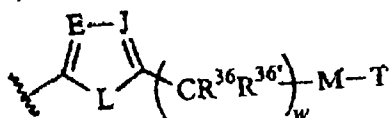
(I) G se selecciona de

- (1) hidrógeno;
- (2) $\text{---(CR14R14)}_z\text{---R13}$ donde p va de 0 a 4; cada R14 y R14' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; y R15 se selecciona de hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, y heteroarilalquil;
- (3) $\text{---(CR14R14')}_z\text{---Y---(CR17R17')}_r\text{---R18}$ donde q va de 1 a 4 y r va de 0 a 4; cada R16, R16', R17 y R17' es seleccionado independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcocil; Y se selecciona de ---O--- y ---S--- ; y R18 es seleccionado de hidrógeno, hidrocil, alcocil, alquil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heteroalquil, aril, heteroaril; dado que $r=0$, R18 no es hidroxil o aldohil;
- (4) ---CONR37R37' donde (a) R37 y R37' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o (b) R37 y R37', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, se unen para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional de 5 a 8 átomos de anillo, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y
- (5) $\text{---(CR19R19)}_s\text{---NR20R20}$ donde s va de 1 a 4; cada R19 y R19' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil y, alcoxi; y R20 y R20' se selecciona independientemente de
 - (a), alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil;

- (b) $-C(O)R_{21}$ donde R_{21} se selecciona del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o R_{21} y R_{20} , junto con el grupo amida del cual están unidos, pueden unirse para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que tiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y
- (c) $-SO_2(CR_{22}R_{22'})^t$ donde t va de 1 a 4; cada R_{22} y R_{22}' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil y, alcocil; y R_{23}' se selecciona de alquil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroalquil, cicloalquil, y heterocicloalquil; o R_{23} y R_{23}' junto con el grupo sulfonamida al cual está unido, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que tiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;
- (d) $-C(O)NR_{24}R_{24}'$ donde (i) R_{24} , alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o (ii) R_{24} y R_{24}' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que tiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y
- (e) $-C(O)OR_{25}$ donde R_{25} se selecciona de alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o
- (f) R_{20} y R_{20}' junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que tiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y
- (J) Z se selecciona de
- (1) cicloalquil y heterocicloalquil;
 - (2) $-D-(CR_{26}R_{26'})R_{27}$ donde
 - (a) u va de 0 a 4
 - (b) D se selecciona de $C=C$, $CH=CH$, $N=N$, $-O-$, $-S-$, y SO_2 ;
 - (g) Cada R_{26} y R_{26}' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil y, alcocil; y R_{27} se selecciona de alquil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroalquil, cicloalquil, y heterocicloalquil y si D es $C=C$ o $CH=CH-$ entonces R_{27} se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil o (ii) R_{28} y R_{28}' junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que tiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;
 - (3) $-NR_{29}R_{29}'$ donde
 - (a) R_{29} y R_{29}' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; y $C(O)-Q-(CR_{30}R_{30'})^vR_{31}$ donde v va de 0 a 4 Q se selecciona de una unión covalente y R_{32} , cada R_{30} y R_{30}' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil y, alcocil; y R_{31} y R_{32} (i) se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil,

- alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o (ii) R31 y R32, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales está unido, se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que contiene de 5 a 8 átomos de anillos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R29 y R32 junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, se juntan para formar una anillo heterocíclico opcional sustituto que contiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o
- (b) R29 y R29' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que contiene de 5 a 8 átomos de anillos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y

-8-



(3) donde

- (a) E y J se seleccionan independientemente de $-\text{CH}-$ y $-\text{N}-$;
- (b) L se selecciona de $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}38)-$, $-\text{C}(\text{R}38)=\text{C}(\text{R}38')\text{N}=\text{C}(\text{R}38)$ y $-\text{N}-$, donde R38 y R38' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil;
- (c) W va de 0 a 4;
- (d) Cada R36 y R36' se selecciona independientemente del hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil y alkoxi;
- (e) M se selecciona de la unión covalente $-\text{O}-$, SO_x , $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}39-$, $-\text{R}39'$ y $-\text{NR}39\text{C}(\text{O})-$; donde x va de 0 a 2; y R39 se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; y
- (f) T es $-\text{CR}40\text{R}40'-\text{y}-\text{R}41$ donde y va de 0 a 4; cada R40 y R40' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil, halógeno haloalquil, hidroxil, alcoxi, y aryloxy; y R41 se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; o R39 y R41, R32 junto con los átomos a los cuales están unidos, se juntan para formar una anillo heterocíclico opcional sustituto que contiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R38 y R41, junto con los átomos a los cuales están unidos, se juntan para formar una anillo heterocíclico opcional sustituto que contiene de 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;

O un isomero opcional, diastereomero o enantiomero para la Formula (I), o una sal farmacológicamente aceptable, o una amida biohidrolizable, éster, o una imida de este.

Esta invención incluye también isómeros ópticos, diastéromeros y enantiómeros de la fórmula anterior, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres y imidas de esto.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y condiciones que se caracterizan por actividad metaloproteasa no deseada. De acuerdo con esto, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas de estos compuestos. La invención también proporciona métodos de tratamiento para enfermedades relacionadas con metaloproteasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Términos y Definiciones

La siguiente es la lista de definiciones para términos usados aquí:

“Aquil” o “carboxil” es un radical formado al retirar el hidróxido del ácido carboxílico (i.e. $R-C(=O)-$). Los grupos preferidos aquí incluyen (por ejemplo) acetil, formil y propionil.

“Alquil” es una cadena de hidrocarbóno saturada que tiene de 1 a 15 átomos de carbón, preferiblemente de 1 a 10, y como óptimo de 1 a 4 átomos de carbón.

“Alquene” es una cadena de hidrocarbón que tiene por lo menos una (preferiblemente solo una) unión doble de carbón-carbón con 2 a 15 átomos de carbón, preferiblemente de 2 a 10, y óptimo de 2 a 4 átomos de carbón. “Alquino” es una cadena de hidrocarbón que tiene por lo menos una (preferiblemente solo una) unión triple carbón-carbón con de 2 a 15 átomos de carbón, preferiblemente de 2 a 10, óptimo de 2 a 4 átomos de carbón. Las cadenas de Alquil, alquene y alquino (referidas conjuntamente como “cadenas de hidrocarbón”) pueden ser rectas o con ramificaciones y pueden ser sin sustituto o con sustituto. Las ramificaciones alquil, alquene y alquino tienen una o más ramas, preferiblemente una rama. Las cadenas preferidas son alquil. Las cadenas de hidrocarbón Alquil, alquene y alquino pueden ser sin sustituto o con sustituto con 1 a 4 sustitutos; cuando se sustituyen, las cadenas preferidas son de mono, doble o triple sustitutos. También pueden ser sustituidas con halo, hidróxido, alilo (ej. Fenilo), heteroalilo, alquilo (ej. Acetilo), carboxi, aril, (ej. Fenil), heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, espirociclo, amino, amido, alquilamino, ceto, tioceto, ciano, o una combinación de estas. Los grupos hidrocarbón preferidos incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, vinil, silil, butenil, y exometilenil.

También, como se prefiere aquí, una cadena “baja” alquil, alquene o alquino (ej. “alquil bajo”) es una formada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbón en el caso de alquil y de 2 a 6, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbón en el caso de alquene o alquino.

“Alcoxi” es un radical de oxígeno que tiene una cadena sustituto de hidrocarbón, en la cual la cadena hidrocarbón es un alquil o alqueno (ej. $-O-$ alquil o $-O-$ alqueno). Los grupos preferidos alcoxi incluyen (por ejemplo) metoxi, etoxi, propoxi, y alilo.

“Aril” es un anillo aromático hidrocarbón. Los anillos Aril son monocíclicos o de fusión bicíclicos. Los anillos aril monocíclicos contienen 6 átomos de carbón en el anillo. Estos anillos son llamados anillos fenil. Los anillos bicíclicos aril contienen 7 a 8 átomos de carbón, preferiblemente de 9 a 12 en el anillo. Estos anillos incluyen sistemas de anillos en donde un anillo es aril y el otro es aril, cicloalquil, o heterocicloalquil. Estos anillos contienen 5, 6, o 7 anillos fusionados a 5, 6, o 7

anillos. Los anillos aril pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustitutos sobre el anillo. Aril pueden ser sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, aquilamino, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, ariloxi, alcoxi, heteroalquiloxi, carbamil, haloalquil, metilenedioxi, heteroariloxi o una combinación de estos. Los anillos aril preferidos incluyen naitil, tolil, xilil, y fenil. El anillo radical aril preferido es fenil.

"Ariloxi" es un radical oxígeno que tiene un aril sustituto (ej. $-O$ -aril). Los grupos ariloxi preferidos incluyen (por ejemplo) fenoxi, anfiloxi, metoxifenoxi, y metilenedioxifenoxi.

"Cicloalquil" es un anillo saturado o no de hidrocarbón. Los anillos cicloalquil no son aromáticos. Los anillos Cicloalquil son monocíclicos, o están fusionados, con sistemas bicíclicos anillados. Los anillos Monocíclicos cicloalquil contienen de 3 a 9 átomos de carbón, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbón en el anillo. Los anillos bicíclicos cicloalquil contienen de 7 a 17 átomos de carbón, preferiblemente de 7 a 12 átomos de carbón en el anillo. Los anillos bicíclicos cicloalquil preferidos contienen 4, 5, 5, o 7 anillos fusionados a 5, 6, o 7 anillos. Los anillos cicloalquil se pueden sustituir con sustitutos de 1 a 4 en el anillo. Se pueden sustituir con halo, ciano, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, ceto, hidroxilo, carboxi, amino, aquilamino, ariloxi, heteroariloxi o una combinación de estos. Los anillos cicloalquil preferidos incluyen ciclopropil, ciclofenil, y ciclohexil.

"Halo" o "Halógeno" son fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halo preferidos son fluoro, cloro y bromo; los típicamente preferidos son cloro y fluoro especialmente fluoro.

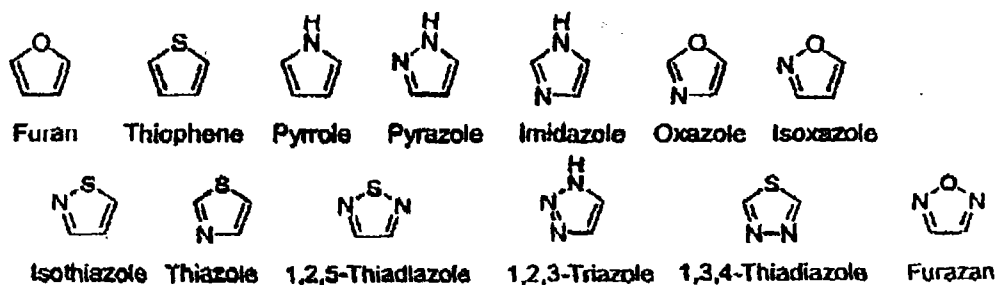
"Haloalquil" es un sustituto de hidrocarbón ramificado con un o mas sustitutos halo. Los preferidos son C1-C12 haloalquiles; los mas preferidos son C1-C6 haloalquiles; y los óptimos son C1-C3. Los sustitutos halo preferidos son fluoro y cloro. Los más preferidos son trifluorometil.

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, sulfur u oxígeno. Los grupos que tienen mas de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

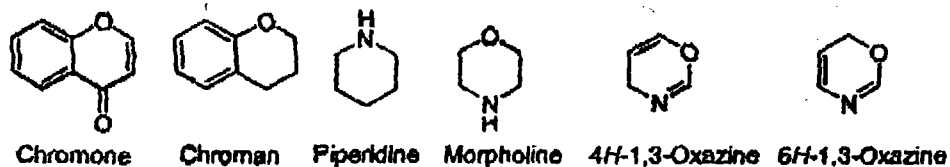
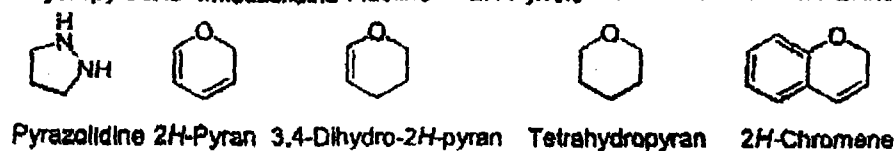
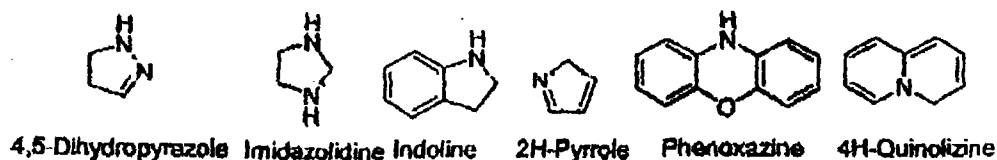
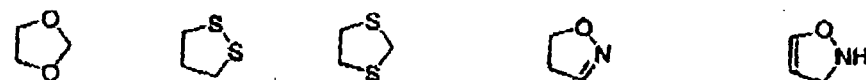
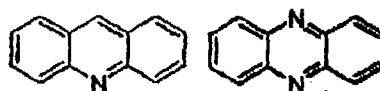
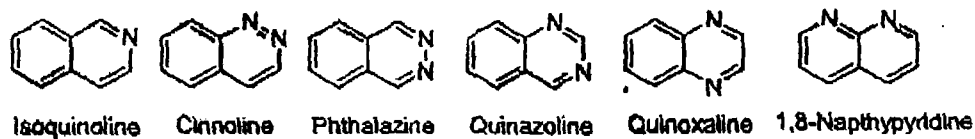
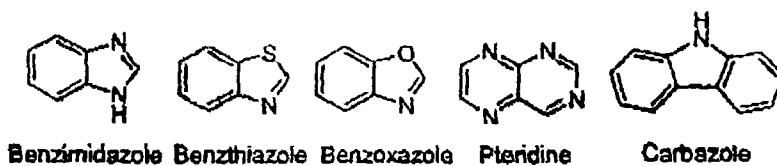
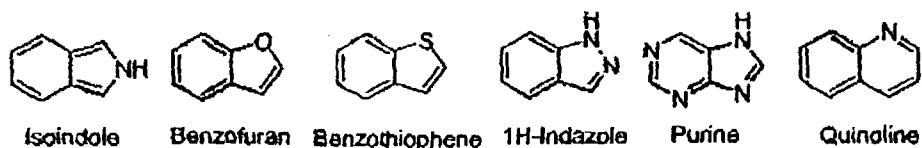
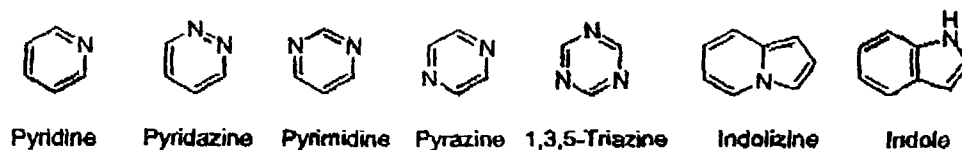
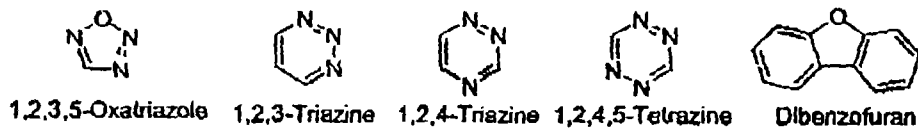
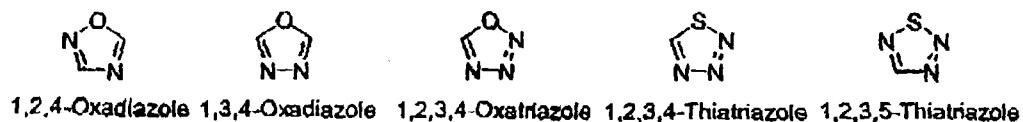
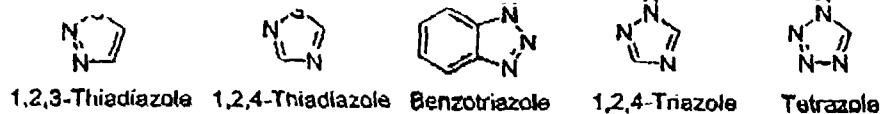
"heteroalquil" es una cadena saturada o no saturada que contiene carbón y por lo menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes. Las cadenas heteroalquil contienen de 2 a 15 átomos (Carbón y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente de 2 a 10, y mas preferiblemente de 2 a 5. Por ejemplo, los radicales alcoxi (ej. $-O$ -alquil o $-O$ -heteroalquil) se incluyen en el heteroalquil. Las cadenas de heteroalquil pueden ser rectas o ramificadas. Las ramificadas preferidas tienen una o dos ramas, preferiblemente una rama. Las heteroalquil preferidas son saturadas. Las heteroalquil no saturadas tienen una o mas uniones dobles carbón-carbón y/o una o mas uniones triples carbón-carbón. Las heteroalquils no saturadas preferidas tienen una o dos uniones dobles o una unión triple, preferiblemente una unión doble. Las cadenas Heteroalquil pueden ser no sustituidas y sustituidas con sustitutos de 1 a 4. Las heteroalquil sustituidas preferidas son mono – di, o tri sustituidas. Estas se pueden sustituir con alquil bajo, haloalquil, halo, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, aquiloxi, carboxi, monocíclico aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, espirociclo, amino, aquilamino, amido, ceto, tioceto, ciano, o cualquier combinación de estos.

"Heteroaril" es un anillo aromático que tiene átomos de carbón y de 1 a 6 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroaril son monocíclicos o fusionados con un sistema de anillos bicíclicos. Los anillos heteroaril monocíclicos contienen de 5 a 9 átomos (carbón y heteroátomos), preferiblemente 5 o 6 átomos, en el anillo.

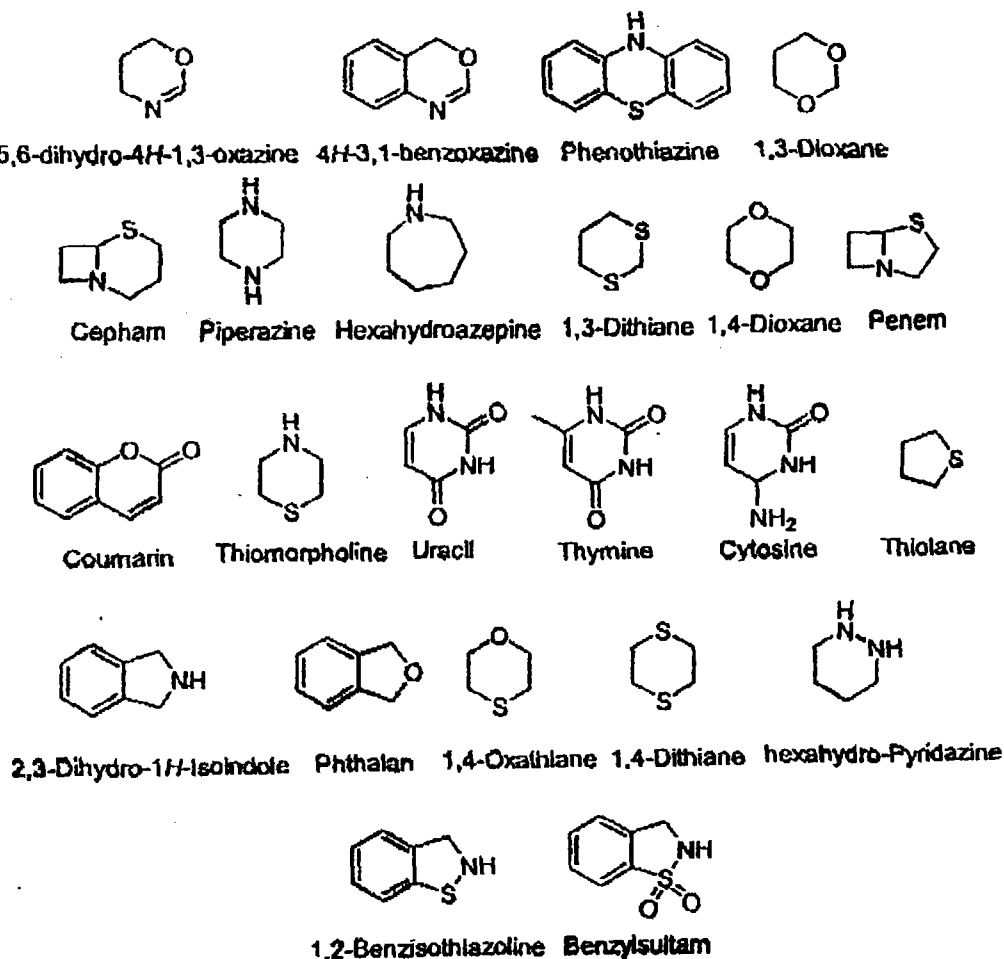
Los anillos heteroaril bicíclicos contienen de 8 a 17 átomos, preferiblemente 8 a 12 átomos, en el anillo. Los anillos heteroaril bicíclicos incluyen un sistema de anillos en el cual un anillo es heteroaril y el otro anillo es aril, heteroaril, cicloaril, o heterocicloaril. El sistema de anillos heteroaril bicíclico preferido tiene 5, 6, o 7 anillos fusionados a 5, 6, o 7 anillos. Los anillos heteroaril pueden ser sustituidos o no con 1 a 4 sustitutos dentro del anillo. Heteroaril puede sustituirse con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, aquilamino, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, alcoxilo, ariloxi, heteroariloxi o una combinación de estos. Los anillos heteroaril preferidos incluyen pero no están limitados a los siguientes:



"Heteroariloxi" es un radical de oxígeno que tiene un sustituto heteroaril (ej. -O-heteroaril). Los grupos preferidos de heteroariloxi incluyen (por ejemplo) piridiloxi, furaniloxi, (tiofeno), oxi, (oxazole) oxi, (thiazole) oxi, (isoxazole)oxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, y benzotiazolilori.



"Heterocicloalquil" es un anillo saturado o no con átomos de carbón y de 1 a 4 heteroátomos (preferiblemente 1 a 3) en el anillo. Los anillos heterocicloalquil no son aromáticos. Los anillos heterocicloalquil son monocíclicos, pueden estar fusionados, unidos o con sistemas bicíclicos de anillos. Los anillos monocíclicos heterocicloalquil contienen de 3 a 9 átomos (carbón y heteroátomos), preferiblemente de 5 a 7 átomos en el anillo. Los anillos heterocicloalquil bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos, preferiblemente de 7 a 12 átomos, en el anillo. Los anillos heterocicloalquil bicíclicos contienen de cerca de 7 a cerca de 17 átomos de anillo, preferiblemente de 7 a 12. Los anillos heterocicloalquil bicíclicos pueden estar fusionados, o con sistemas de unión de anillos. Los preferidos contienen 5, 6, o 7 anillos fusionados a 5, 6, o 7 anillos. Los anillos heterocicloalquil pueden ser sustituidos o no con 1 a 4 sustitutos dentro del anillo. Heterocicloalquil se puede sustituir con halo, ciano, hidroxí, carboxi, ceto, tioceto, amino, aquilamino, aquil, amido, alquil, heteroalquil, haloalquil, fenil, alcoxi, arilo, o una combinación de estos. Los sustitutos preferidos incluyen halo y haloalquil. Los anillos preferidos heterocicloalquil incluyen pero no están limitados a los siguientes:



Como se usa aquí, "metaloproteasa mamífero" se refiere a las proteasas divulgadas en la sección de "Los Antecedentes" de esta solicitud. Los compuestos de la presente invención son preferiblemente activos contra "metaloproteasa mamífero", incluyendo la enzima que contiene metal (preferiblemente con zinc) encontrada en los animales, preferiblemente mamíferos, que son capaces de catalizar la descomposición del colágeno, gelatina o proteoglican en condiciones de ensayo adecuadas. Estas condiciones se pueden encontrar, por ejemplo, en la U.S. Patente No. 4,743,587, que referencia el procedimiento de Cawston, et al, Anal. Biochem. (1979) 99:340-345; el uso de un sustrato sintético es descrito por Eingarten, H. Et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139:1184-87. Ver también Knight C.G. et al. "Un Nuevo Péptido Coumarin para Ensayos Continuos Sensitivos de la Matriz de la Metaloproteinasas", Cartas FEBS, Vol 296, pp263-66 (1992). Cualquier método estándar para analizar la descomposición de la estructura de estas proteínas, puede por supuesto ser usado. Los compuestos presentes son preferiblemente mas activos contra las enzimas metaloproteasa que contienen zinc que es similar en estructura a, por ejemplo, estromelina humana o colagenasa de los fibroblastos de la piel. La habilidad de los compuestos posibles para inhibir la actividad de la metaloproteasa puede, por supuesto, ser probada en los ensayos descritos arriba. Las enzimas de metaloproteasa aisladas se pueden usar para confirmar la actividad inhibitoria de los compuestos de esta invención, o se pueden usar los extractos crudos que contienen el rango de enzimas capaz de descomponer el tejido.

"Espirociclo" es un alquil o un sustituto radical heteroalquil de alquil o heteroalquil en donde dicho radical sustituto está unido germinalmente y donde dicho radical sustituto forma un anillo, dicho anillo contiene 4 a 8 átomos (carbón o heterocarbón), preferiblemente 5 a 6 átomos.

Mientras que los grupos de alquil, heteroalquil, cicloalquil, y heterocicloalquil se pueden sustituir con grupos hidroxilo, amino y amido como se expuso arriba, los siguientes no se tienen en cuenta en la invención:

1. Enoles (OH unido a carbón con doble unión)
2. Grupos Amino unidos a un carbón con una unión doble (excepto para amidas binilogas)
3. Mas de un hidroxilo, amino o amido unido a un solo carbón (excepto cuando dos átomos de nitrógeno están unidos a un solo átomo de carbón y todos los tres átomos son átomos integrantes dentro de un anillo heterocicloalquil).
4. Hidroxilo, amino o amido unido a un carbón que también tiene un heteroátomo unido a este.
5. Hidroxilo, amino o amido unido a un carbón que también tiene un halógeno unido a este.

Una "Sal aceptable farmacéuticamente" es una sal catiónica formada de cualquier grupo ácido (ej. Hidroxamin o ácido carboxílico), o una sal aniónica formada de cualquier grupo básico (ej. Amino). Se conocen muchas sales en la profesión, como se describe en la Publicación de la Patente Mundial 87/05297, Johnston et al, publicada en Septiembre 11, 1987 e incorporada por referencia aquí. Las sales catiónicas preferidas incluyen las sales de metal alcalino (como sodio y potasio) y las sales metálicas terrestres alcalinas (tales como magnesio y calcio) y sales

orgánicas. Las sales aniónicas preferidas incluyen las halides (como sales cloruro) sulfonatos, carboxilatos, fosfatos y semejantes.

Dichas sales son bien comprendidas por los expertos, y estos son capaces de preparar cualquier número de sales. Además, se reconoce que los expertos pueden preferir una sal mas que otra por razones de solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación o cosas parecidas. La determinación y optimización de dichas sales está dentro de la práctica de los expertos en este arte.

Un "amido biohidrolizable" es un amido de un hidroxámico con ácido (ej. R' en la formula (I) es -NHOH) inhibidos de metaloproteasa que no interfiere con la actividad inhibitoria del compuesto, o que ya está convertido *in vivo* por un animal, preferiblemente un mamífero, mas preferiblemente un humano, para dar un inhibidor metaloproteasa activo. Ejemplos de dichos derivados amido son alcoxiámidos, donde el hidroxil hidrógeno del ácido hidroamico de la Fórmula (I) se reemplaza por una parte de alquil, y aquiloxamidas, donde el hidroxil hidrógeno se reemplaza por una parte de aquil (ej. R-C(=O)-)

Un "amido hidroxi biohidrolizable" es un amido de un inhibidor de metaloproteasa hidroxámico con ácido que no interfiere con la actividad inhibitoria de la metaloproteasa de estos compuestos, o que ya está convertido *in vivo* por un animal, preferiblemente un mamífero, o mejor, por un humano para dar un inhibidor de metaloproteasa activo. Ejemplos de dichos derivados amido son aquellos donde el amino hidrógeno del ácido hidroxámico de la Fórmula (I) se reemplaza por una parte de aquil, (ej. C(=O)-)

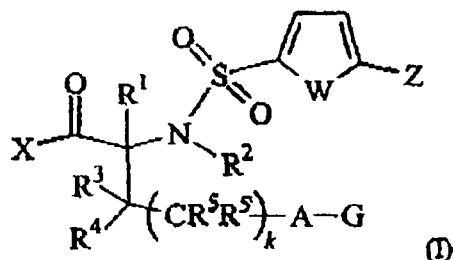
Un "Éster biohidrolizable" es un éster de un inhibidor de metaloproteasa de un carboxílico con ácido (ej. R' en la Fórmula (I) es -OH) que no interfiere con la actividad inhibidora de la metaloproteasa de estos compuestos o que se ha convertido por un animal para dar un inhibidor activo de metaloproteasa. Dichos ésteres incluyen ésteres de alquil bajo, ésteres de aquiloxi alquil bajo (como el acetoximetil, acetoxietil, aminocarbóniloximetil, pivaloiloimetil y pivaloiloietil éster), lactonil éster (como oftalidil y tioftalidil éster), éster alcoxiakiloxialquil bajo (como el metoxicarbóniloximetil, etoxicarbóniloxietil y isoproporxicarbóniloxietil éster) alcoxialquil éster, éster colin y éster alquil aquilamino alquil (como éster acetamidometil).

Un "solvato" es un compuesto formado por la combinación de un soluto (ej. Un inhibidor de metaloproteasa) y un solvente (ej. Agua). Ver J. Honig et al. The Van Nostrand Chemist Dictionary, (El Diccionario Van Nostrand) p. 650 (1953). Solventes farmacéuticamente aceptables usados de acuerdo con esta invención incluyen aquellos que no interfieren con la actividad biológica del inhibidor de la metaloproteasa (ej. Agua, etanol, ácido acético, N.N dimetilformamida y otros conocidos o ya determinados por los expertos).

Los términos "isomero óptico", "éstereoisómero" y "diastereomero" tienen los significados estándar reconocidos (ver ej. Hawleys Condensed Chemical Dictionary 11 ed.) (Diccionario Químico Condensado Hawleys). La ilustración de formas protegidas específicas y otros derivados de los compuestos de la invención no se pretende que estén limitados. La presentación de otros grupos protectores, sales etc., están en la habilidad de los expertos en el arte.

II. Compuestos:

La invención abarca los compuestos de la Fórmula (I):



Donde X, W, Z, A, G, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_{5'} y k tienen el significado descrito arriba. Lo siguiente da una descripción de las partes preferidas especialmente, pero no pretende limitar el alcance de las reivindicaciones.

X se selecciona de -OH y -NHOH-

W se selecciona de -S-, -O-, -N(R₃₃)-, -C(R₃₃)=C(R_{33'})-, -N=C(R₃₃) y N=N; en una incorporación preferida, W es -S- o -C(R₃₃)=C(R_{33'})-. Cada R₃₃ y R_{33'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; preferiblemente por lo menos una de las R₃₃ y R_{33'} es hidrógeno, mas preferiblemente las dos son hidrógeno.

R' es -(CR₆R_{6'}) / va de 0 a 4, preferiblemente 0 a 1, y mejor 0. Cada R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente por lo menos una de cada R₆ y R_{6'} es hidrógeno, mas preferiblemente cada R₄ y R_{4'} es hidrógeno. R₃₄ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alcoxil, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, y halógeno; R₃₄ es preferiblemente hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, o heterocicloalquil, y mas preferiblemente es hidrógeno.

R₂ es -(CR₇R_{7'})_m-R₃₅, donde m va de 0 a 4, preferiblemente m es 0. Cada R₇ y R_{7'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente por lo menos una de cada R₇ y R_{7'} es hidrógeno. R₃₅ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alcoxil, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, y halógeno; R₃₅ es preferiblemente hidrógeno, alquil, aril, heteroaril, o heterocicloalquil, y mas preferiblemente es hidrógeno.

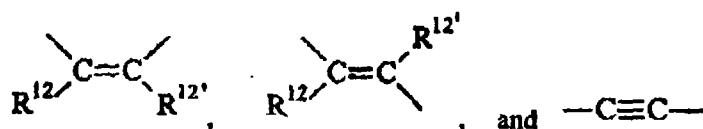
R₃ es (CR₃R_{3'})_n-R₉, n va de 0 a 4, preferiblemente n es 0 o 1. Cada R₃ y R_{3'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente por lo menos una de cada R₃ y R_{3'} es hidrógeno. R₉ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alcoxil, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, y halógeno; R₉ es preferiblemente hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, ariloxi o aril.

R4 es $-(CR_{10}R_{10}')_z -A'-(CR_{10}R_{10}')_z-R_{11}$ z va de 0 a 4. A' se selecciona de una unión covalente, -O-, -S- y SO₂ o va de 0 a 4 preferiblemente 0. Cada R₁₀, R_{10'}, R_{10''} y R_{10'''} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi. R₁₁ se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, haloalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, y halógeno; R₁ es preferiblemente hidrógeno o alquil bajo.

Cada R₅ y R_{5'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente por lo menos una de cada R₅ o R_{5'} es hidrógeno, mas preferiblemente cada R₅ y R_{5'} es hidrógeno.

K va de 0 a 4; k es preferiblemente 0 o 1, mas preferiblemente 0.

A se selecciona de una unión doble *cis* que contiene partes, una unión doble *trans* que contiene partes, o una unión triple que contiene partes como sigue:



R₁₂ y R_{12'} cada una seleccionadas independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, y -CONR₁₃R₁₃; preferible donde cada R₁₂ y R_{12'} son hidrógeno o alquil bajo. R₁₃ y R_{13'} seleccionada independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. aril, heteroalquil, heteroaxil, preferiblemente hidrógeno, alquil bajo o aril. Alternativamente, R₁₃ y R_{13'} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto opcional heterocíclico que tiene de 5 a 8 (preferiblemente 5 a 6) átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.

G se selecciona de hidrógeno; $-(CR_{14}R_{14}')_p-R_{15}$; $-(CR_{16}R_{16}')_q-Y$; $(CR_{17}R_{17}')_r-R_{18}$; $-CONR_{37}R_{37}'$; y $-(CR_{19}R_{19}')_s-NR_{30}R_{30}'$.

Cuando G es $-(CR_{14}R_{14}')_p-R_{15}$, p va de 0 a 4, preferiblemente de 0 a 2. Cada R₁₄ y R_{14'} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente cada R₁₄ es hidrógeno y cada R_{14'} es independientemente hidrógeno o alquil bajo. R₁₅ se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, preferiblemente alquil, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, arilalquil, y heteroarilalquil.

Cuando G es $-(CR_{16}R_{16}')_q-Y$, q va de 1 a 4, preferiblemente 1 a 2 y mejor 1, p va de 0 a 4, preferiblemente 0 a 1. Cada R₁₆, R_{16'} y R₁₇, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. aril,

heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente cada R16 R16' y R17 es hidrógeno o alquil bajo. Y se selecciona de -O- y -S-. R18 se selecciona de hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil, aril, y heteroaril; siempre que cuando $r=0$, R18 no sea hidroxil o alcoxi.

Cuando G es -CONR37R37', R37 y R37' seleccionada independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; preferiblemente hidrógeno, alquil, heteroalquil, aril o heteroaril. Alternativamente, R37 y R37', junto con el átomo de nitrógeno al cual está unido se junta para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional que contiene de 5 a 8 (preferiblemente 5 a 6) átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos. En una incorporación preferida particularmente R37 y R37' se juntan para formar un anillo.

Cuando G es -(CR19R19')s-NR20R20' s va de 1 a 4, preferiblemente 1 a 2. Cada R19 y R19' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente cada R19 es hidrógeno y cada R19' es independientemente hidrógeno o alquil bajo. R20 y R20' se seleccionan independientemente cada uno de:

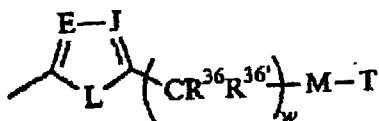
- (a) hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil; preferiblemente alquil o aril;
- (b) -C(O)R21 donde R21 se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, haloalquil, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil; preferiblemente aril bajo, aril o heteroaril. Alternativamente R21 y R20, junto con el grupo amide al cual están unidos, se pueden juntar para formar un anillo heterocíclico sustituto opcional con 5 a 8 (preferiblemente 5 a 6) átomos de anillo de los cuales 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.
- (c) -SO2-(CR22R22')t R22 donde t va de 0 a 4, preferiblemente 0. Cada R22 y R22' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente hidrógeno es alquil bajo. R23 se selecciona de alquil, heteroalquil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; preferiblemente R23 es alquil bajo, aril o heteroaril. Alternativamente, R23 y R20 junto con el grupo sulfonamida al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.
- (d) -C(O)NR24R24' donde R24 y R24' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi. Alternativamente, R23 y R20 junto con el grupo sulfonamida al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3

(preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos; preferiblemente hidrógeno y aril bajo. Alternativamente R24 y R24' junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos; y

- (e) $-C(O)OR_{25}$ donde R25 se selecciona de alquil, alquenil, alquinil, heteroalquinil, haloalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil; preferiblemente alquil, heterocicloalquil, y cicloalquil; preferiblemente R27 es aril, heteroaril, heterocicloalquil o cicloalquil. Sin embargo, si D es $-C=C$ o $-CH=CH-$, entonces R27 se puede seleccionar de $CONR_{26}R_{26}'$ donde R26 y R28 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil o (ii) R28, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar, un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.

Cuando Z es $-NR_{29}R_{29}'$, R29 y R29' de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi y $-X(O)-Q-(CR_{30}R_{30}')R_{31}$; preferiblemente R29 y R29' cada una es hidrógeno, alquil o aril. Cuando R29 y/o R29' es $-C(O)-Q-(CR_{30}R_{30}')R_{31}$, v va de 0 a 4; v es preferiblemente 0 a 1. Q se selecciona de una unión covalente y $-NR_{32}-$ Q es preferiblemente unión covalente. Cada R30 y R30' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente cada R30 es hidrógeno y cada R30' es independientemente hidrógeno o alquil bajo. R31 y R32 (i) se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil o (ii) R31 y R32 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos. Preferiblemente R31 es alquil, aril, heteroaril, cicloaril, o heterocicloaril. Alternativamente R29 y R32 junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos.

Alternativamente R29 y R29', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar un anillo sustituto opcional heterocíclico con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.



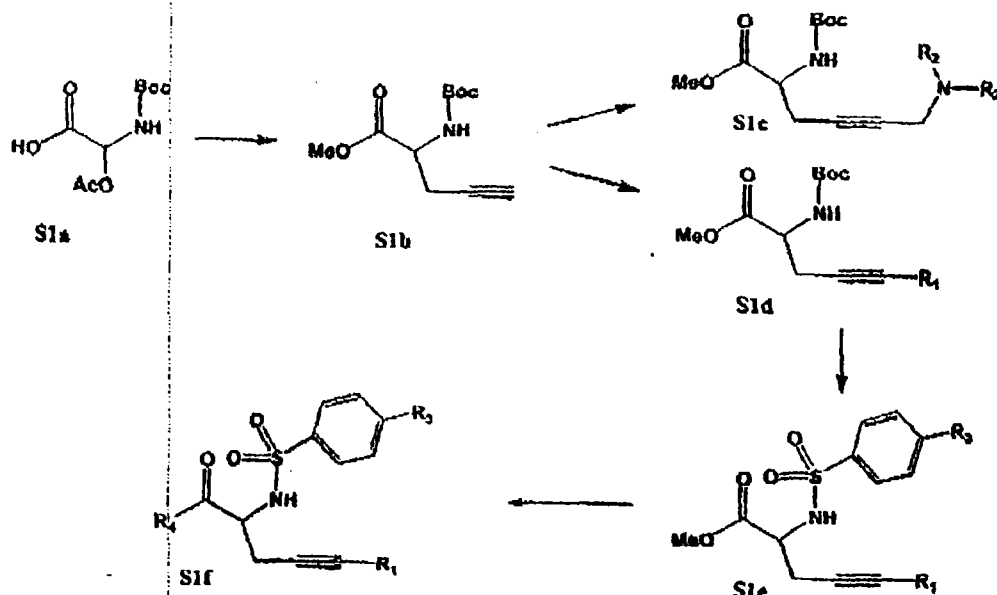
Donde Z es (referido aquí como la Fórmula (A). E y J se seleccionan independientemente de $-\text{CH}-$ y $-\text{N}-$, se prefiere cuando E es $-\text{CH}-$ y J es $-\text{CH}-$. L se selecciona de $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $\text{N}(\text{R}38)-$, $\text{C}(\text{R}38')-$, $\text{N}=\text{C}(\text{R}38)-$, y $-\text{N}=\text{N}-$; preferiblemente L es $\text{N}=\text{C}(\text{R}38)$ o $\text{C}(\text{R}38)=\text{C}(\text{R}38')$. R38 y R38' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil preferiblemente hidrógeno o alquil bajo. W va de 0 a 4, preferiblemente de 0 a 1. Cada R36 y R36' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil. Aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil, halógeno, haloalquil, hidroxil, y alcoxi; preferiblemente cada R34 es hidrógeno y cada R36 es independientemente hidrógeno o alquil bajo. M se selecciona de una unión covalente O, SO_2 , $\text{C}(\text{O})-$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}39-$, $-\text{NR}39-$, y $\text{NR}39\text{C}(\text{O})-$, preferiblemente M es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, SO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}39-$, $\text{NR}39-$, y $-\text{NR}39\text{C}(\text{O})-$, preferiblemente M es $-\text{O}-$ x va de 0 a 2. R39 se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil y haloalquil; R39 es preferiblemente alquil bajo o aril. T es $-(\text{CR}40\text{R}40')-$, $-\text{R}41$, y va de 0 a 4, preferiblemente 0 a 1. Cada R40 y R40' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil y haloalquil, halógeno, alcoxi y ariloxi preferiblemente cada R40 es hidrógeno y cada R40' es independientemente hidrógeno o alquil bajo. R41 se selecciona de hidrógeno, alquil, alquenil, alquinil, aril, heteroalquil, heteroaxil, cicloalquil, heterocicloalquil; preferiblemente R41 es alquil bajo o aril. Alternativamente R39 y R41 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se juntan para formar, un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos. Alternativamente, R38 y R41, junto con el átomo al cual están unidos se juntan, para formar, un anillo sustituto heterocíclico opcional con 5 a 8 átomos de anillo (preferiblemente 5 a 6) de los cuales de 1 a 3 (preferiblemente 1 a 2) son heteroátomos.

III. Preparación del Compuesto:

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando varios procedimientos.

Las materias iniciales usadas para preparar los compuestos de la invención se conocen, se hacen por métodos conocidos, o están disponibles comercialmente. Se describen las síntesis particularmente preferidas en las siguientes reacciones generales. (Los grupos R usados para ilustrar la reacción no necesariamente se correlacionan con los grupos respectivos R usados para describir los aspectos de los compuestos de la Fórmula I. Esto es, por ejemplo R1 en la Fórmula (I) no representa la misma parte de Ri) Ejemplos específicos para hacer los compuestos de la presente invención se presentan en la Sección VIII.

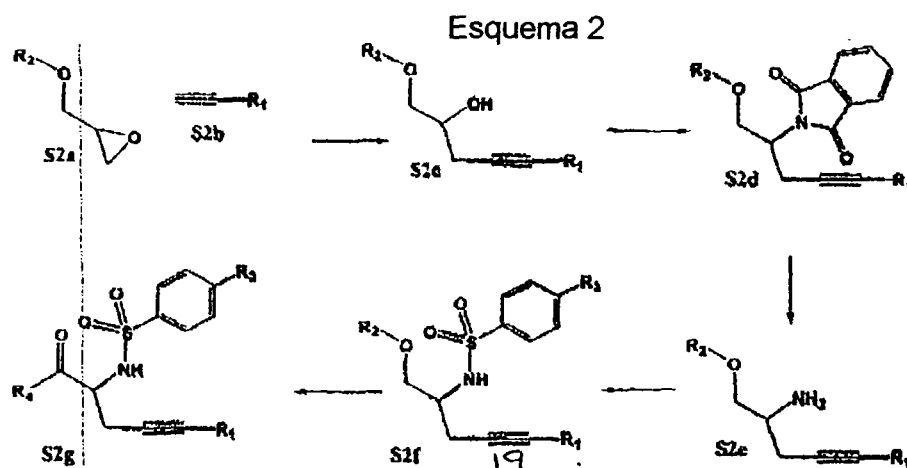
Esquema I



En este esquema I, el acetato S1 ha representado como el material inicial se puede preparar de fuentes disponibles comercialmente y se puede convertir en varios derivados alquénil- y alquínil-metil tales como Sib como se describe en Lett. Tetrahedron 1994, 35 (22) 3669. Estos alquenos se pueden volver funcionales usando cualquier método usado por los expertos en el arte lo cual permite la manipulación de dichas partículas. Un método preferido incluye un proceso del tipo Manich para dar compuestos aminometil del tipo Sic.

Otro proceso preferido incluye, pero no se limita a, reacciones de metal catalizado bien conocidas por los expertos, la cual proporciona un rango amplio de funcionalidades (Sid) incluyendo anillos aromáticos y heteroaromáticos, como también sustitutos con olefin.

La funcionalidad amino contenida en los alcenos y alcinos escogidos pueden ser desprotegidos y luego aquilados usando métodos bien conocidos por los expertos. Dicho proceso se puede usar para llegar a un rango amplio de funciones incluyendo pero no limitado a amidas, ureas, carbamatos o sulfonamidas como Sia representado en el Esquema 1. Estos derivados del tipo aquil se pueden volver funcionales usando métodos bien conocidos si se desea. Si se desea, la funcionalidad éster en los compuestos de tipo Sie se pueden trans ésterificar, saponificar, a un ácido o tratar con amino hidroxil básico para dar ácido hidroxámico.

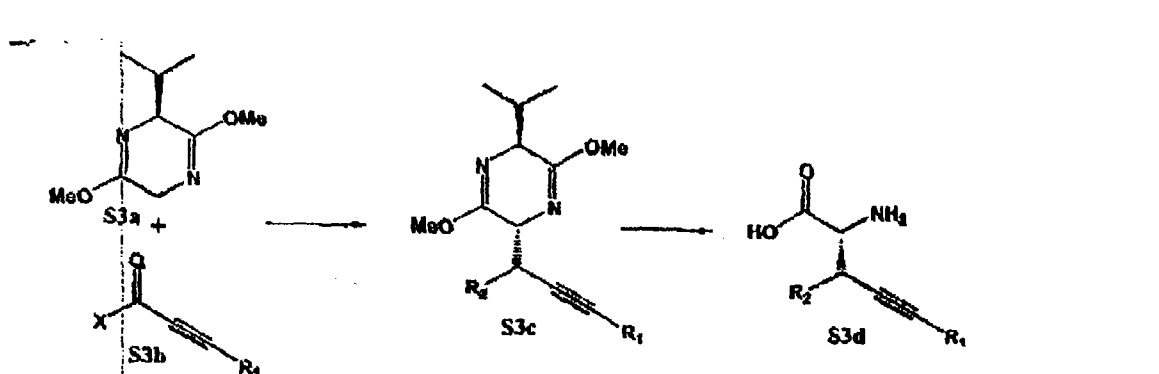


El epóxido S2a representado como material inicial está disponible comercialmente en las dos formas enantioméricas con R2 presente como una variedad de grupos protectores removibles. A abertura nucleofílica de este epóxido con nucleófilos de litio alquínil es bien conocida y proporciona compuestos del tipo S2c. Muchos aniones nucleofílicos alquil, alquénil, aril, y heteroaril como también partículas con nucleófilos heteroátomos son bien conocidos para abrir epóxidos en una forma similar y cualquiera de estos puede ser usado derivar el sistema en forma similar.

El reemplazo del grupo hidroxil en S2c con una parte amino se puede lograr de acuerdo a un número de protocolos bien conocidos incluyendo la inversión Mitsunobu con talimida para dar S2d seguido de descomposición con hidrazina para dar S2e amino libre.

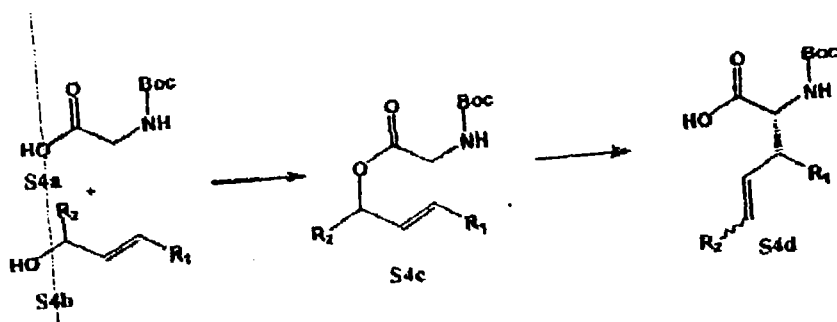
Los compuestos de esta invención se pueden alcanzar primero sulfonilando el amino libre. La sulfonamida resultante se puede manipular para dar formas mas complejas de S2f. Finalmente, el grupo protector R2 se retira y el alcohol primario resultante se transforma al derivado carboxílico escogido vía cualquier método de oxidación incluyendo la oxidación de Jones para dar S2g.

Esquema 3



Los agregados nucleofílicos del anión generado del ácido amino condensado S3a a varios nucleofílicos tales como S3b son un método bien conocido para generar aminoácidos del tipo S3d en forma asimétrica (Síntesis de Aminoácidos Ópticamente Activos, Robert M. Williams; Pergamon Press, New York, 1989). Estos se pueden poner a funcionar de acuerdo con métodos bien conocidos y continuar con la reacción para generar una variedad de compuestos que están contenidos en el marco de esta invención.

Esquema 4



Los ésteres de los alcoholes alílico y la Glicina-Boc se pueden poner en parejas de acuerdo con métodos conocidos para dar ésteres del tipo S4c. Cuando se tratan con dos equivalentes de base fuerte en la presencia de ciertos agentes bidentatos quelatos como Zn44, estas moléculas sufren una reorganización Claisen para dar aminoácidos del tipo S4d que se pueden poner a funcionar de acuerdo con métodos bien conocidos y luego llevarlos a generar una variedad de compuestos que se encuentran dentro de del marco de esta invención (synlett, 1996, 975).

Una variedad de compuestos se pueden generar en forma similar, usando la guía del esquema anterior.

Se reconoce que es preferible usar un grupo protector para cualquier reacción de funcionalidad como una de carboxil, hidroxil, y parecidos, durante la formación de sultaméster. Esto es una práctica estándar, correcta dentro de la práctica normal de los expertos.

En el esquema anterior, donde R es alcoxi o alquiltio, los compuestos correspondientes hidroxil o tiol se derivan de los compuestos finales usando un procedimiento estándar (Bhatt, et. al. "desdoblamiento de Ésteres", Síntesis, 1983, pp249-81

Estos pasos pueden variar para aumentar el producto deseado. Los expertos reconocerán que la escogencia de los reactivos, solventes, y la temperatura son importantes componentes en cualquier síntesis exitosa. La determinación de condiciones óptimas, etc., es rutina. Así, los expertos pueden hacer una variedad de compuestos usando la guía del esquema anterior.

Se reconoce que los expertos de la química orgánica pueden llevar a cabo manipulaciones estándar de compuestos orgánicos sin otra dirección; es decir que es correcto dentro del marco y la práctica de los expertos llevar a cabo dichas manipulaciones. Esto incluye, pero no se limita a, la reducción de compuestos carboxil a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones de hidroxilos y semejantes, aquilaciones, sustituciones aromáticas, ésterificaciones tanto electrofílicas como nucleofílicas, y saponificación y cosas parecidas. Ejemplos de estas manipulaciones se discuten en textos estándar como March, Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica Avanzada) (Wiley), Carey and Sundberg. Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica Avanzada) (Vol. 2) y otros conocidos por los expertos.

Los expertos también apreciarán que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otro reactivo potencialmente funcional sobre la molécula está

protegido evitando cualquier reacción secundaria no deseada y/o aumentando el alcance de la reacción. Con frecuencia los expertos utilizan grupos protectores para llevar a cabo dichos alcances o para evitar reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y están dentro del marco de los expertos. Ejemplos de muchas manipulaciones se pueden encontrar por ejemplo en T. Greene, *Protecting Groups in Organic Systems* (Grupos Protectores en Sistemas Orgánicos). Por supuesto, los aminoácidos usados como material inicial con cadenas reactivas laterales preferiblemente se bloquean para prevenir reacciones secundarias no deseadas.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros. Como resultado, se puede preparar selectivamente un isómero óptico, incluyendo diastereomero y enantiomero, sobre otro, por ejemplo los materiales iniciales, calalisis o solventes, o se puede preparar ambos, los ésteroisómeros o ambos isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros de una vez (una mezcla racémica). Dado que los compuestos de la invención pueden existir como mezclas racémicas, mezclas de isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros o ésteroisómeros se pueden separar usando métodos conocidos, tales como sales "chiral" o cromatografía "chiral" y semejantes.

Además, se reconoce que el isómero óptico, incluyendo el diastereomero y el enantiomero, o e ésteroisómero pueden tener propiedades favorables sobre el otro. De tal forma cuando se representa la invención, cuando se representa una mezcla racémica, se considera claramente que los dos isómeros ópticos, incluyendo los diastómeros y enantiómeros, o ésteroisómeros libres de los otros se divulgan y también se reclaman.

IV. Métodos de Uso:

Las metaloproteasas (MP) encontradas en el cuerpo operan, en parte rompiendo la matriz extracelular, que contiene proteínas extracelulares y glicoproteínas. Los inhibidores de las metaloproteasas son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas, por lo menos en parte, por el rompimiento de dichas proteínas y glicoproteínas. Estas proteínas y glicoproteínas juegan un papel importante en el mantenimiento del tamaño, forma, estructura y estabilidad de los tejidos del cuerpo. Así, las MP están íntimamente ligadas a la reconstrucción de los tejidos.

Como resultado de esta actividad, se dice que las MP son activas en muchas alteraciones en las cuales sucede: (1) daño de el tejido incluyendo enfermedades oftálmicas; enfermedades degenerativas, como la artritis, esclerosis múltiple y semejantes; metástasis o movilidad de tejidos en el cuerpo; o (2) reconstrucción de tejidos incluyendo enfermedad cardíaca, fibrosis, hiperplasia benigna, cicatrizaciones y otras semejantes.

Los compuestos de la presente invención previenen o tratan alteraciones, enfermedades y/o condiciones no deseadas que se caracterizan por una actividad aumentada de MP. Por ejemplo, los compuestos se pueden usar para inhibir MP que:

1. destruyan proteínas estructurales (ej. La proteína que mantiene el tejido estable y su estructura);
2. interfiere en el señalamiento inter o intracelular, incluyendo aquellos implicados en la regulación de la citoquina, y/o el proceso de la citocina y/o la inflamación, degradación de los tejidos y otras enfermedades

(MohlerKM, et al, Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH et al, Nature 370 (1994) 555-557 McGreehan GM et al, Nature 370 (1994) 558.61) y

3. facilita procesos que son indeseados en la persona tratada, por ejemplo, los procesos de madurez del espermatozoides, fertilización del huevo y cosas semejantes.

Como se usa aquí, una "Alteración relacionada con MP" o "Una Enfermedad relacionada con MP" es la que tiene una actividad no deseada o elevada de MP en la manifestación biológica de la enfermedad o alteración, en la causa de la alteración o como un síntoma de la alteración.

Este "compromiso" de la MP incluye:

1. La actividad no deseada o elevada de MP como una "causa" de la alteración o una manifestación biológica, donde la actividad se aumente genéticamente, por infección, por auto inmunidad, trauma, causas biomecánicas, estilos de vida, (ej. Obesidad), o por otra causa;
2. La MP es parte de la manifestación observable de la enfermedad o alteración. Esto es, la enfermedad o alteración se puede medir en términos de la actividad aumentada de MP. Desde un punto de vista clínico, niveles elevados de MP indican enfermedad, sin embargo, las MP no son necesariamente el síntoma de la enfermedad o alteración; o
3. La actividad elevada y no deseada de MP es parte de los cambios bioquímicos y celulares que resultan o se relacionan con la enfermedad o alteración. En relación con esto, la inhibición de la actividad de la MP interrumpe los cambios iniciales y controla la enfermedad.

El término "tratamiento" se usa aquí para significar que, un mínimo de compuesto administrado de la presente invención disminuye una enfermedad asociada con una actividad no deseada y aumentada de MP en un mamífero, preferiblemente en humanos. Así, el término "tratamiento" incluye: prevenir que la enfermedad MP-mediada ocurra en mamíferos, particularmente cuando el mamífero está predispuesto a adquirir la enfermedad, pero no ha sido diagnosticado con la enfermedad; inhibiendo la enfermedad MP-mediada; y/o aliviar o revertir la enfermedad MP mediada. En la medida en que los métodos de la presente invención se dirigen a prevenir la enfermedad asociada con la actividad no deseada de MP, se entiende que el término "prevenir" no requiere que la enfermedad se termine completamente. (Ver El Diccionario Noveno de Webster Colegiado). El término prevenir como se usa aquí, se refiere a la habilidad de los expertos para identificar una población que es susceptible a las alteraciones relacionadas con MP, de tal forma que la administración de los compuestos de la presente invención se haga antes de que ocurra la enfermedad. El término no implica que la enfermedad se evite completamente. Por ejemplo, la osteoartritis (OA) es la enfermedad reumatológica más común con algunos cambios en las articulaciones detectables radiológicamente en un 80% en gente de mas de 55 años de edad. Fife, R.S., "Una Corta Historia de la Osteoartritis", Osteoarthritis: Diagnóstico y Manejo Médico/Quirúrgico, R.W. Moskovitz, D.S. Howell, V.N. Goldberg y H.J. Mankin Eds., p. 11-14 (1992). Un factor de riesgo común que aumenta la incidencia de OA es un trauma en la articulación. El retiro quirúrgico

del menisco después de un trauma en la rodilla aumenta el riesgo de detectar radiográficamente la OA y este riesgo aumenta con el tiempo. Roos, H, et al, "Osteoartritis de la rodilla Después de una Meningectomía: Prevalencia de los Cambios Radiológicos Después de 21 Años, Comparado con los Controles". *Artritis Reumatoidea*, Vol, 41, pp 687-693; Roos, H et al., "Osteoartritis de la Rodilla Después de Trauma del Ligamento Cruzado Anterior o del Menisco: La Influencia del Tiempo y de la Edad" *Osteoartritis Cartilago*, Vol. 3 pp 261-267 (1995). Así, esta población de pacientes es identificable y se le podría administrar el compuesto de la presente invención antes de que la enfermedad progrese. Así, el progreso de la OA en dichos individuos se podría "prevenir".

Ventajosamente, muchas MP no se distribuyen en igual forma en el cuerpo. Así, la distribución de las MP que aparece en varios tejidos es a veces específica para dichos tejidos. Por ejemplo, la distribución de metaloproteasas implicadas en el daño de tejidos en las articulaciones no es la misma que la distribución de las metaloproteasas encontradas en otro tejido. No obstante que no son esenciales para la actividad o efectividad, ciertas enfermedades, alteraciones, y condiciones no deseadas se tratan preferiblemente con compuestos que actúan sobre MP específicas que se encuentran en los tejidos afectados o en regiones del cuerpo. Por ejemplo, un compuesto que muestra un grado mayor de afinidad e inhibición para una MP encontrada en las articulaciones (ej. Condrocitos) se prefiere para el tratamiento de una enfermedad, alteración o condición no deseada, que otro compuesto que es menos específico.

Además, ciertos inhibidores son mas bio-disponibles a ciertos tejidos que otros. Al escoger un inhibidor MP el cual es mas bio-disponible a ciertos tejidos y actúa sobre la MP específica encontrada en dicho tejido, proporciona un tratamiento mas adecuado para la enfermedad, alteración, o condición no deseada. Por ejemplo, los compuestos de esta invención varían en su habilidad para penetrar el sistema nervioso central. Así, los compuestos se pueden seleccionar para producir efectos inmediatos por medio de la MP encontrada específicamente por fuera del sistema nervioso central.

La determinación de la especificidad de un inhibidor de una MP específica está contemplada en el campo de los expertos. Condiciones de ensayo apropiadas se pueden encontrar en la literatura. Específicamente, se conocen ensayos para estromelisina y colagenasa. Por ejemplo, la Patente U.S. No. 4,743,587 referencia el procedimiento de Cawston, et al. *Anal Bioquimico* (1979) 99:340-45. Ver también, Knight. C.G. et al, "Un Nuevo Peptido llamado Coumarin para Ensayos Continuos Sensibles de la Matriz Metaloproteasa", *Cartas FEB*, Vol, 296 pp 263-66 (1992). El uso de un sustrato sintético en un ensayo se describe por Weingarten, H. Et a., "Biochem. Biophy. Res. Comm" (1984) 139:1184-87. Cualquier método estándar para analizar el daño de una proteína estructural por la MP puede, por supuesto, ser usado. La habilidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la metaloproteasa puede, por supuesto, ser probada en los ensayos encontrados en la literatura, o variaciones de estos. Las enzimas de metaloproteasa aisladas se pueden usar para confirmar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención, o se pueden usar los extractos crudos los cuales contienen el rango de enzimas capaces de dañar el tejido.

Los compuestos de esta invención son útiles también para tratamiento profiláctico o agudo. Se administran en la forma en que los expertos del área de la medicina o farmacología deseen. Es muy claro para los expertos que las vías

preferidas de administración dependerán del estado de la enfermedad que se trata y la dosis que se escoge. Las vías preferidas de administración sistémica incluyen la parenteral y la oral.

Sin embargo, los expertos apreciarán la ventaja de la administración de los inhibidores de las MP directamente al área afectada para muchas enfermedades, alteraciones, o condiciones no deseadas. Por ejemplo, puede ser ventajoso administrar inhibidores de MP directamente al área de la enfermedad, alteración o condición no deseada como el área afectada por trauma quirúrgico (ej. Angioplastia) cicatrices de quemaduras, (ej., tópico en la piel) o en indicaciones oftálmicas o periodontales.

Dado que al reconstruir el hueso se afectan las MP, los compuestos de la invención son útiles para prevenir la pérdida de prótesis. Se sabe que con el tiempo las prótesis se desgastan, se vuelven dolorosas, y pueden causar daño al hueso, demandando reemplazos. La necesidad de reemplazos de dichas prótesis incluye las de las articulaciones (ej. Cadera, rodilla y hombro) prótesis dentales, puentes, y prótesis fijas al maxilar o a la mandíbula.

Las MP son también activas en la reconstrucción del sistema cardiovascular (ej. En la insuficiencia cardíaca congestiva). Se ha sugerido que una de las razones que la angioplastia tenga un rango alto de falla (taponamiento después de un tiempo) es por que la actividad de las MP no es la deseada o está elevada como respuesta a lo que el cuerpo puede considerar como "daño" a la membrana basal del vaso. Así, la regulación de la actividad de las MP en casos como la cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, arterioesclerosis, ruptura de vasos, daño en la perfusión, isquemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, angioplastia y aneurisma aórtico puede aumentar el éxito a largo plazo de cualquier otro tratamiento, o puede ser un tratamiento en sí.

En el cuidado de la piel, MP toman parte en la reconstrucción de la piel. Como resultado, la regulación de MP mejora el tratamiento de la piel incluyendo pero no limitado a, reparación de arrugas, regulación y prevención y reparación de daños en la piel debido a rayos ultravioleta. Dicho tratamiento incluye tratamiento profiláctico o tratamiento antes de que se tengan manifestaciones fisiológicas. Por ejemplo, la MP puede aplicarse como un tratamiento antes de exponerse y a los rayos ultravioleta y/o durante o después de exponerse para prevenir o minimizar el daño. Además, las MP toman parte en las alteraciones de la piel y en enfermedades relacionada con tejidos anormales que incluyen actividad metaloproteasa, como en el caso de la epidermolisis bullosa, psoriasis, escleroderma y dermatitis atópica. Los compuestos de la invención son útiles para tratar las consecuencias de daño "normal" a la piel incluyendo cicatrices o "contracción de los tejidos, por ejemplo, después de quemaduras. La inhibición de las MP es útil también en procedimientos quirúrgicos de la piel para prevenir cicatrices, y promover el crecimiento normal del tejido incluyendo los casos de reemplazo de un miembro o en cirugía (con láser o por incisión).

Además, las MP se refieren a alteraciones relacionadas con reconstrucción irregular de otros tejidos, tales como hueso, por ejemplo, en otosclerosis y/o osteoporosis, o para órganos específicos, como en cirrosis del hígado y enfermedad de fibrosis pulmonar. Similarmente en enfermedades tales como múltiple esclerosis, las MP pueden tomar parte en la reconstrucción irregular de la barrera de sangre cerebral y/o en las capas de mielina del tejido nervioso. Así, la

regulación de la actividad de las MP se puede usar como estrategia en el tratamiento, prevención y control de dicha enfermedad.

Se cree también que las MP toman parte en cualquier infección, incluyendo las citomegalovirus (CMV); rinitis; VIH, y el síndrome resultante SIDA.

Las MP pueden tomar parte en la vascularización extra donde los tejidos vecinos necesitan ser retirados para permitir nuevos vasos sanguíneos como en el caso del angiofibroma y hemangioma.

Dado que las MP rompen la matriz extracelular, se considera que los inhibidores de estas enzimas se pueden usar como agentes de control natal, por ejemplo previniendo la ovulación, previniendo la penetración del espermatozoide en y a través de la parte extracelular del óvulo, la implantación del óvulo fecundado y en la prevención de la maduración del espermatozoide.

Además se cree que son útiles en la prevención o suspensión del trabajo de parto prematuro.

Dado que las MP toman parte en la respuesta inflamatoria y en el procesamiento de citoquinas, los compuestos son útiles también como anti inflamatorios, para el uso en enfermedades donde la inflamación es importante incluyendo, la enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la pancreatitis, diverticulitis, asma, o enfermedades pulmonares relacionadas, artritis reumatoidea, gota y Síndrome de Reiter.

Si la auto inmunidad es la causa de la alteración, la respuesta inmune con frecuencia ataca las MP y la actividad de la citoquina. La regulación de las MP en el tratamiento de dichas alteraciones auto inmunes es una estrategia de tratamiento útil. Los inhibidores de las MP se pueden usar para tratar alteraciones incluyendo, lupus eritematoso, espondilitis anquilosante, y queratitis auto inmune. Algunas veces los efectos adversos de la terapia auto inmune resultan en la exacerbación de otras condiciones mediadas por las MP, siendo en este caso efectiva la terapia con inhibidores de las MP, por ejemplo en la fibrosis inducida por terapia auto inmune.

Además, otras enfermedades fibrosas se prestán para este tipo de terapia, incluyendo la enfermedad pulmonar, bronquitis, enfisema, fibrosis quística, Síndrome de distress respiratorio agudo (especialmente en la fase aguda).

Donde las MP toman parte en un daño no deseado de tejido por agentes exógenos, se puede tratar con inhibidores de MP. Por ejemplo, son efectivas como antídoto en picaduras de serpiente, en el tratamiento de alergias, septicemia y shock. Además, son útiles como antiparasitarios (ej malaria) y anti infecciosos. Por ejemplo, se cree que son útiles en el tratamiento o prevención de infecciones virales, incluyendo infección que resultará en herpes, "gripa" (ej, infección rinoviral), meningitis hepatitis, VIH y SIDA.

Los inhibidores de las MP son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, (ALS), distrofia muscular, complicaciones resultantes de la diabetes, especialmente aquellas en las que se presenta pérdida de tejido, coagulación, enfermedades huesped- injerto, leucemia, anorexia, propeinuria y posiblemente la regulación del crecimiento del pelo.

Para algunas enfermedades, se cree que el tratamiento preferido es la inhibición de MP. Dichas enfermedades, condiciones o alteraciones incluyen, artritis, (incluyendo osteoartritis y artritis reumatoidea), cáncer (especialmente la prevención o terminación del crecimiento del tumor y las metastasis), alteraciones oculares (especialmente ulcera de la córnea, falta de curación de la córnea,

degeneración de la mácula y terigios) y enfermedad de las encías (especialmente enfermedad periodontal y gingivitis).

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento de la artritis (incluyendo osteoartritis y artritis reumatoidea) son aquellos compuestos que son selectivos para las metaloproteasas de matriz y las metaloproteasas desintegradas.

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento del cáncer (especialmente la prevención y control del crecimiento del tumor y metastasis) son aquellos componentes que preferencialmente inhiben las gelatinasas del tipo IV colagenasas.

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento de alteraciones oculares (especialmente úlcera de la córnea, falta de curación de la córnea, degeneración de la mácula y pterigio) son aquellos compuestos que inhiben ampliamente las metaloproteasas. Preferiblemente aquellos compuestos se administran tópicamente, preferiblemente en gotas o en gel.

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento de enfermedades de las encías (especialmente enfermedad periodontal, y gingivitis) son aquellos compuestos que preferencialmente inhiben las colagenasas.

V. Composiciones:

Las composiciones de la invención incluyen:

- (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención; y
- (b) un transportador farmacéuticamente aceptable.

Como se analizó anteriormente, se sabe que muchas enfermedades se deben a una excesiva e indeseada actividad de la metaloproteasa. Estas incluyen metástasis de tumor, osteoartritis, artritis reumatoidea, inflamación de la piel, ulceraciones de la cornea en particular, reacciones a infecciones, periodontitis y similares. Por lo anterior, los compuestos de la invención son útiles en las terapias que tienen nexos con las condiciones relacionadas con esta actividad indeseada.

Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular en compuestos farmacéuticos para ser utilizados en los tratamientos o las profilaxis de estas condiciones. Se emplean técnicas farmacéuticas convencionales, como las descritas en la última edición de Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton Pa.

Una "cantidad segura y efectiva" de un compuesto de una Fórmula (I), es una cantidad efectiva, para inhibir la metaloproteasa en el(los) lugar(es) de la actividad, en un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, sin efectos adversos inconvenientes (como toxicidad, irritación o una respuesta alérgica), conmensurable con una proporción beneficio/riesgo en la forma de esta invención. La "cantidad segura y específica", obviamente variará de acuerdo con los factores como la afección que se está tratando, la condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (de existir), la forma específica de las dosis que se va a emplear, el transportador utilizado, la solubilidad del compuesto de la Fórmula (I) del mismo, y el régimen de dosificación deseado de la composición.

Además del compuesto en cuestión, las composiciones de la invención contienen un transportador farmacéuticamente aceptable. El término "transportador farmacéuticamente aceptable", como se emplea en la presente, significa uno o varios diluyentes de llenado o sustancias encapsuladoras, sólidos o líquidos, compatibles aptos para ser suministrados a un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente a un humano. El término "compatible", como se emplea en la presente, significa que los componentes de la composición tienen la capacidad de mezclarse con el compuesto de la presente, y entre sí, de manera que no exista ninguna interacción que pudiera reducir, en forma substancial, la eficacia farmacéutica de la composición bajo situaciones de uso normal. Por supuesto, los transportadores farmacéuticamente aceptables deben gozar de suficiente alta pureza y una toxicidad suficientemente baja para que sean aptos para ser administrados a un animal, preferiblemente a un mamífero, y más preferiblemente a un humano que se está tratando.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como transportadores o componentes farmacéuticamente aceptables son los azúcares, como la lactosa, la glucosa y la sucrosa; almidones como el almidón de maíz y de papa; la celulosa y sus derivados como la celulosa carboximetilo sódica, etilo celulosa y metilo

celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina; polvo, lubricantes sólidos como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales como el aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao; polioles como el propileno glicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietileno glicol; ácido algínico; emulsificantes como Tweens®; agentes humedecedores, como el sulfato de laurilo de sodio, agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes para tabletas, estabilizantes; antioxidantes, preservativos, agua libre de pirógenos; solución salina isotónica y soluciones buffer de fosfato.

El transportador farmacéuticamente aceptable que será utilizado junto con el compuesto de la presente, se determina de acuerdo con la forma de administración del compuesto.

Si el compuesto de la presente se va a inyectar, el transportador farmacéuticamente aceptable es una solución salina estéril fisiológica, con un agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH se ajusta aproximadamente a 7.4.

En particular, los transportadores farmacéuticamente aceptables para una administración sistémica incluyen los azúcares, almidones, la celulosa y sus derivados, la malta, la gelatina, el polvo, el sulfato de calcio, los aceites vegetales, los aceites sintéticos, los polioles, el ácido algínico, las soluciones buffer de fosfato, emulsificantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Los transportadores farmacéuticamente aceptables para la administración parenteral incluyen el propileno glicol, el etilo oleato, la pirrolidona, el etanol y aceite de ajonjolí. Preferiblemente, los transportadores farmacéuticamente aceptables para las composiciones de administración parenteral comprenden por lo menos un 90% por peso de la composición total.

Las composiciones de la presente invención se suministran preferiblemente en forma de dosis unitarias. Como se emplea en la presente, una "forma de dosis unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad del compuesto de la Fórmula (I) adecuada para ser administrada a un animal, preferiblemente a un mamífero y más preferiblemente a un humano, en una sola dosis, de acuerdo con prácticas médicas adecuadas. Preferiblemente, estas composiciones contienen entre aproximadamente 5 mg (miligramos) a alrededor de 1000 mg, más preferiblemente entre aproximadamente 10 mg a alrededor de 500 mg, más preferiblemente entre aproximadamente 10 mg a alrededor de 300 mg, del compuesto de la Fórmula (I).

Las composiciones de esta invención se pueden presentar en cualquier variedad de formas, adecuadas (por ejemplo) para su administración oral, rectal, tópica, nasal, ocular o parenteral. Dependiendo de la ruta de administración deseada, se puede emplear una gran variedad de transportadores farmacéuticamente aceptables reconocidos en el arte. Estos incluyen productos de llenado, diluyentes, hidrotropos, agentes de superficie activa y sustancias de encapsulado líquidos o sólidos. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente aceptables opcionales, que no afecten la actividad inhibidora del compuesto de la Fórmula (I) de manera substancial. La cantidad de transportador empleada junto con el compuesto de la Fórmula (I) es suficiente para suministrar una cantidad práctica de material para la administración por unidad de dosis del compuesto de la Fórmula (I). Las técnicas y composiciones para fabricar las formas de dosis

para los métodos de la presente invención se describen en las siguientes referencias, y todas se incorporan a la presente por referencia: Farmacéutica Moderna, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rodes, Editores, 1979); Lieberman y Colaboradores Formas de Dosis Farmacéuticas: Tabletas (1981); y Ansel, Introducción a las Formas de Dosis Farmacéuticas, Segunda Edición, (1976).

Se pueden utilizar varias formas de dosis oral, incluyendo formas sólidas como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y efectiva, generalmente inferior al 5%, y preferiblemente entre aproximadamente el 25% y hasta el 50%, del compuesto de la Fórmula (I). Las tabletas se pueden comprimir, se puede obtener un triturado de las tabletas, pueden tener una cubierta entérica, una cubierta azucarada, pueden estar recubiertas con una película o se pueden comprimir en forma múltiple, conteniendo los agentes aglomerantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de derretido. Las formas de las dosis líquidas orales incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, conteniendo unos solventes adecuados, preservativos, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, endulzantes, agentes de derretido, agentes colorantes y agentes saborizantes.

El transportador farmacéuticamente aceptable para la preparación de las formas de dosis unitarias para la administración peroral es bien conocido en el arte. Normalmente las tabletas contienen adyuvantes convencionales farmacéuticamente aceptables como diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, el carbonato de sodio, manitol, la lactosa y celulosa; aglomerantes como almidón, gelatina y sucrosa, desintegrantes como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico y polvo. Se pueden utilizar deslizantes como el dióxido de silicona para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Se pueden agregar agentes colorantes como las tinturas FD&C para mejorar la apariencia. Endulzantes y agentes saborizantes, como el aspartame, la sacarina, el mentol, la menta y los sabores a frutas son coadyuvantes útiles para las tabletas masticables. Generalmente, las cápsulas contienen uno o varios diluyentes como se reveló más arriba. La elección de los componentes del transportador depende de consideraciones secundarias como sabor, costo y estabilidad propia, que no son críticos para la finalidad de la invención de la presente, y una persona que conozca el arte la puede hacer fácilmente.

Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los transportadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de las citadas composiciones son muy conocidos en el arte. Los componentes típicos de los transportadores para los jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, sucrosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes típicos de suspensión incluyen metilo celulosa, celulosa de carboximetilo sódico, Avicel "RC-591, tragacanto y alginato sódico. Los agentes humedecedores típicos incluyen la lecitina y el polisorbato 80, y los preservativos típicos incluyen parabeno metilo y benzoato de sodio. Igualmente, las composiciones perorales líquidas también pueden contener uno o varios

componentes como endulzantes, agentes saborizantes y colorantes previamente descritos.

Igualmente se pueden recubrir estas composiciones por medio de métodos convencionales, típicamente con cubiertas que dependen del pH y del tiempo, de manera que el presente compuesto se libera en el tracto gastrointestinal, en cercanías de la aplicación tópica deseada, o en diferentes momentos para extender la acción deseada. Estas formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o varios de ftalato celulosa acetato, ftalato poliviniloacetato, ftalato hidroxipropilo metilo celulosa, etilo celulosa, Eudragit cubiertas, ceras y lacas en escamas.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir otros medicamentos activos, en forma opcional.

Otras composiciones útiles en la obtención de una entrega sistémica de los compuestos de la presente incluyen formas de dosis sublinguales, bucales y nasales. Estas composiciones típicamente incluyen una o varias sustancias de llenado solubles como sucrosa, sorbitol y manitol; y aglomerantes como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilo celulosa e hidroxipropilo metilo celulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes anteriormente descritos.

Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar en forma tópica a un individuo, por ejemplo, por medio de una aplicación directa o esparciendo la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del individuo, o transdérmicamente por medio de un "parche". Estas composiciones incluyen por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas preferiblemente incluyen una cantidad segura y efectiva, usualmente por lo menos de alrededor de 0.1% y preferiblemente entre aproximadamente 1% a aproximadamente 5% del compuesto de la Fórmula (I). Los transportadores adecuados para la administración tópica preferiblemente se quedan sobre la piel como una película continua, y son resistentes a la transpiración o a la inmersión en agua. Generalmente, el transportador es de naturaleza orgánica y es capaz de dispersarse o disolverse en el compuesto de la Fórmula (I). El transportador puede incluir emolientes, emulsificantes, agentes de espesado, solventes y similares farmacéuticamente aceptables.

VI. Métodos de Administración

Esta invención también describe métodos para tratar o prevenir desórdenes asociados con una cantidad excesiva o indeseada de la actividad de la metaloproteasa en un individuo humano o animal, administrando una cantidad segura y efectiva del compuesto de la Fórmula (I) al citado individuo. Como se emplea en la presente, un "desorden asociado con una cantidad excesiva o indeseada de la actividad de la metaloproteasa" significa cualquier desorden caracterizado por la degradación de las proteínas matrices. Los métodos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de los desórdenes descritos más arriba.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar en forma tópica o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier método para

introducir el compuesto de la Fórmula (I) a los tejidos del cuerpo, administrado, por ejemplo en forma intra-articular (especialmente en el tratamiento de la artritis reumatoidea), intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, sub-cutánea, sublingual, rectal y oral. Preferiblemente, los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se administran en forma oral.

La dosis específica del inhibidor que se deberá administrar, al igual que la duración del tratamiento, y si el tratamiento es tópico o sistémico, son interdependientes. La dosis y el régimen del tratamiento también dependerán de factores como el compuesto específico de la Fórmula (I) que se utiliza, la indicación del tratamiento, la capacidad del compuesto de la Fórmula (I) para alcanzar las concentraciones inhibitoras máximas en el lugar donde se debe inhibir la metaloproteasa, los atributos personales del individuo (como el peso), el cumplimiento del régimen del tratamiento y la presencia y severidad de cualquier efecto secundario del tratamiento.

Típicamente, para un adulto humano (que pese aproximadamente 70 kilogramos), diariamente recibe una administración sistémica de entre aproximadamente 5 mg a alrededor de 3000 mg, más preferiblemente de entre aproximadamente 5 mg a alrededor de 1000 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a alrededor de 100 mg del compuesto de la Fórmula (I). Se entiende que estos rangos de dosis son a modo de ejemplo únicamente, y la administración diaria se puede ajustar, dependiendo de los factores previamente enumerados.

Un método preferido para la administración de un tratamiento para la artritis reumatoidea es en forma oral o parenteral, por medio de una inyección intramuscular. Como se sabe y se practica en el arte, todas las formulaciones para una administración parenteral deben ser estériles. Para los mamíferos, especialmente los humanos (asumiendo un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos), se prefieren dosis individuales de aproximadamente 10 mg a alrededor de 1000 mg.

Un método oral es el preferido para una administración sistémica. Se prefieren dosis individuales de aproximadamente 10 mg a alrededor de 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a alrededor de 300 mg.

Se puede emplear la administración tópica para suministrar el compuesto de la Fórmula (I) en forma sistémica, o para aplicar un tratamiento a nivel local. Las cantidades del compuesto de la Fórmula (I) a ser administradas en forma tópica dependen de factores como la sensibilidad de la piel, el tipo y la localización del tejido que se va a tratar, la composición y el transportador (de existir) a ser administrada, el compuesto especial de la Fórmula (I) que se va a administrar, al igual que el desorden en particular que se va a tratar y el alcance deseado de los efectos sistémicos (a diferencia de los locales).

Los inhibidores de la invención se pueden dirigir hacia unos lugares específicos donde se acumula la metaloproteasa, empleando ligandos objetivo. Por ejemplo, para concentrar los inhibidores de la metaloproteasa contenidos en un tumor, el inhibidor se conjuga con un anticuerpo o con un fragmento del mismo el cual es inmunoreactivo, con un identificador de tumor que generalmente está comprendido en la preparación de las inmunotoxinas en general. El ligando

objetivo también puede ser un ligando adecuado para un receptor que se encuentre presente en el tumor. Se puede emplear cualquier ligando objetivo que reaccione específicamente con un identificador del tejido objetivo. Los métodos para acoplar el compuesto de la invención con el ligando objetivo son bien conocidos y similares a los descritos a continuación para acoplarlos a un transportador. Los conjugados se formulan y administran como se describió anteriormente.

Se prefiere la administración tópica para unas condiciones localizadas. Por ejemplo, para tratar una cornea ulcerada, una aplicación directa en el ojo afectado puede emplear formulaciones como gotas de ojos o aerosol. Para el tratamiento de la cornea, también se pueden formular los compuestos de la invención como geles, gotas o ungüentos, o se pueden incorporar a una pantalla de polímero hidrofílica o de colágeno. Igualmente, los materiales se pueden insertar como lentes de contacto o reservorios o como una formulación sub-conjuntival. Para tratar las inflamaciones de la piel, se aplica el compuesto a nivel local y tópica, en un gel, una pasta, salva o ungüento. Para tratar las afecciones orales, se puede aplicar el compuesto en forma de gel, pasta, enjuague bucal o implante. Así, la forma de tratamiento refleja la naturaleza de la condición y en el arte se encuentran disponibles las formulaciones adecuadas para cualquier ruta elegida.

Por supuesto, en todas las anteriores, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como mezclas, y las composiciones pueden incluir además unos medicamentos adicionales o excipientes, según lo apropiado para la indicación.

Algunos compuestos de la invención también inhiben las metaloproteasas bacterianas. Algunas metaloproteasas bacterianas pueden ser menos dependientes de la esteroquímica del inhibidor, aunque se encuentran diferencias substanciales entre los diastereómeros en su capacidad de bloquear las proteasas mamíferas. Por lo tanto, se puede emplear un patrón de actividad para distinguir entre las enzimas mamíferas y las bacterianas.

VII. Preparación y Uso de Anticuerpos

Las metaloproteasas que se activan en un lugar particularmente indeseado (por ejemplo, un órgano o ciertos tipos de células) se pueden atacar al conjugar los compuestos de la invención con un ligando objetivo específico para un marcador, en el mismo sitio que un anticuerpo o un fragmento de un anticuerpo o un receptor ligando. Los métodos de conjugación son conocidos en el arte.

La invención también está dirigida hacia ciertos otros procesos que aprovechan las propiedades únicas de estos compuestos. Así, en otro aspecto, la invención se dirige hacia los compuestos de la Fórmula (I) conjugados con soportes sólidos. Estos conjugados se pueden emplear como reagentes de afinidad para la purificación de la metaloproteasa deseada.

En otro aspecto, la invención se relaciona con los compuestos de la Fórmula (I) conjugados con la marcación. A medida que los compuestos de la invención se ligan por lo menos con una metaloproteasa, se puede emplear la

marcación para detectar la presencia de unos niveles relativamente altos de metaloproteasa en cultivos *in vivo* o *in vitro*.

Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden conjugar con transportadores que permiten la utilización de estos compuestos en los protocolos de inmunización para preparar anticuerpos especialmente inmunoreactivos con los compuestos de la invención. Los métodos típicos de conjugación son bien conocidos en el arte. Entonces, estos anticuerpos son útiles tanto en la terapia como en la supervisión de la dosis de los inhibidores.

Los compuestos de la invención también se pueden acoplar con los marcadores como marcadores cintigráficos, por ejemplo tecnecium 99 o I-131, empleando unos métodos de acople convencionales. Los compuestos marcados se administran a los individuos para determinar la ubicación de las cantidades excesivas de una o varias metaloproteasas *in vivo*. Así se aprovecha la capacidad de los inhibidores de aglomerarse en forma selectiva con las metaloproteasas para mapear la distribución de estas enzimas *in situ*. También se pueden emplear las técnicas en procedimientos histológicos y los compuestos marcados de la invención se pueden emplear en unos inmuno ensayos competitivos.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los compuestos, las composiciones y los usos de la presente invención.

VIII. Ejemplos — Preparación de Compuestos

Se analizan los compuestos utilizando ^1H y ^{13}C NMR, análisis elemental, espectro de masa y/o espectro infrarrojo, según el caso.

Típicamente, se destila Tetrahidrofurano (THF) a partir de sodio y benzofenona; se destila diisopropilamina de hidruro de calcio y se compran todos los demás solventes de acuerdo con el grado apropiado. Se efectúa una cromatografía sobre gel sílica (malla 70 — 230; Aldrich) o (malla 230 — 400; Merk) como sea apropiado. Se efectúa un análisis de una cromatografía de capa delgada (TLC) sobre unas placas de gel de sílica montadas sobre vidrio (malla 200 — 300; Baker) y se visualiza con UV o con ácido fosfomolibdico en etanol (EtOH).

Las siguientes abreviaturas se analizan en la presente:

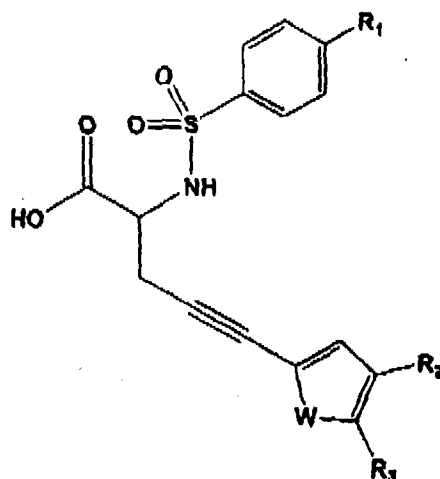
MeOH: metanol	Et ₃ N: trietilamina
EtOAc: etilacetato	Et ₂ N: dietileter
Ph: fenilo	boc: <i>t</i> -butiloxicarbonilo
DMF: N,N-dimetilformamida	acac: acetilo acetato
DME: dimetoxietano	dil: diluir
Conc: concentrado	cra: con respecto a
DCC: 1,3-Diciclohexilcarbodiimida	HOBT: 1-Hidroxibenzotriazola

Los grupos R empleados para ilustrar los ejemplos del compuesto no tienen correlación con los respectivos grupos R empleados para describir las diferentes mitades de la Fórmula (I). Es decir, por ejemplo, R¹, R² y R³ empleados para describir la Fórmula (I) en la sección del Sumario de la Invención y en la Sección

II de la Descripción Detallada no representan las mismas mitades que R₁, R₂ y R₃ de esta Sección VIII.

Ejemplos 1 — 24

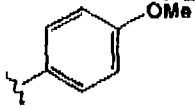
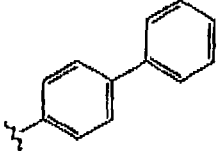
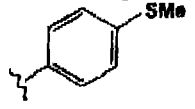
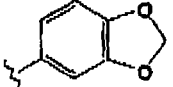
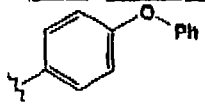
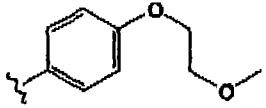
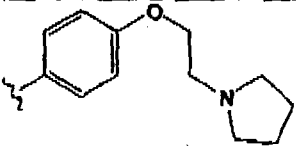
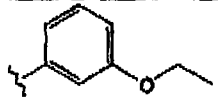
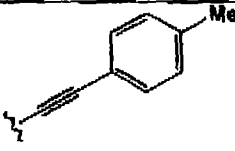
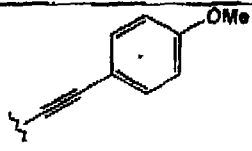
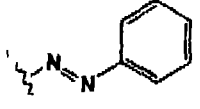
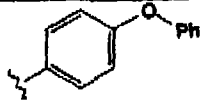
La siguiente fórmula química junto con la Tabla 1 muestran la estructura de los compuestos elaborados conforme a la descripción en los Ejemplos 1 — 24 descritos a continuación:

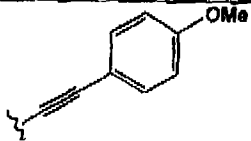
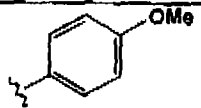
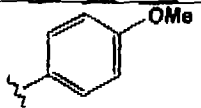
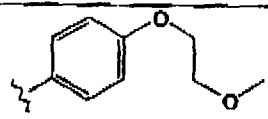
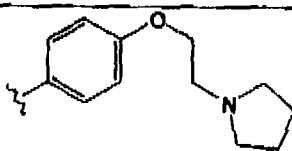
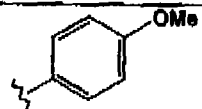
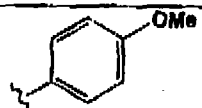


15

Table 1

Ejemplo	R ₁	W	R ₂	R ₃
1		-CH=CH-	-H	-H
2		-CH=CH-	-H	-H
3		-CH=CH-	-H	-H
4		-CH=CH-	-H	-N-Morfolina

5		-CH=CH-	-N- Morfolina	-H
6		-CH=CH-	-H	-H
7		-CH=CH-	-H	-H
8		-CH=CH-	-H	-H
9		-CH=CH-	-H	-H
10		-CH=CH-	-H	-H
11		-CH=CH-	-H	-H
12		-CH=CH-	-H	-H
13		-CH=CH-	-H	-H
14		-CH=CH-	-H	-H
15		-CH=CH-	-H	-H
16		-CH=N-	-H	-H

17		-CH=N-	-H	-H
18		-CH=N-	-H	-H
19		-O-	-H	-H
20		-O-	-H	-H
21		-O-	-H	-H
22		-S-	-H	-H
23		-NMe-	-H	-H
24		-CH=CH-	-H	-H

Ejemplo 1

Preparación de 2- {[4'-Fluoro-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. **Metilo** :2- {[4'-Fluoro-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noato. El primer Metilo 2-N-Boc-amina-5-fenilpent-4-y-noato **1c** (382 mg, 1.26 mmol, preparado como se describe en *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) se toma de 10 mL de MeOH y se tratan con 0.5 ml de SO₂Cl. Se revuelve la mezcla resultante durante 4 horas y luego se evapora hasta que seque. El sólido resultante se toma en 6 mL de CH₂Cl₂, en presencia de 0.5 mL de Et₃N y se trata con 2-4'-fluorobifenilsulfonilo cloruro (306 mg, 1.13 mmol.) y la mezcla resultante se revuelve a temperatura ambiente ("ta") durante 18 horas y luego se distribuye entre 1 N HCl y EtOAc. Luego se lava la capa orgánica con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora para producir un sólido de color amarillo pálido que se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos para producir un sólido blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 455.0(100, M+NH₄⁺), 437.7(20, M+H⁺)

b. El metilo estero **1a** (110 mg, 0.25 mmol) se trata con KOH (250 mg, 4.46 mmol) en 15 mL de MeOH:H₂O (10:1) y se revuelve durante 24 horas a temperatura ambiente. Se obtiene un precipitado blanco de la solución. El material se concentra y se distribuye entre 1N y HCl y EtOAc. Se lava la superficie orgánica con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora. El residuo sólido se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos (2:1) para producir el título del compuesto como cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 441.0(100, M+NH₄⁺), 424.0(85, M+H⁺)

Ejemplo 2

Preparación de 2-(4-Feniloxifenilsulfonilo)-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo : 2-(4-Feniloxifenilsulfonilo)-amina-5-fenilpent-4-y-noato. El primer t-butilo-carbamato **1c** (734 mg, 2.42 mmol) se convierte al título de la sulfonamida como se describe para el ejemplo **a1**. El residuo crudo se absorbe sobre la sílica y luego se decanta con una columna de expansión de sílica con Hexanos:EtOAc (2:1 a 1:2) para producir un jarabe claro que se solidifica cuando se reposa.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 466.9(80, M+NH₄⁺), 449.9(100, M+H⁺)

b. El metilo ester **2a** (308 mg, 0.71 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos (1:1) para producir el título del compuesto como cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 453.0(100, M+NH₄⁺), 435.9(75, M+H⁺)

Ejemplo 3

Preparación de 2- {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo :2- (4-iodofenilsulfonilo)-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noato. El primer t-butilo-carbamato **1c** (3.38 mg, 11.2 mmol) se convierte al título de la sulfonamida cuando se trata con 4-iodobenceno sulfonilo cloruro (4.05 g, 13.4 mmol) como se describe para el ejemplo **1a**. El residuo crudo se absorbe sobre sílica y luego se decanta con una columna de expansión de Hexanos:Et₂O (7:3 a 2:3) para producir 3.9 gr de una goma amarilla que se solidifica con reposo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 486.9(100, M+NH₄⁺), 469.8(25, M+H⁺)

b. Metilo 2- {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico. La sulfonida inicial **3a** (804 mg, 1.71 mmol) y 4-ácido-metoxifenilborónico (391 mg, 2.57 mmol) se toman en 15 mL de benceno, 2 mL de EtOH y 2 mL de agua y se trata con Pd(PPh₃)₄ y 100 mg de Na₂CO₃. La mezcla se lleva a un suave reflujo durante 18 horas y se distribuye entre EtOAc y 1N NHCl. Se lava la superficie orgánica con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se

filtra y evapora. El residuo se vuelve a cristalizar a partir de Hexanos:EtOAc (2:1) para producir un sólido casi blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 449.9(100, M+NH₄⁺), 466.9(75, M+H⁺)

c. El metilo ester **3b** (286 mg, 0.64 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar de EtOAc:Hexanos (1:1) para producir cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 453.0(100, M+NH₄⁺), 436.0(60, M+H⁺)

Ejemplo 4

Preparación de 2- {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noico

a. **Metilo : 2-N-boc-amina-5(4-morfolinofenilo)-pent-4-y-noato.** Se toma 4-iodoanilina (6.2 g, 28.4 mmol) en 50 mL de DMF en presencia de 8 mL de bromoetilo eter y 10 mL de Et₃N y se calienta a 60°C durante 24 horas. Luego se diluye la mezcla con EtOAc y se lava 3 veces con NaHCO₃ diluido, 1 vez con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Luego el residuo se vuelve a cristalizar de MeOH para obtener 4.21 g de 4-iodopernilmorfolina como un sólido color café claro.

El primer metilo 2-N-boc-amina-5-pent-4-y-noato (1.62 g, 7.14 mmol, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) y el 4-iodofenilmorfolina (2.06 g, 7.14 mmol) se toman de 16 mL de DMF en presencia de 1.6 mL de Et₃N, Pd(PPh₃)₄ (650 mg, 0.56 mmol), y CuI (240 mg, 1.26 mmol). Posteriormente se calienta la mezcla a 60°C durante 20 horas y luego se distribuye entre EtOAc y NaHCO₃ dil. La capa orgánica se lava 2 veces con agua, 1 vez con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para producir un residuo de color rojo intenso que se absorbe sobre sílica y se decanta sobre en una columna de expansión de sílica con hexanos:EtOAc (4:1 a 1:1) para producir un sólido amarillo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 389.1(100, M+H⁺)

b. **Metilo :2- (4-iodofenilsulfonilo)-amina-5-(4-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noato.** El primer t-butilcarbamat **4a** (1.23 mg, 3.17 mmol) se convierte al título de la sulfonamida cuando se trata con 4-iodobenceno sulfonilo cloruro (1.15 g, 3.80 mmol) como se describe para el ejemplo **1a**. El residuo crudo se absorbe sobre sílica y luego se decanta con una columna de expansión de Hexanos:EtOAc (3:1 a 1:2) para producir un sólido amarillo claro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 554.0 (100, M+H⁺)

c. **Metilo : {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noato.** La primera sulfonamida **4b** (420 mg, 0.76 mmol) se convierte al título del compuesto con 4-ácido metoxifenilborónico (172 mg, 1.14 mmol) como se describe para el compuesto **3b**. El sólido resultante se vuelve a cristalizar de EtOAc para producir un sólido amarillo claro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 535.0(100,M+H⁺)

d. El metilo ester **4c** (128 mg, 0.24 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar de EtOAc:MeOH (10:1) para producir cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 543.0(40,M+Na⁺), 521.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 5

Preparación de 2- {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-(3-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noico.

a. Metilo : 2-N-boc-amina-5(3-morfolinofenilo)-pent-4-y-noato: 3-Iodoanilina se convierte a 3-iodofenilmorfolina como se describe para el **4a**. Luego el residuo se absorbe sobre la sílica y se decanta en una columna de expansión de sílica con hexanos:EtOAc (1:1 a 0:1) para producir 3-iodofenilmorfolina como una goma amarilla.

El acetileno libre inicial **4e** (1.4 mg, 6.1 mmol) y el 4-iodofenilmorfolina (1.68 g., 5.81 mmol) se acoplan como se describe para el **4a**. El producto crudo se absorbe sobre sílica y se decanta sobre una expansión de sílica con hexanos:EtOAc (4:1) para producir una goma amarilla.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 389.1 (100, M + H⁺).

b. Metilo :2- (4-iodofenilsulfonilo)-amina-5-(3-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noato. El primer t-butilcarbamat **5a** (1.58 mg, 4.07 mmol) se convierte al título de la sulfonamida cuando se trata con 4-iodobenceno sulfonilo cloruro(1.11 g, 3.66 mmol) como se describe para el ejemplo **1a**. El residuo crudo se absorbe sobre sílica y luego se decanta con una columna de expansión de Hexanos:EtOAc (4:1 a 0:1) para producir un sólido amarillo claro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 554.8 (100, M+H⁺)

c. Metilo : {[4'-Metoxi-(1,1'bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-(3-morfolinofenilo)-pent-4-ácido y-noato. La primera sulfonamid **5b** (367 mg, 0.66 mmol) se convierte al título del compuesto con 4-ácido metoxifenilborónico (151 mg, 1.14 mmol) como se describe para el compuesto **3b**. El producto crudo se absorbe sobre sílica y luego se decanta con una columna de expansión de Hexanos:EtOAc (4:1 a 1:1) para producir un sólido espumoso naranja-amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 535.0(100,M+H⁺)

d. El metilo ester **5c** (250 mg, 0.47 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **4d**. El residuo sólido se decanta con una columna de gel de sílica corta con EtOAc:MeOH (1:0 a 4:1) para producir un sólido similar al café.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 521.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 6

Preparación de 2-{[(1,1'-4,1''-Trifenilo)-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo : 2-{[(1,1'-4,1''-Trifenilo)-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-y-noato. La primera sulfonamida **3a** (1.0 mg, 2.13 mmol) y ácido bifenilborónico (633 mg, 3.2 mmol) se acoplan como se describe para el compuesto **3b**. El residuo se vuelve a cristalizar de hexanos:EtOAc (1:10) para producir un sólido casi blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 513.2(30, M+NH₄⁺), 496.1(25, M+H⁺)

b. El metilo ester **6a** (497 mg, 1.0 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos (2:1) para producir un sólido color terracota.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 505.2(12, M+Na⁺), 499.0(40, M + NH₄⁺), 482.0 (100, M+H⁺)

Ejemplo 7

Preparación de 2-{[4-Metiltio-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo : 2-{[4-Metiltio-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-y-noato. La primera sulfonamida **3a** (1.0 mg, 2.13 mmol) y 4-ácido bifenilborónico (540 mg, 3.2 mmol) se acoplan como se describe para el compuesto **3b**. El residuo se vuelve a cristalizar de hexanos:EtOAc (1:5) para producir un sólido color naranja.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 483.0(20, M+NH₄⁺), 466.0(60, M+H⁺), 279 (100).

b. El metilo ester **7a** (665 mg, 1.4 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos (2:1) para producir un sólido color amarilloso.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 469.0(30, M+NH₄⁺), 452.0(60, M + N⁺), 279.0 (100).

Ejemplo 8

Preparación de 2-{[3'-4-Metilenodioxi-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo : 2-{[3'-4-Metilenodioxi (1,1'-bifenilo)p-4-yl]sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-y-noato. La primera sulfonamida **3a** (804 mg, 1.72 mmol) y 4-ácido metilenodioxfenilborónico (430 mg, 2.59 mmol) se acoplan para dar el título del compuesto como se describe para el compuesto **3b**. El producto crudo se absorbe

sobre sílica y se decanta con una columna de sílica con hexanos:EtOAc (2:1 a 1:3) para producir un sólido amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 481.0(100, M+NH₄⁺), 464.0(7, M+H)

b. El metilo ester **8a** (391 mg, 0.84 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo como se describe para el ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar a partir de EtOAc:Hexanos (2:1) para producir cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 466.9(70, M+NH₄⁺), 449.9(100, M + N⁺).

Ejemplo 9

Preparación de 2-[[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]sulfonilo]-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

Ver: D.M. Vleeschauwer y J. Y. Gauthier, *Synlent*, **1997**, 375

a. Ácido borónico 4-feniloxifenilo: Se suspenden virutas de Mg (820 mg, 34.2 mmol) en THF (60 mL) en un matraz de tres cuellos con un embudo de adición y un condensador. Se agrega un cristal de yodo a la suspensión. Se agrega feniloxi fenilo bromida (5 mL, 28.5 mmol) en THF (15 mL) por medio del embudo de adición a la suspensión Mg/I₂ en forma de goteo, manteniendo un suave reflujo del solvente. Después de completar la adición, se lleva la mezcla a reflujo durante las siguientes tres horas. Después de dejar que la mezcla se enfríe a la temperatura ambiente, se agrega borato de trietilo (5.8 mL, 34.20 mmol) en THF (15 mL) en forma de gotas por medio del embudo de adición. A la mezcla se agrega 10% de cloruro de amonio (50 mL), se separan las capas y se extrae la capa acuosa con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄, los solventes se filtran y retiran por medio de la evaporación por rotación. El producto sólido crudo se vuelve a cristalizar a partir de mezclas de EtOAc/hexanos para generar un producto de ácido bórico casi blanco, que se almacena refrigerado.

b. Metilo-[4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]-sulfida: Bromotianisole (500 mg, 2.39 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0.12 mmol) se mezclan en benceno libre de gas (20 mL). 2 M Na₂CO₃ (3 mL, 6.0 mmol) se agrega a la mezcla seguido por ácido bórico (563 mg, 2.63 mmol). La mezcla bifásica se refluja durante la noche. Se agrega agua (10 mL) a la reacción mezclada cuando está fría. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 10 mL). Se secan los extractos combinados orgánicos sobre MgSO₄. La filtración de la mezcla, seguida del retiro del solvente por medio de una evaporación por rotación genera un producto sólido crudo que se filtra por un tapón de sílica empleando EtOAc como solvente. Se evapora el filtrado y el residuo sólido se vuelve a cristalizar empleando metanol para obtener el compuesto del título.

c. Metilo-[4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]-sulfoxida: El sulfido (460 mg, 1.58 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (50 mL). La solución se enfría a 0°C, y se agrega mCPBA (388 mg, 1.58 mmol) en 4 porciones durante 10 minutos. La reacción mezclada se apaga con 10% Na₂S₂O₃ (10 mL). Se separan las capas y la capa orgánica se lava con satd NaHCO₃ (5 mL). Se seca la capa orgánica lavada sobre MgSO₄ filtrado y concentrado por medio de una evaporación por rotación.

para generar un sulfóxido crudo que se lleva directamente al siguiente paso sin efectuar una purificación adicional.

d. Acetoximetilo-[4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]-sulfida: El sulfóxido crudo anterior se mezcla con NaOAc (750 mg, o más) en Ac₂O (5 mL). La suspensión se calienta a 140°C durante 3 horas. Se retira el solvente por medio de una evaporación por rotación y se disuelve el residuo en EtOAc (10 mL). La solución se lava con satd NaHCO₃, se separan las capas y la capa orgánica se seca con MgSO₄. La filtración del solvente seguida de la concentración por rotación genera el sulfido a-acetoxi que se lleva como un crudo al siguiente paso.

e. Acetoximetilo-[4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]-sulfona: El sulfido crudo **9d** se disuelve en 1:2 MeOH/CH₂Cl₂ (12 mL) y se enfría a 0°C. Se agrega una porción de MMPP (1.08 g, 1.74 mmol). Se mezcla la reacción a 0°C durante 30 minutos. Se agrega agua (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) a la mezcla de la reacción y se separan las capas. La capa orgánica se lava con solución satd NaHCO₃ y luego se seca con MgSO₄. La filtración seguida del retiro del solvente por medio de la evaporación por rotación genera un sólido que se purifica por medio de una nueva cristalización de EtOAc/hexanos para producir un sólido blanco.

f. [4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonato: La sulfona (400 mg, 1.09 mmol) se disuelve en 1:2 MeOH/THF (9 mL). La solución se enfría a 0°C y se agrega 1 M NaOH (1.1 mL, 1.1 mmol) en forma de gotas. Los solventes se retiran por medio de una evaporación por rotación y se retira el agua residual por medio de una azeotropía con benceno. El sólido se lleva como un crudo al siguiente paso.

g. [4'-feniloxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-cloruro de sulfonilo: El sulfinato crudo anterior se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C. Se agrega 1 M cloruro de sulfurilo (1.1 mL, 1.1 mmol). Una vez se completa la adición, la mezcla de la reacción se revuelve a 0°C durante otros 30 minutos. Se agrega agua (5 mL) a la mezcla de la reacción. Se separan las capas, la capa orgánica se seca con MgSO₄ y finalmente se filtra. El retiro del solvente orgánico por medio de una evaporación por rotación genera el cloruro de sulfurilo crudo que se purifica con una cromatografía sobre gel de sílica (3:1 hexanos/EtOAc) para producir el cloruro de sulfonilo puro.

h. El cloruro de sulfonilo **9g** se acopla con el metilo ester **1c** como se describe para el compuesto **1a**. Luego se saponifica este material y se purifica como se describe para el ejemplo **1**.

Ejemplo 10

Preparación de 2-{[4'-(2-Metoxietoxilo)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. [4'-(2-Metoxietoxilo)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-cloruro de sulfonilo: 1-Bromo-4-(2-Metoxietoxilo)-benceno se convierte al título de cloruro de sulfonilo dependiendo de la secuencia de los procedimientos enumerados para los compuestos **9 a-g**.

b. El cloruro de sulfonilo **10e** se acopla con el metilo ester **1c** como se describe para el compuesto **1a**. Luego este material se saponifica y se purifica como se describe en el ejemplo **1**.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 497.0 (50, M+ NH₄⁻), 479.9 (50, M+H⁺)

Ejemplo 11

Preparación de 2-{[4'-(2-N-pirrolidino-etoxilo)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. [4'-(2-N-pirrolidino-etoxilo)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-cloruro de sulfonilo: 1-Bromo-4-(2-N-pirrolidino-etoxilo)-benceno se convierte al título de cloruro de sulfonilo dependiendo de la secuencia de los procedimientos enumerados para los compuestos **9 a-g**.

b. El cloruro de sulfonilo **11e** se acopla con el metilo ester **1c** como se describe para el compuesto **1a**. Luego este material se saponifica y se purifica como se describe en el ejemplo **1**.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 519.19 (50, M+H⁺).

Ejemplo 12

Preparación de 2-{[3'-Etoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo 2-{[3'-Etoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amina-5-fenilpent-y-noato: La sulfonamida inicial **3a** (1.0 mg, 2.13 mmol) y ácido 3-etoxifenilborónico (532 mg, 3.2 mmol) se acoplan como se describe en el compuesto **3b**. El residuo se absorbe sobre sílica y se decanta por medio de una columna de expansión de sílica con hexanos:EtOAc (9:1 a 4:1) para producir una goma naranja-amarilla.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 498.0 (25), 466.0 (100 M - H⁺).

b. El metilo ester **12a** (526 mg, 1.1 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo del ejemplo **1b**. El residuo sólido se absorbe sobre sílica y se decanta por medio de una columna de expansión de sílica con EtOAc:MeOH (1:0 a 4:1) para generar un sólido amarillo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 467.0 (30, M+ NH₄⁻), 449.9 (35, M + H⁺) 279.0 (100)

Ejemplo 13

Preparación de 2-[4-(4-Metilfenilo)-acetilenilbenceno-sulfonilo]-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo 2-[4-(4-Metilfenilo)-acetilenilbenceno-sulfonilo]-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noato: La yodo sulfonamida inicial **3a** (0.7 g, 1.49 mmol) y 4-etinitolueno (0.21 g, 1.79 mmol) se toman en 10 mL de DMF en presencia de 0.42 mL de Et₃N, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.1 mg, 0.037 mmol) y CuI (15 mg, 0.074 mmol). Luego se calienta la mezcla a 50°C durante 18 horas y posteriormente se distribuye entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lava con 1N HCl, NaHCO₃

acuoso y agua salada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora para formar un residuo rojo que se absorbe sobre sílica y se decanta por medio de una columna de expansión de sílica con hexanos:EtOAc (4:1) para formar un sólido amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 475.1 (10, $\text{M}^+ \text{NH}_4^+$), 458.1 (100, $\text{M}^+ \text{H}^+$)

b. El metilo ester **13a** (330 mg, 0.72 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo del ejemplo **1b**. El residuo sólido se tritura de EtOAc:hexano para producir unos cristales blancos.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 444.1 (100, $\text{M}^+ \text{H}^+$)

Ejemplo 14

Preparación de 2-[4-(4-Metoxilfenilo)-acetilenilbenceno-sulfonilo]-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noico

a. Metilo 2-[4-(4-Metoxilfenilo)-acetilenilbenceno-sulfonilo]-amina-5-fenilpent-4-ácido y-noato: La yodo sulfonamida inicial **3a** (0.54 g, 1.15 mmol) y 4-metoxifenilacetileno (0.2 g, 1.49 mmol) se toman en 10 mL de DMF en presencia de 0.32 mL de Et_3N , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (40.4 mg, 0.058 mmol) y CuI (24 mg, 0.128 mmol). Luego se calienta la mezcla a 55°C durante 18 horas y posteriormente se distribuye entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lava con 1N HCl, NaHCO_3 acuoso y agua salada, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora para formar un residuo que se absorbe sobre sílica y se decanta por medio de una columna de expansión de sílica con hexanos:EtOAc (4:1 a 2:1) para formar el producto deseado.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 474.1 (100, $\text{M}^+ \text{H}^+$)

b. El metilo ester **14a** (260 mg, 0.55 mmol) se hidroliza a su ácido carboxílico relativo del ejemplo **1b**. El residuo sólido se vuelve a cristalizar de EtOAc:hexano para generar el producto deseado.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 477.1 (66, $\text{M}^+ \text{NH}_4^+$), 460.1 (100, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Ejemplo 15

2-(4-Fenilazobencenosulfonilo)-amino-5-ácido-fenilpenti-noico

a. Metilo 2-(4-Fenilazobencenosulfonilo)-amino-5-fenilpentinoato: El carbamato t-butilo inicial **1c** (500 mg, 2.09 mmol) se convierte al título de la sulfonamida cuando se trata con cloruro de sulfonilo 4-fenilazobenceno (700 mg, 2.5 mmol) como se describe en el ejemplo **1a**. El residuo crudo se absorbe sobre la sílica y luego se decanta por medio de una columna de expansión de sílica con Hexanos:Et₂O (7:3 a 2:3) para generar una goma amarilla que se solidifica cuando se reposa.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 465.3 (16, $\text{M}^+ \text{Na}$), 448.3 (100, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

b. El metilo ester **15a** (046 mg, 1.04 mmol) se trata con LiOH (132 mg, 3.1 mmol) en 10 mL de THF:H₂O (1:1) y se revuelve durante 17 horas a temperatura ambiente. Se acidifica la solución a pH 2-3 con 1N HCl, luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua salada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y evapora. El residuo sólido se vuelve a cristalizar de EtOAc:hexano (1:2) para producir el título del compuesto en forma de sólido naranja.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 451.3 (21, M⁺ NH₄⁺), 434.2 (100, M+H⁺).

Ejemplo 16

Preparación de 2-[[4'-Feniloxilo(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-y-noato (preparado como se describe en *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 9.

Ejemplo 17

Preparación de 2-[4-(4-Metoxifenilo)-acetilenilbenceno-sulfonilo]-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-y-noato **16a** se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 14.

Ejemplo 18

Preparación de 2-[[4'-Metoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(pirridina-3-yl)-pent-4-y-noato **16a** se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 19

Preparación de 2-[[4'-Metoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-y-noato **19a** (preparado como se describe en *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 20

Preparación de 2-[[4'-Metoxietoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-y-noato **19a** se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 10.

Ejemplo 21

Preparación de 2-[[4'-(2-N-pirrolidino-etoxilo)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(furan-2-yl)-pent-4-y-noato **19a** se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 11.

Ejemplo 22

Preparación de 2-[[4'-Metoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(tiofen-2-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(tiofen-2-yl)-pent-4-y-noato **22a** (preparado como se describe en *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 23

Preparación de 2-[[4'-Metoxilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amina-5-(N-metilopirrol-2-yl)-pent-4-ácido y-noico

El primer Metilo 2—*N*-*boc*-amina-5-(N-metilopirrol-2-yl)-pent-4-y-noato **19a** (preparado como se describe en *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3669) se convierte en el compuesto del título como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 24

Preparación de ácido 2-(--n- Butoxibenceno)- Sulfonilamina-5-fenilpent-4-ynoic

El *tert*-butil-carbamato inicial 1c se desprotege y se une al cloruro de butoxibencenosulfonilo como se describe para el compuesto 1a y luego se convierte a ácido hidroxámico como se describe para el compuesto 1b.

Ejemplos 25 - 30

La siguiente fórmula química y la tabla 2 muestran la estructura de los compuestos hechos de acuerdo a la descripción en los ejemplos 25 - 30 descritos aquí abajo.

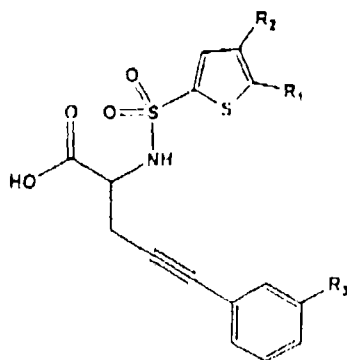
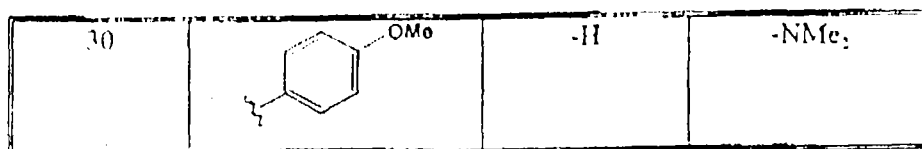


Table 2

Example	R ₁	R ₂	R ₃
25		-H	-H
26		-H	-H
27	-H		-H
28		-H	-H
29		-H	-N-morpholine



Ejemplo 25

Preparación de ácido 2-[[5-(-4-Metoxifenil)-tiofeno-2-y1]-sulfonil]-amino-5-fenilopent-4-ynoico:

a. Metilo 2-[(5-bromotiofeno-2-y1)-sulfonil]-amino-5-fenilopent-4-ynoato: El t-butil-carbamato 1c inicial (3.38 gr., 11.2 mmol) se convierte en título sulfamida después del tratamiento con cloruro de 5-bromotiofeno-2-yl (4.05 g., 13.4 mmol) como se describe en el ejemplo 1a. El residuo crudo se absorbe en sílice y luego se extrae a través de una columna de sílice revestida con hexanos: Et₂O (7:3 a 2:3) para dar 3.9 de goma amarilla la cual se solidifica en reposo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 447.1 (100, M⁺ + Na⁺), 430.1 (45, M + H⁺), 428.1 (42, M + H⁺).

b. Metil 2-[[5-(4-Metoxifenil)-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilopent-4-ynoato: La sulfonamida 25a inicial (430 mg, 1.0 mmol) y el ácido 4-metoxifenilborónico (230 mg, 1.5 mmol) se toma en 15 ml de benceno, 0.5 ml de EtOH y 1 ml de agua y se trata con Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) y Na₂CO₃ (0.21g, 2 mmol). La mezcla se trae a un reflujo suave durante 18 horas y luego se distribuye entre EtOAc y 1N HCl. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca en MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se recrystaliza a partir de hexanos: EtOAc (7:3) para dar 270 mg de un sólido blancuzco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 473 (100, M + NH₄⁺), 456 (75, M + H⁺).

c. El éster metílico 25b (237 mg, 0.5 mmol) se hidroliza a ácido carboxílico como se describe para el ejemplo 1b. El residuo sólido se recrystaliza a partir de EtOAc: hexano para dar 130 mg del producto deseado.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 459 (100, M + NH₄⁺), 442 (94, M + H⁺).

Ejemplo 26

Preparación de ácido 2-[[5-(4-metoxifenilacetilenilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ynoico

a. Metilo 2-[[5-(4-metoxifenilacetilenilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ynoato: El bromo tiofeno sulfonamida inicial 25^a (0.47 g, 1.1 mmol) y 4-metoxifenilacetileno (0.19 g, 1.42 mmol) se toman en 10 ml de DMF en la presencia de 0.31 ml de Et₃N₄ Pd(PPh₃)₂CL₂ (38.6 mg, 0.055 mmol), y CuI (21 mg, 0.11 mmol). Luego la mezcla se calienta a 55^o C durante 18 horas y luego se distribuye entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lava con 1N HCl₄ acuoso NaHCO₃ y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar un residuo rojo el cual es absorbido en sílice y extraído a través de una columna de sílice revestida, con hexanos: EtOAc (4:1) para dar 0.21 g. de un sólido amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 497.1 (28, M + NH₄⁺), 480.3 (100, M + H⁺).

Ejemplo 27

Preparación de ácido 2-[[4-bencenosulfonil]-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilopent-4-ynoico

a. Metil 2-[[4-bencenosulfonilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo-amino-5-fenilopent-4-ynoato: El t-butil-carbamato 1c inicial (0.276 mg, 1.16 mmol) se convierte en título sulfonamida después del tratamiento con cloruro de 2-[[4-bencenosulfonilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo} (340 mg, 1.05 mmol) como se describe en el ejemplo 1 a.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 507 (46, M + NH₄⁺), 490 (100, M + H⁺).

b. El éster metílico 27a (0.15 g, 0.30 mmol) se trata con NaOH (61 mg, 1.5 mmol) en 3 ml de metanol y 5 ml de agua, y se revuelve durante 17 horas a temperatura ambiente. La solución se solidifica a pH 2-3 con 1N HCl, luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo sólido se recrystaliza a partir de Hexanos / EtOAc (1:4) para dar el producto deseado.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 493 (100, M + NH₄⁺), 476 (12, M + H⁺).

Ejemplo 28**Preparación de ácido 2-[[[5-bencenosulfonil)-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilopent-4-ynoico**

a. Metil 2-[[[5-bencenosulfonil)-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilopentionato: El t-butilo-carbamato 1 c inicial (0.42 g, 1.75 mmol) se convierte a título sulfonamida después del tratamiento con cloruro de 2-[[[5-bencenosulfonil)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo (620 mg, 1.93 mmol) como se describe en el ejemplo 1 a.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 507 (75, M + NH₄⁺), 490 (100, M + H⁺).

b. El éster metílico 28a (0.185 g, 0.39 mmol) se convierte a título ácido como se describe para el compuesto 27b.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 493 (86, M + NH₄⁺), 476 (100, M + H⁺).

Ejemplo 29**Preparación de ácido 2-[[[5-(4-metoxifenil)-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amina-5-(3-N-morfolino)-fenilopent-4-ynoico**

El éster metílico 5a se convierte en el título compuesto como se describe en el ejemplo 25.

Ejemplo 30**Preparación de ácido 2-[[[5-(4-Metoxifenil)-tiofeno-2-yl]-sulfonil]-amina-5-(3-N,N-dimetiloamino)-fenilopent-4-ynoico**

El análogo dimetiloamina del éster metílico 5a se prepara como se describe para el compuesto 5a y luego se convierte al título compuesto como se describe para el ejemplo 25.

Ejemplos 31 - 58

La siguiente fórmula química y la Tabla 3 muestran la estructura de los compuestos hechos de acuerdo a la descripción en los ejemplos 31 - 58 descritos abajo.

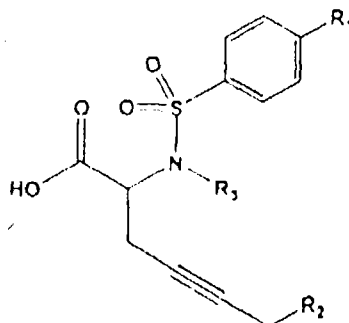
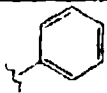
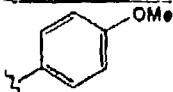
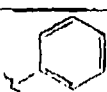
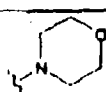
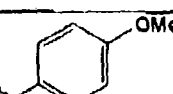
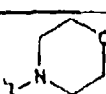
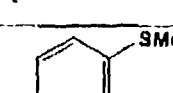
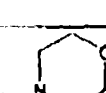
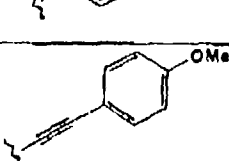
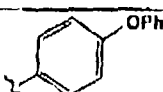
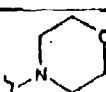
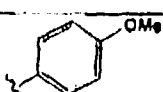
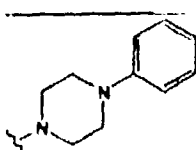
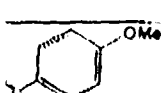
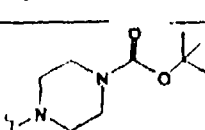
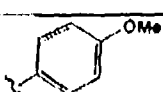
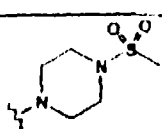
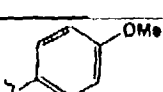
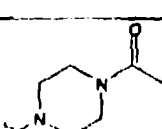
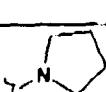
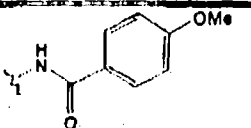
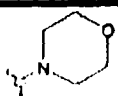
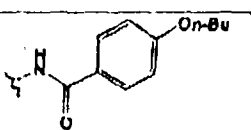
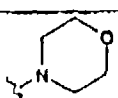
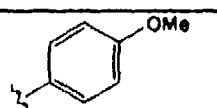
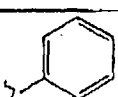
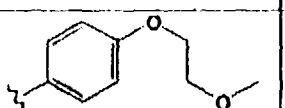
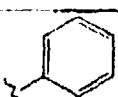
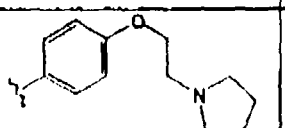
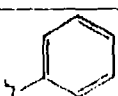
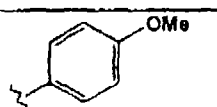
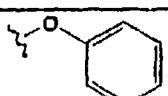
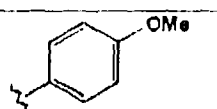
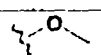
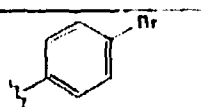
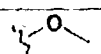
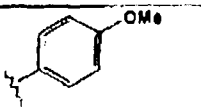
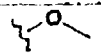
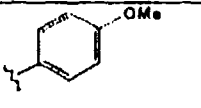
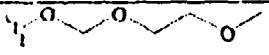
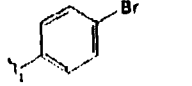
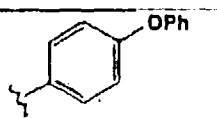
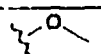
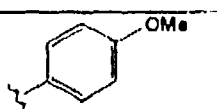
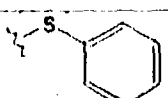
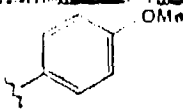
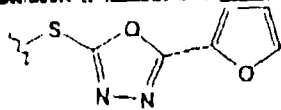
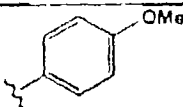
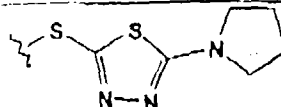


Table 3

Example	R ₁	R ₂	R ₃
31			-H
32			-H
33			-H
34			-H
35			-H
36			-H
37			-H
38			-H
39			-H
40			-H
41			-H
42			-H
43			-H

44			-H
45			-H
46			-H
47			-H
48			-H
49			-H
50			-H
51			-H
52			-Me
53			H
54			-H
55			-H
56			-H

57			-II
58			-II

Ejemplo 31

Preparación de ácido 2-[(1,1-Bifenil-4-yl)-sulfonil-amino-6-pirrolidino]hex-4-ynoico

a. Metil *tert*-butoxicarboniloamino-6-pirrolidino]hex-4-ynoato: Pirrolidina (936 ml, 11.2 mmol) se toma en 6 ml de dioxano y tratado con paraformaldehído (337 mg, 11.2 mmol wrt. Monómero) y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. El acetileno libre 4e (1.7 g, 7.49 mmol) se disuelve separadamente en dioxano y se agrega a la solución previa, tratada con $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (392 mg, 1.5 mmol), a 90°C por 3 horas, y distribuido entre EtOAc y Na_2CO_3 . La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo crudo luego se absorbe en sílice y se extrae a través de una columna de sílice revestida con EtOAc:MeOH (1:0 a 5:1), para dar un jarabe amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 311.1 (100, $\text{M} + \text{H}^+$), 255.0 (65), 211.0 (10).

b. Metil 2-(4-yodofenilsulfonil)-amino-6-pirrolidino]hex-4-ynoato: El t-Butil-carbamato 31a inicial (1.04 g, 3.35 mmol) se toma en 15 ml de NaOH y se trata con 2 ml de SOCl_2 . La mezcla resultante se agita por 30 minutos y se evapora hasta secar. Luego el residuo se toma en CH_2Cl_2 y 3 ml de Et_3N y se trata con cloruro de pipsilo (1.32 g, 4.36 mmol) y la mezcla se agita durante 18 horas, luego se distribuye entre CHCl_3 y Na_2CO_3 . La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 se filtra y se evapora y el producto crudo se absorbe en sílice y se extrae a través de una columna de sílice revestido con EtOAc:MeOH (1:0 a 2:1) para dar el título compuesto 31b como también amina libre insulfonilada 31c.

31b: **ESI MS:** m/z (intensidad rel) 476.9 (100, $\text{M} + \text{H}^+$), 211.1 (65), (20)

31c: **ESI MS:** m/z (intensidad rel) 211.1 (100, $\text{M} + \text{H}^+$), 255.0 (65), 102.1.0 (100).

d. Metil 2-[(1,1'-Bifenilo-4-yl)-sulfonil-amino-6-pirrolidino-4-ynoato]: La amina libre 31c (132 mg, 0.628 mmol) y el cloruro de bifenilsulfonilo (190 mg, 0.754 mmol) se toma en 3 ml de CHCl_3 en presencia de 0.5 ml de Et_2N y se agita por 18 horas. Luego se distribuye entre CHCl_3 y CHCl_2 dil.. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se absorbe en sílice y se extrae a través de una columna de sílice revestido con $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (1:0 a 5:1) para dar un jarabe amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 457.0 (7, $\text{M} + \text{H}^+$).

e. El éster metílico 31d (105 mg, 0.25 mmol) se toma en 10 ml de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (10:1) y se trata con KOH (115 mg, 2.05 mmol). La mezcla resultante se agita por 18 horas, se evapora hasta secar y se distribuye entre NaH_2PO_4 sat. y $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (15:1). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces en forma similar. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan. El residuo crudo anaranjado pálido se recrystaliza a partir de $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ (4:1) para dar un sólido blancuzco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 443.0 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 32

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonil-amino-6-pirrolidino-4-ynoico

a. Metil 2-[[4'-Metoxi(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo-amino-6-pirrolidino-4-ynoato: La sulfonamida inicial 31b (403 mg, 0.847 mmol) y el ácido 4-metoxifenilborónico (193 mg, 1.27 mmol) se toman en 10 ml de benceno, 1.5 ml de EtOH y 1.5 ml de agua en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol) y 200 mg de Na_2CO_3 , y se trae a reflujo por 18 horas. Luego la mezcla se distribuye entre EtOAc y Na_2CO_3 dil. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El producto crudo se absorbe en sílice y se extrae a través de sílice revestida con $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (1:0 a 4:1) para dar una brea anaranjado pálida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 457.0 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

b. El éster metílico 32 a (201 mg, 0.44 mmol) se saponifica como se describe para el compuesto 31c. El residuo crudo anaranjado pálido se recrystaliza a partir de $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ (4:1) para dar un sólido anaranjado pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 443 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 33

Preparación de ácido 2-[(1,1'-bifenilo)-4-yl-sulfonilo]-amino-6-morfolinohe-4-ynoico

a. Metil 2-N-tert-butoxicarbonilamina-6-morfolinohe-4-ynoato: Morfolina (3.23 ml, 37.1 mmol) se une con paraformaldehído 1.12 mg, 37.1 mmol monómero wrt.) y acetileno libre 4e (5.62 g, 24.8 mmol) como se describe para el compuesto 31a para dar el título compuesto como un jarabe amarillo pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 327.1 (85, M + H⁺), 227.1 (100).

b. Metil 2-[(1,1'-bifenil)-4-yl-sulfonil]-amino-6-morfolinohe-4-ynoato: El t-butil-carbamato 33 a (614 mg, 1.39 mmol) se desprotege y se une con cloruro de bifenilsulfonil (702 mg, 2.78 mmol) como se describe para el compuesto 31b para dar el título compuesto como una brea amarillo pálida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 476.9 (100, M + H⁺), 211.1 (20).

c. El éster metílico 33b (252 mg, 0.57 mmol) se hidroliza como se describe para el compuesto 31e, para dar el título compuesto.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 429.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 34

Preparación de ácido 2-[[4-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-morfolinohe-4-ynoico

a. Metil 2-(4'-yodofenilsulfanil)-amino-6-morfolinohe-4-ynoato: El t-butil-carbamato inicial 31 a (6.10 g, 18.7 mmol) se desprotege y se une con cloruro de pipsilo (5.11 g, 16.84 mmol) como se describe para el compuesto 31b para dar el título compuesto como una brea amarilla pálida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 492.9 (100, M + H⁺).

b. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-sulfonil]-amino-6-morfolinohe-4-ynoato: La sulfonamida inicial 34 a (500 mg, 1.02 mmol) se une al ácido 4-metoxifenilborónico (233 mg, 1.53 mmol) como se describe para el compuesto 32a para dar el título compuesto, como un sólido carmelita claro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 473.0 (100, M + H⁺).

c. El éster metílico 34b (36 mg, 0.076 mmol) se hidroliza como se describe para el compuesto 31e para dar el título compuesto como un sólido amarillo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 459.1 (100, M + H⁺).

Ejemplo 35

Preparación de ácido 2-[[4⁹-metiltio-(1,1-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-morfolinohehex-4-ynoico.

a. Metil; 2-[[4'-Metiltio-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-morfolinohehex-4-ynoato: La sulfonamida inicial 34a (500 mg, 1.02 mmol) se une al ácido 4-metiltiofenilborónico (257 mg, 1.53 mmol) como se describe para el compuesto 32a para dar el título compuesto como un sólido anaranjado claro.

ESI MS:m/z (intensidad rel) 489.0 (100, M + H⁺).

b. El éster metílico 35a (40 mg, 0.081 mmol) se hidroliza como se describe para el compuesto 31e para dar 16 mg del título compuesto como un sólido amarillo.

ESI MS:m/z (intensidad rel) 475.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 36

Preparación de ácido 2-[4-(4-metoxifenil)-acetilbencenosulfonil]-amino-6-morfolinohehex-4-ynoico

a. Metil 2-[4-(4-metoxifenil)-acetilbencenosulfonil]-amino-6-morfolinohehex-4-ynoato: La sulfonamida inicial 31b (1.00 g, 2.03 mmol) y 4-metoxifenilacetileno (350 mg, 2.64 mmol) se toman en 20 ml de DMF, en presencia de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72 mg, 0.102 mmol), CuI (40 mg, 0.20 mmol) Et₃N (0.565 ml, 4.06 mmol) y agitado a 55^o C por 16 horas. Luego la mezcla se diluye en EtOAc y se lava 3 veces con Na₂CO₃, una vez con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto crudo se absorbe en sílice y se extrae a través de sílice revestida con Hexanos: EtOAc (1:1 a 1:0) para dar una brea anaranjada pálida.

ESI MS:m/z (intensidad rel) 497.4 (100, M + H⁺).

b. El éster metílico 36a (920 mg, 1.85 mmol) se hidroliza como se describe en el compuesto 30e, para dar el título compuesto sólido.

ESI MS:m/z (intensidad rel) 521.0 (100, M + K⁺).

Ejemplo 37

Preparación de ácido 2-[[4'-feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-amino-6-morfolinohex-4-ynoico

El cloruro de sulfonilo 9g se mezcla con el t-butil-carbamato 33a como se describe para el compuesto 31b y la sulfonamida resultante se hidroliza como se describe para el compuesto 31e, para dar el título compuesto.

Ejemplo 38

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-amino-6-(4N-fenilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico

a. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil-amino-pent-4-ynoato: (+)-Propargil gliceno (2.15 g, 18.9 mmol) se toman en 50 ml de MeOH y se trata con 3 ml de SOCl_2 . La mezcla resultante se agita por 16 horas a temperatura ambiente y se evapora hasta secar. El residuo resultante se diluye en 40 ml de CHCl_3 , 20 ml de DMF y 25 ml de NEt_3 , se trata con cloruro de 4-metoxibifenilsulfanil y se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Luego se distribuye entre de NaHCO_3 5% y hexanos:EtOAc (1:3). La capa orgánica se lava dos veces con NaHCO_3 5%, una vez con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar un sólido carmelito-amarillento el cual se recrystaliza a partir de i-PrOH:Hex, para dar un sólido color canela.

b. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil-amino-6-(4N-fenilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoato: N-Fenil-1,4-piperacina (478 mg, 2.95 mmol) se mezcla con paraformaldehído (96 mg, 3.21 mmol monómero wrt.) y acetileno libre 38e (1.0 g, 2.68 mmol) como se describe para el compuesto 31a para dar el título compuesto como un sólido blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 548.2 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

c. ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil-amino-6-(4N-fenilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico: El éster metílico 38a se hidroliza para dar el título ácido como se describe para el compuesto 31e.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 556.1 (25, $\text{M} + \text{Na}^+$), 534.1 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 39

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-tert-butilcarbonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico

a. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sufonil]-amino-6-(4N-tert-butilcarbonil piperacina-1N-yl)-hex-4-ynoato: N-tert-butoxicarbonil-1,4-piperacina (8.14 g, 4.37 mmol) se mezcla con paraformaldehído (143 mg, 4.7 mmol monómero wrt.) y acetileno libre 38e (1.48 g, 3.97 mmol) como se describe para el compuesto 31a para dar el título compuesto como un jarabe amarillo pálido el cual se solidifica en reposo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 558.2 (25, M + H⁺).

b. ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-tert-butoxi-carbonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico: El éster metílico 39a se hidroliza para dar el título ácido, como se describe para el compuesto 31e

ESI MS: m/z (intensidad rel) 558.2 (25, M + H⁺).

Ejemplo 40

Preparación de ácido 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-metanosulfonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico

a. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-metanosulfonilpiperacina-iN-yl)-hex-4-ynoato: La piperacina protegida 31a (213 mg, 0.37 mmol) se toma en 25 ml de CH₂Cl₂ y se trata con 4 ml de ácido trifluoracético a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita por 3 horas y luego se evapora hasta secar y se tritura con CCl₄. El residuo se disuelve en 25 ml de CCl₂Cl₃ y se trata con 3 ml de Net₃ y luego cloruro de metanosulfonil (0.032 ml, 0.41 mmol). La mezcla resultante se agita durante 3 horas y luego se distribuye entre NaHCO₃ al 5% y EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar un sólido blancuzco el cual se purifica a través de cromatografía con EtOAc para dar un sólido blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 550.0 (25, M + H⁺).

- b. ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-tert-butoxi-carbonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico: El éster metílico 40a se hidroliza para dar el título ácido, como se describe para el compuesto 31e.
ESI MS: m/z (intensidad rel) 536.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 41

Preparación de ácido 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-metanosulfonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-metanosulfonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoato: La piperacina protegida 31a (210 mg, 0.37 mmol) se desprotege y se convierte en un acetato derivativo después de tratamiento con anhídrido acético, como se describe para el compuesto 40a.
ESI MS: m/z (intensidad rel) 514.1 (85, M + H⁺).
- b. Acido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(4N-tert-butoxi-carbonilpiperacina-1N-yl)-hex-4-ynoico: El éster metílico 40a se hidroliza para dar el título ácido, como se describe para el compuesto 31e.
ESI MS: m/z (intensidad rel) 500.1 (85, M + H⁺).

Ejemplo 42

Preparación de ácido 2-[[4'-feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-pirrolidinohex-4-ynoico

- a. El cloruro sulfonil 9g se mezcla con t-butil-carbamato 31a como se describe para el compuesto 31b y la sulfonamida resultante se hidroliza como se describe para el compuesto 31e, para dar el título compuesto.

Ejemplo 43

Preparación de ácido 2-[[4'-feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(N,N-dimetilamina)-hex-4-ynoico

- a. Metil tert-butoxicarbonilamino-6-(N,N-dimetilamino)-hex-4-ynoato: La dimetilamina se mezcla con paraformaldehído y acetileno libre 4e como se describe para el compuesto 30a para dar el título compuesto.

b. El cloruro de sulfonilo 9 g se mezcla con t-butil-carbamato 43a como se describe para el compuesto 31b y la sulfamida resultante se hidroliza como se describe para el compuesto 31e para dar el título compuesto.

Ejemplo 44

Preparación de ácido 2-[4-(N-4-metoxibenzoil)-aminobencenosulfonil]-amino-6-morfolinohept-4-ynoico

a. Metil 2-(4-acetamidobencenosulfonil)-amino-6-morfolinohept-4-ynoato: El t-butilcarbamato 33a se desprotege y se acopla al cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo como se describe para el compuesto 31b para dar el título compuesto.

b. Metil 2-[4-(N-4-metoxibenzoil)-aminobencenosulfonil]-amino-6-morfolinohept-4-ynoato: La acetamida 44a se calienta hasta reflujo por 3 horas en 3N HCl y luego se concentra hasta secar y se trata con tolueno. El residuo resultante se disuelve en CH_3OH_2 , seguido de una lenta adición de cloruro de tionilo. La mezcla se agita por 18 horas, y se remueve el solvente bajo presión reducida. La sulfonamida anilina cruda intermedia se disuelve en CH_2Cl_2 enfriado a 0°C . Se agrega 4-metilmorfolina seguido de cloruro de 4-Metoxibenzoil. La mezcla se agita por 18 horas, se disuelve con agua y se extrae 3 veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavan con Na_2CO_3 , agua, solución salina, se secan sobre MgSO_4 , se concentran hasta formar sólido el cual se extrae a través de sílice revestida con EtOAc para dar el título compuesto.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 516.1 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

c. El éster metílico 44b se hidroliza como se describe para el compuesto 31e para dar el título compuesto como sólido

ESI MS: m/z (intensidad rel) 524.1 (25, $\text{M} + \text{Na}^+$), 502.1 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 45

Preparación de ácido 2-[4-(N-4-n-butoxilbenzoil)-aminobencenosulfonil]-amino-6-morfolinohept-4-ynoico

a. Metil 2-[4-(N-4-n-butoxilbenzoil)-aminobencenosulfonil]-amino-6-morfolinohept-4-ynoato: La acetamida 44a se convierte al título compuesto, después de acoplarlo con butoxibenceno como se describe para el compuesto 44b.

- b. El éster metílico 45a se hidroliza como se descubrió para el compuesto 31e para dar el título compuesto como sólido.

Ejemplo 46

Preparación de ácido 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-ynoico

- a. Butil-2-hidroxi-6-fenilhex-4-ynyleter: el 3-fenil-1-propina (2.7 g, 23.4 mmol) se toma en 100 ml de THF seco bajo argón y enfriado a -78°C . Una solución de *n*-butil litio (9.36 ml, 23.4 mmol) se agrega y se agita la mezcla por 15 min., después de los cuales se agrega BF_3OEt_2 (2.91 ml, 23.4 mmol) y se agita la solución por 15 min. > Después se agrega éter *tert*-butil glicidilo (3.01 ml, 21.2 mmol). La mezcla se agita por 15 minutos y se remueve el baño frío y se deja a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se refresca con NH_4Cl sat. Y luego se distribuye entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar un jarabe crudo el cual se absorbe en sílice, se extrae a través de una columna de sílice con hexanos:EtOAc (10:1 a 2:1) para dar el título éter como un jarabe claro.
- b. *tert*-Butil-2-metanosulfonilo-6-fenilhex-4-ynyleter: El alcohol inicial 46a (2.61 g, 10.6 mmol) se toma en 100 ml de CH_2Cl_2 en la presencia de 2 ml de Et_3N y se trata con cloruro de metanosulfonilo (1.64 mg, 21.2 mmol) y se agita por 18 horas. Luego la muestra se distribuye entre CHCl_3 y 1N HCl. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 se filtra y se evapora. El material crudo es absorbido en sílice y extraído a través de una columna de sílice con hexanos:EtOAc (10:1 a 2:1) para dar el material deseado como un jarabe amarillo pálido.
- c. 1-hidroxi-2-azida-6-fenilhex-4-yn: El metano sulfonato 46b (1.05 g, 3.24 mmol) se toma en 25 ml de CH_2Cl_2 y se trata con 2 ml de ácido trifluoroacético y la solución carmelita oscura resultante se agita por 2 horas. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 se lava con NaHCO_3 , se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se toma en 10 ml de DMF, se trata con un gramo de NaN_3 y se calienta a 65°C por 18 horas. La mezcla se diluye en hexanos:EtOAc (1:2) y se lava 3 veces con agua, 1 vez con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo carmelita se absorbe en sílice y se extrae a través de una columna de sílice con hexanos:EtOAc (4:1 a 1:3) para dar el título compuesto como una goma.
- d. 1-hidroxi-2-(4-bromobencenosulfonil)-amino-6-fenilhex-4-yn: El azida 46c (443 mg, 2.06 mmol) se toma en 5 ml de THF en presencia de PPb_3 (1.08 g, 4.12 mmol) y se trata con 0.3 ml de agua. La mezcla se agita por 18 horas, se diluye con 10 ml de dioxano, 1 ml de agua y 2.5 ml de Et_3N y luego se trata con cloruro 4-bromobencenosulfonil. La mezcla se agita por 2 horas y después se distribuye

entre EtOAc y 1N HCl. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se absorbe en sílice y se extrae a través de una columna de sílice revestida de hexanos:EtOAc (4:1 a 1:4) para dar el título compuesto como un sólido amarillo.

e. 1-hidroxi-2-[[4"-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-yn: El bromuro 46d (330 mg, 0.81 mmol) se toma en 10 ml de benceno en presencia de ácido 4-metoxibenceno borónico, paladio tetrakis(trifenilfosfina) (50 mg), Na_2CO_3 (150 mg), 1 ml de agua y 1 ml de EtOH. La mezcla se trae a reflujo por 18 horas y luego se distribuye entre agua y hexanos:EtOAc (1:2). La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar un residuo que se absorbe en sílice y se extrae a través de sílice con hexanos:EtOAc (2:1 a 1:3) para dar el título compuesto como un aceite amarillo pálido.

f. El alcohol 46e (159 mg, 0.36 mmol) se toma en 100 ml de acetona y se trata a gotas con el reactivo Jones hasta que el color anaranjado persiste. La mezcla se agita por 50 minutos y luego se refresca con exceso de alcohol isopropil y se agita por 30 min. adicionales. El fino precipitado verde se filtra, y se evapora el solvente. El residuo se extrae a través de una corta columna de sílice con CHCl_3 :MeOH (1:0 a 5:1) para dar el título compuesto como un sólido blancuzco.

Ejemplo 47

Preparación de ácido 2-[[4'-(2-metoxietoxi)-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-ynoico

a. 1-hidroxi-2-[[4'-(2-metoxietoxi)-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-yn: El azida 46c se une al cloruro de sulfonilo 10a como se describe para el compuesto 46d para dar el título compuesto.

b. El alcohol 47a se oxida al título ácido como se describe para el compuesto 46f.

Ejemplo 48

Preparación de ácido 2-[[4-(2-N-pirrolidino-etoxi)-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-ynoico

a. 1-Hidroxi-2-[[4-(2-N-pirrolidino-etoxi)-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-yn: El azida 46c se une con el cloruro de sulfonilo 11a como se describe para el compuesto 46d para dar el título compuesto.

- b. El alcohol 48a se oxida al título ácido como se describe para el compuesto 46f.

Ejemplo 49

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilohex-4-ynoico

- a. *tert*-butil-2-hidroxi-6-fenilohex-4-ynyleter: El 3-feniloxi-1-propina se acopla con éter *tert*-butil-glicidilo como se describe para el compuesto 46a.
- b. El título ácido se prepara a partir del compuesto 49a de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para los compuestos 46b-f.

Ejemplo 50

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-metoxihex-4-ynoico

- a. *tert*-butil-2-hidroxi-6-metoxihex-4-ynyleter: El 3-metoxi-1-propina inicial se acopla con éter *tert*-butil-glicidilo como se describe para el compuesto 46a.
- b. 1-hidroxi-2-azida-6-metoxihex-4-ynyleter: El éter inicial 50a se lleva para el título azida como se describe para la secuencia de reacciones en 46b-c.
- c. El título ácido se prepara a partir del compuesto 50b de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para los compuestos 46d-f.

Ejemplo 51

Preparación de ácido 2-[[4'-bromo-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-metoxihex-4-ynoico

- a. *tert*-butil-2-hidroxi-6-metoxihex-4-ynyleter: El metoxi alcalino inicial 50a se convierte al derivado 2-azida como se describe para la secuencia de reacciones para los compuestos 46b-c.

b. 1-hidroxi-2-[[4'-bromo-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-fenilhex-4-yn: El azida 51c (2.5 g, 14.7 mmol) se toman en 30 ml de THF en la presencia de PPh₃ (9.6 g, 37 mmol) y tratada con 5 ml de agua. La mezcla se distribuye entre IN HCl y Hexanos:EtOAc (1:3). La capa orgánica se extrae con IN HCl y las capas combinadas acuosas se neutralizan con NaHCO₃ sólido, se diluye con igual volumen de dioxano y se trata con cloruro de [4-bromo-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonilo (5.3 g, 16.7 mmol) y la solución resultante se agita por 16 horas y luego se distribuye entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con IN HCl y solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El sólido resultante se purifica a través de una columna de cromatografía con hexanos:EtOAc (1:1) para dar el título compuesto como sólido blanco.

c. El título ácido se prepara a partir del compuesto 51b como se describe para el compuesto 46f.

Ejemplo 52

Preparación de ácido 2-[[4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-N-metilamino-6-metoxihex-4-ynoico

a. Metil 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-N-metil-amina-6-metoxihex-4-ynoato: El ácido 51 (500 mg, 1.23 mmol) se disuelve en 20 ml de MeOH y se trata con 8 ml de SOCl₂. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 18 horas y luego se evapora. El sólido residual se disuelve en 10 ml de dimetilacetamida y se trata con yoduro de metilo (0.092 ml, 1.47 mmol) en presencia de 600 mg de Cs₂CO₃. La mezcla resultante se agita por 2 horas y luego se distribuye entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con agua y luego con solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar un aceite amarillo.

El título ácido se prepara a partir del compuesto 52b como se describe para el compuesto 46f.

Ejemplo 53

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(2-metoxietoxi)-metoxihex-4-ynoico

a. *tert*-butil-2-hidroxi-6-*tert*-butildimetilsiloxihex-4-ynyleter: El *tert*-butildimetilsilil-1-propina inicial (20 g, 133 mmol) se convierte al título éter como se describe para el compuesto 46a.

b. *tert* butil 2-metanosulfoniloxi-6-*tert*-butildimetilsiloxihex-4-ynyleter: El alcohol inicial 46a (34.3 g, 114 mmol) se convierte en mesilate como se describe para el compuesto 46b.

c. *tert*-butil 2-metanosulfoniloxi-6-benzoloxihex-4-ynyleter: El siloxieter inicial (28 g, 74 mmol) se toma en 500 ml de tetrahidrofuran y se trata con fluoruro de tetrabutilamonio (96 ml, 96 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 1 hora y luego se distribuye entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con agua y luego con solución salina, se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo se toma en 100 ml de CH_2Cl_2 y 40 ml de piridina y se trata con cloruro de benzol (12 ml, 101 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente por 3 días y luego se evapora. El residuo se toma en hexano y se filtra. El filtrado se toma en hexanos EtOAc (1:4), se lava con agua y solución salina, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía con hexanos:EtOAc (9:1) para dar un sólido amarillo.

d. Acido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-benzoloxihex-4-ynoico: El mesilato 53c (12 g, 32.6 mmol) se lleva al título ácido como se describe para la secuencia de reacciones para 46c-f.

e. Acido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-hidroxihex-4-ynoico: El ácido 53d inicial (3.14 g, 6.36 mmol) se toma en 25 ml de metanol y se trata con 1.9 ml de SOCl_2 . La mezcla resultante se agita por 16 horas a temperatura ambiente y luego se evapora hasta secar. El residuo se purifica por cromatografía con hexanos:EtOAc (7:3 a 1:1) para dar el producto como un sólido blanco.

f. Metil 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-(2-metoxietoxi)-metoxihex-4-ynoato: El alcohol inicial 53e (419 mg, 1.04 mmol) se toma en 4 ml de CH_2Cl_2 en presencia de 0.3 ml de diisopropiletil amina y se trata con cloruro de metoxietoximetil. La solución resultante se agita por 16 horas y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía con hexanos:EtOAc (4:1 a 1:1), para dar el producto como una espuma blanca.

g. El éster inicial 53f (29 mg, 0.06 mmol) se toma en 70 ml de THF: H_2O (1:1) y se trata con LiOH (25 mg, 0.6 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente por 1 hora y luego se distribuye entre IN HCl y EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora para dar el título ácido como una goma incolora.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 495.0 (100, $\text{M} + \text{NH}_4^+$), 476.0 (100, $\text{M} + \text{H}^+$).

Ejemplo 54

Preparación de ácido 2-[[4'-Bromo-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-feniloxi-4-ynoico

El *tert*-butoxi-2-hidroxi-6-feniloxihex-4-ynyleter inicial 49^a se convierte al título ácido de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para el compuesto 46b-f.

Ejemplo 55

Preparación de ácido 2-[[4'-feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-metoxihex-4-ynoico

- a. *tert*-butil 2-hidroxi-6-metoxihex-4-ynyleter: El 3-fenil-1-propina inicial se acopla con éter *tert*-butil glicidilo como se describe para el compuesto 46a.
- b. 1-hidroxi-2-azida-6-metoxihex-4-yn: El título azida se prepara a partir del compuesto 55a de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para 46b-c.
- c. La azida 55b se descompone y se acopla al cloruro de sulfonilo 9 g de acuerdo al procedimiento descrito para 46d y la sulfamida resultante se oxida de acuerdo al procedimiento descrito para 46f.

Ejemplo 56

Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-6-feniltiohex-4-ynoico

- a. *tert*-butil 2-hidroxi-6-feniltiohex-4-ynyleter: El 3-feniltio-1-propina inicial se acopla con éter *tert*-butil glicidilo como se describe para el compuesto 46a
- b. El título ácido se prepara a partir de el compuesto 56a de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para los compuestos 46b-f

Ejemplo 57

Preparación de ácido 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil}-amino-6-[5-(furan-2-yl)-oxadiazol-2-yl]-tiorex-4-ynoico

- a. *tert*-butil 2-hidroxi-6-[5-(furan-2-yl)-oxadiazol-2-yl]-tiorex-4-ynyleter: El 3-[5-(furan-2-yl)-oxadiazol-2-yl]-tio-1-propina se acopla con éter *tert* butil-glicidilo como se describe para el compuesto 46a
- b. El título ácido se prepara a partir de el compuesto 57a de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para los compuestos 46b-f

Ejemplo 58

Preparación de ácido 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil}-amino-6-[5-(N-pirrolidinil)-tiadiazol-2-yl]-tiorex-4-ynoico

- a. *tert*-butil 2-hidroxi-6-[5-(N-pirrolidinil)-tiadiazol-2-yl]-tiorex-4-ynyleter: El 3-[5-(N-pirrolidinil)-tiadiazol-2-yl]-tio-1-propina se acopla con éter *tert* butil-glicidilo como se describe para el compuesto 46a
- El título ácido se prepara a partir de el compuesto 58a de acuerdo a la secuencia de reacciones descritas para los compuestos 46b-f

Ejemplos 59-62

La siguiente fórmula química y la Tabla 4 muestran la estructura de los compuestos hechos de acuerdo a la descripción en los ejemplos 59-62 descritos aquí abajo:

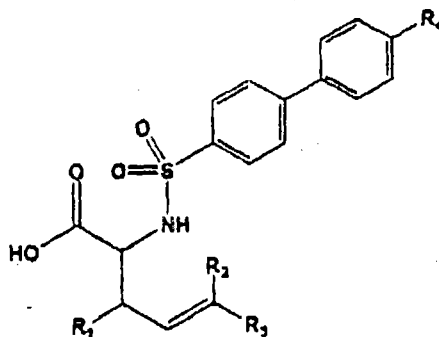
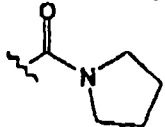


Table 4

Example	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
59	-H	-H	-Ph	-OMe
60	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-H	-H	-OMe
61	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-H	H	-H
62	-H		H	-OMe

Ejemplo 59**Preparación de ácido 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilpent-4-enoico**

a. *trans*-Metil 2-(4-yodofenilsulfonil)-amino-5-fenilpentanoato: El *trans*-metil 2-N-boc-amino-5-fenilpent-4-enoato (700 mg, 2.3 mmol, preparado como se describe en *tetrahedron Lett.*, 199435,3669) es sulfonilado y se desprotege con cloruro de pipsilo (626 mg, 2.07 mmol) como se describe para 3a para dar 217 mg de sólido blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 488.9 (100, M + NH₄⁺), 471.9 (50, M + H⁺).

b. *trans*-Metil 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-yl]-sulfonil]-amino-5-fenilpentanoato: La sulfamida inicial 59^a (217 mg, 0.46 mmol) y el ácido 4-metoxifenilborónico (105 mg, 0.69 mmol) se acoplan como se describe para el compuesto 3b para dar 130 mg del compuesto como un sólido anaranjado pálido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 499.0 (70, M + NH₄⁺), 452.0 (100, M + H⁺).

c. La sulfonamida inicial 59b (43mg, 0,46 mmol) se disuelve en piridina en presencia de yoduro de litio (152 mg, 1.14 mmol) y se lleva a reflujo por 5 horas. La mezcla luego se concentra hasta secar, se toma en EtOAc, se lava 3 veces con IN HCl, 1 vez con solución salina, se seca sobre MgSO₄ se filtra y se evapora. El material crudo se purifica en sílice revestida con EtOAc:MeOH (1:0 a 4:1) para dar 24 mg de aceite amarillo que se solidifica en reposo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 455.0 (50, M + NH₄⁺), 438.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 60

Preparación de ácido 2-([4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil)-amino-3-benciloximetil-pent-4-enoico

a. N-boc-Glicen-(*cis*-4-benciloxibut-2-enil) éster: La *N*-*tert*-boc-glicina (21.9 g, 0.125 mol), *cis*-4-benciloxi-2-buten-1-ol (25 mL, 0.15 mol), y 4-dimetilaminopiridina (1.5 g, 0.013 mol) se disuelven en CH₂Cl₂ y se agitan a 0 °C. Seguidamente se añade *N,N*-diciclohexil-carbodiimida (31 g, 0.15 mol) en 30 mL de CH₂Cl₂ y luego se agita la reacción a 0 °C durante 5 minutos. A continuación se agita la reacción durante doce horas a 25 °C. Se añade CH₂Cl₂ adicional y la reacción se lava con 1 N HCl, bicarbonato de sodio y luego con salmuera. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el solvente *in vacuo* para producir un aceite naranja que se absorbe en gel de sílice y se aplica a una columna de sílice seco que se eluye con hexano:EtOAc (9:1) seguidamente con hexano:EtOAc (8:2). Fracciones del producto se combinan y secan *in vacuo* para producir el compuesto del título en forma de sólido.

b. Ácido 2-*N*-*tert*-boc-amino-3-benciloximetil-pent-4-enoico: Solución LDA (37.3 mmol) se prepara de *N,N*-diisopropilamina (5.2 mL, 37.2 mmol) en THF (30 mL, enfriado a -20 °C) y *n*-BuLi (3.7 mL, 10 M en hexanos, 37.3 mmol). La solución LDA en THF se añade a una solución agitada de éster alílico 60a (5.0 g, 14.9 mmol) y ZnCl₂ (17.9 mmol) en 100 mL de THF a -78 °C. La mezcla se deja llegar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se particiona entre 700 mL de acetato de etilo y 700 mL de 1N HCl. La capa orgánica se lava con 150 mL de solución de NaHCO₃ diluido (3x's). Los lavados de bicarbonato se acidifican con HCl concentrado a pH1 y se extraen con 700 mL de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el solvente *in vacuo* para producir un sólido blanco.

c. Metil-2-*N*-(4-bromobenzensulfonil)-amino-3-benciloximetil-pent-enoato: El sustrato de olefina 60b (1.8 g, 5.37 mmol) se disuelve en 54 mL de metanol y 8.3 mL de cloruro de tionilo se adicionan gota a gota a la mezcla y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción está completa mediante tlc. La reacción cruda se seca y se re-evapora del metanol (3x's). La reacción seca se absorbe en CH₂Cl₂ (30 mL) y se agrega trietilamina (7 mL), cloruro de 4-bromofenilsulfonilo (1.23 g, 4.83 mmol) y la reacción se agita durante la noche. El solvente de reacción se retira *in vacuo* y el aceite se absorbe en acetato de etilo, lavado con 1N HCl, seguido con solución de bicarbonato de sodio y, finalmente, con salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se retira *in vacuo*. El material crudo se adsorbe en gel de sílice y se purifica sobre una columna de sílice eluyendo con hexano seguido con hexano:acetato de etilo (8:2). Fracciones del producto se combinan y secan para producir un aceite amarillo.

d. Metil 2-*N*-([4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil-amino-3-benciloxi-metil-pent-4-enoato: El sustrato de olefina 60c (320 mg, 0.683 mmol) se disuelve en benceno (4 mL) y carbonato de sodio (148 mg), en agua (0.6 mL), se añade junto con tetrakis (trifenil-fosfin) paladio. Ácido 4-metoxifenilbórico (157 mg, 1.03 mmol), en metanol (0.4 mL), se añade y la mezcla se hace refluir durante la noche. Se agrega éter a la reacción la cual se lava con agua (2x's) y salmuera (1x), la capa

orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se destila *in vacuo* para producir un sólido amarillo. El material crudo se absorbe en gel de sílice y se purifica sobre una columna de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (9:1) seguido con hexano:acetato de etilo (1:1). Fracciones del producto se combinan y secan para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo.

e. El sustrato de olefina **60d** (207 mg, 0.42 mmol) se disuelve en metanol:agua (10:1) (5.5 mL) y se agrega hidróxido de potasio (424 mg, 7.52 mmol), luego se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción. Se añade acetato de etilo y la reacción cruda se lava con 1N HCl (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el solvente *in vacuo*. El material crudo se adsorbe en sílice y se purifica sobre una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) seguido con acetato de etilo. A continuación se eluye el producto con acetato de etilo:metanol (9:1) y las fracciones del producto se combinan y el solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 482.6 (100, M-H).

Ejemplo 61

Preparación de ácido 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil-amino-3-benciloximetil-pent-4-enoico

a. **Metil 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil-amino-3-benciloximetil-pent-4-enoato:** El sustrato de olefina **60b** (200 mg, 0.597 mmol) se disuelve en metanol (5.4 ml) y se añade gota a gota cloruro de tionilo (830 ml) a la mezcla y se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa mediante tlc. La reacción cruda se seca y re-evapora del metanol (3x's). La reacción seca se absorbe en CH₂Cl₂ (3 mL) y se agrega trietilamina (0.7 mL) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (136 mg, 0.537 mmol) y la reacción se agita durante la noche. El solvente de la reacción se retira *in vacuo* y el aceite se absorbe en acetato de etilo, se lava con 1N HCl, seguido con solución de bicarbonato de sodio y, finalmente, con salmuera, seguidamente se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el solvente *in vacuo*. El material crudo se adsorbe en gel de sílice y se purifica sobre una columna de sílice eluyendo con hexano seguido con hexano:acetato de etilo (8:2). Las fracciones del producto se combinan y secan para producir un aceite amarillo.

b. El éster metílico **61a** (40 mg, 0.086 mmol) se disuelve en metanol:agua (10:1) (1.1 mL) y se añade hidróxido de potasio (90 mg, 1.6 mmol), seguidamente se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. Se agrega acetato de etilo y la reacción cruda se lava con 1N HCl (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el solvente *in vacuo*. El material crudo se adsorbe en sílice y se purifica sobre una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1) seguido con acetato de etilo. El producto se eluye con acetato de etilo:metanol (9:1), se combinan fracciones del producto y el solvente se retira *in vacuo* para producir el compuesto del título.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 469.1 (45, M+NH₄), 452.1 (100, M+H⁺).

Ejemplo 62

Preparación de ácido *cis*-2-{[4'-metoxi-(1,1-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-5-(*N*-pirrolidinocarbonil)-pent-4-enoico

- a. ***cis*-2-Bromo-*N*-pirrolidinocarboniletileno:** Etil-*cis*-3-bromopentenoato se toma en CH₂Cl₂ y se trata con pirrolidina exceso durante 2 horas para producir la amida deseada.
- b. ***Tert*-Butil 2-hidroxi-6-Fenilhex-4-eniléter:** El bromoalqueno inicial 62a se toma en THF seco bajo argón y se enfría a -78 °C. Se agrega gota a gota una solución de 2 eq de *tert*-butil litio y la mezcla se deja agitar durante 20 minutos, luego de lo cual se añade gota a gota una solución de 1 eq de *tert*-Butil glicidil éter en THF. Se deja agitar la mezcla durante 15 minutos y, seguidamente, el baño enfriador se retira y la solución se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extingue la reacción con NH₄Cl saturado y luego se particiona entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Mg₂SO₄, se filtra y evapora para producir un material crudo que se adsorbe en sílice y se eluye a través de una columna de sílice para producir la amida del título.
- c. La amida **62b** se lleva al ácido del título como se describe para los compuestos **46b-f**.

Ejemplos 63-68

La siguiente fórmula química junto con la Tabla 5 muestra la estructura de los compuestos elaborados de acuerdo con la descripción en los Ejemplos 63-68 descritos a continuación:

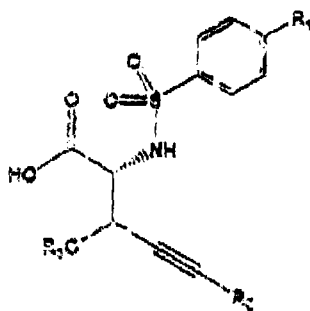
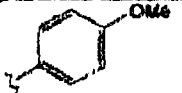
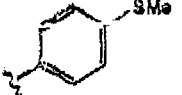
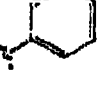
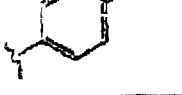
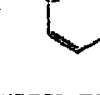


Tabla 5

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃
---------	----------------	----------------	----------------

63			-Me
64			-Me
65			-CH ₂ Ph
66			-CH ₂ CH ₂ OMe
67			-CH ₂ CH ₂ OMe
68			-CH ₂ CH ₂ OMe

Ejemplo 63

Ácido (2*R*)-[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil-amino-(3*S*)-metoxi-5-fenilpent-4-ynoico

a. *t*-Butil (4*S*, 1'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-hidroxi-3'-fenilprop-2'-inil)-oxazolidin-3-carboxilato: Una solución de fenilacetileno (1.73 g, 17 mmol) en THF (75 mL) se enfría a -78 °C y seguidamente se agrega *n*-butillitio (2.5 M, 6.3 mL, 15.7 mmol). La mezcla resultante se calienta a -20 °C y se agita durante 15 minutos. La mezcla se re-enfría a -78 °C y luego se adiciona lentamente *t*-butil (S)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarboxilato (3 g, 13.1 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se calienta entonces a -20 °C y se agita durante 30 minutos. La reacción se extingue mediante adición de solución de cloruro de amonio saturado (30 mL). Luego se vierte la mezcla en agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (MgSO₄) y a continuación se concentran a un aceite bajo presión reducida. El aceite se purifica mediante cromatografía en gel de sílice empleando 1 hexano:EtOAc como el eluyente para producir 2.20 g del compuesto deseado en forma de aceite pálido.

ESI MS: *m/z* (intensidad rel) 332 (100, M+H⁺).

b. *t*-Butil (4*S*, 1'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-metoxi-3'-fenilprop-2'-inil)-oxazolidin-3-carboxilato: El alcohol 63a (10.04 g, 30.3 mmol) en THF (150 mL) se agita a 0 °C y entonces se agrega hexametildisilazida de sodio (0.6 M, 60 mL, 36.4 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos y luego se adiciona yodometano (4.73 g, 33.3 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación la reacción se extingue mediante la

adición de solución de cloruro de amonio saturado (20 mL). La mezcla se vierte en agua y entonces se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4) y seguidamente se concentran a un aceite bajo presión reducida. La purificación del aceite se lleva a cabo mediante cromatografía en gel de sílice empleando 9:1 hexano:EtOAc como el eluyente para producir el producto deseado como un aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 346 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

c. t-Butil (1S,2R)-N-[2-Metoxi-1-(hidroximetil)-4-fenilbut-2-inil]-

carbamato: La acetónida **63b** (9.22 g, 26.7 mmol) en metanol (150 mL) se agita a temperatura ambiente y luego se agrega Amberlyst 15 (15 g). La mezcla heterógena resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de celita con la ayuda de metanol. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 7:3 hexano:EtOAc como el eluyente. El producto se obtiene como un aceite incoloro que se solidifica en un sólido blanco al permanecer quieto.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 306 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

d. (1S,2R)-N-[2-Metoxi-1-(hidroximetil)-1-amino-4-fenilbut-2-il]-
63c (5.0 g, 16.4 mmol) en dioxano se agita a temperatura ambiente y a continuación se agrega 4 N HCl (15 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se hace básica mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (MgSO_4) y luego se concentran a un aceite bajo presión reducida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 206 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

e. [(2R)-Metoxi-1-(hidroximetil)-(1S)-(4'-yodofenilsulfonil)-amino-4-fenilbut-2-ino]: El amino alcohol **63d** (3.30 g, 16.1 mmol) en dioxano (39 mL) y agua (30 mL) se agita a temperatura ambiente y a continuación se agrega trietilamina (3.25 g, 32.2 mmol) seguida con cloruro de pipsilo (5.3 g, 17.7 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con 1N HCl y luego se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan y luego se concentran a un aceite bajo presión reducida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 472 (100, $\text{M}+\text{H}^+$).

f. Metil [(2R)-(4'-Yodofenilsulfonil-amino-(3S)-metoxi-5-fenilpent-4-inoato): El alcohol **63e** (2.0 g, 4.24 mmol) en acetona (100 mL) se agita a temperatura ambiente y luego se añade lentamente el reactivo de Jones (8N, 30 mL, exceso). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y seguidamente se extingue la reacción mediante la adición de isopropanol. Se agita durante 30 minutos un precipitado verde formado después de la mezcla. A continuación se filtra la solución a través de celita con la ayuda de acetona. Se concentra el filtrado a un aceite bajo presión. El aceite se disuelve en metanol y

luego se añade una solución etérea de diazometano. La mezcla se hizo ligeramente amarilla al agregar diazometano exceso. La mezcla se concentra a un sólido ligeramente amarillo. La purificación del sólido se lleva a cabo mediante cromatografía en gel de sílice usando 8:2 hexano:EtOAc como el eluyente para proporcionar el producto en forma de sólido amarillo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 500 (100, M+H⁺).

g. Metil [(2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilpent-4-inoato: La sulfonamida inicial **63f** (510 mg, 1.02 mmol) y ácido 4-metoxifenilbórico (230 mg, 1.52 mmol) se absorben en 10 mL de benceno, 1.5 mL de EtOH y 1.5 mL de agua en presencia de Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) y 200 mg de Na₂CO₃ y se hacen refluir durante 18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice usando 9:1 hexano:EtOAc para proporcionar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 480.0 (100, M+H⁺).

h. Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilpen-4-inoico: El éster metílico **63g** (350 mg, 0.73 mmol) se disuelve en agua:metanol:THF (5 mL:5mL:5mL) y luego se agrega hidróxido de litio (1 g, exceso). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la reacción con 1N HCl y, a continuación, se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (MgSO₄) y luego se concentran a un aceite bajo presión reducida. La purificación se realiza en HPLC de fase inversa usando un gradiente de agua a acetonitrilo. El producto se obtiene en la forma de un polvo blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 464 (100, M-H⁺).

Ejemplo 64

Ácido (2R)-{[4'-Tiometoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino(3S)-metoxi-5-fenilpent-4-inoico

a. Metil (2R)-{[4'-Tiometoxibifenil]-sulfonil}-amino-(3S)-metoxy-5-fenil-pent-4-inoato: La sulfonamida inicial **63f** (620 mg, 1.24 mmol) y ácido 4-tiometoxifenilbórico (310 mg, 1.86 mmol) se absorben en 10 mL de benceno, 1.5 mL de EtOH y 1.5 mL de agua en presencia de Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0.03 mmol) y 262 mg de Na₂CO₃ y se hacen refluir durante 4 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice usando 9:1 hexano:EtOAc para proporcionar el producto deseado en la forma de un aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 496.0. (35, M+H⁺).

Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilpent-4-inoico: El éster metílico **64a** (450 mg, 0.91 mmol) se disuelve en agua/metanol/THF (5mL/5mL/5mL) y a continuación se agrega hidróxido de litio (1 g, exceso). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se acidifica con 1N HCl y el producto se prensa de la solución. El producto se obtiene en forma de un polvo blanco.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 480.0. (35, M-H⁺).

Ejemplo 65

Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-benciloxi-5-fenilpent-4-inoico

a. *t*-Butil (4S,1'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-benciloxi-3'-fenilprop-2'-inil)-oxazolidin-3-carboxilato: El alcohol **63a** (7.80 g, 23.5 mmol) en DME se agita a 0 °C y luego se adiciona hidruro de sodio (1.13 g, 28.2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se extingue la reacción mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (20 mL). La mezcla se vierte en agua y luego se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos (Na₂SO₄) y a continuación se concentran a un aceite bajo presión reducida. La purificación del aceite se lleva a cabo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 9:1 hexano:EtOAc como el eluyente para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 422 (100, M-H⁺).

b. *t*-Butil (1S, 2R)-N-[2-Benciloxi-1-(hidroximetil)-4-fenilbut-2-inil]-carbamato: La acetónida **65a** (8.80 g, 20.9 mmol) en metanol (150 mL) se agita a temperatura ambiente y seguidamente se agrega Amberlyst 15 (12 g). La mezcla heterógena resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra la mezcla a través de celita con la ayuda de metanol. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 7:3 hexano:EtOAc como el eluyente. El producto se obtiene en la forma de un aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 382 (20, M-H⁺).

c. (1S,2R)-N-[2-Benciloxi-1-(hidroximetil)-1-amino-4-fenilbut-2-ino]: El carbamato **65b** (5.60 g, 14.6 mmol) en dioxano se agita a temperatura ambiente y luego se añade 4N HCl (15 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se basifica mediante la adición de solución de bicarbonato saturado. La mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (MgSO₄) y luego se concentran a un aceite bajo presión reducida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 282 (20, M+H⁺).

d. **[(2R)-Benciloxi-1-(hidroximetil)-(1S)-(4'-bromofenilsulfonil)-amino-4-fenilbut-2-ino]**: El amino alcohol **65c** (4.0 g, 14.2 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (30 mL) se agita a temperatura ambiente y luego se adicionan trietilamina (2.88 g, 28.4 mmol) seguida por cloruro 4-bromofenilsulfonilo (3.81 g, 14.9 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con 1N HCl y seguidamente se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos y luego se concentran a un aceite bajo presión reducida.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 501 (100, M+H⁺).

e. **Metil (2R)-(4'-Bromofenilsulfonil)-amino-(3S)-benciloxi-5-fenilpent-4-inoato**: El alcohol **65d** (5.30 g, 10.6 mmol) en acetona (100 mL) se agita a temperatura ambiente y seguidamente se agrega lentamente el reactivo de Jones (8N, 40 mL, exceso). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se extingue la reacción mediante la adición de isopropanol. Se forma un precipitado verde después de agitar la mezcla durante 30 minutos. A continuación se filtra la solución a través de celita con la ayuda de acetona. El filtrado se concentra a un aceite bajo presión reducida. El aceite se disuelve en metanol y después se agrega una solución etérea de diazometano. La mezcla se concentra a un sólido amarillo suave. La purificación del sólido se realiza mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 8/2 hexano/EtOAc como el eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido amarillo.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 545, 547 (100, M+NH₃⁺).

f. **Metil (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-benciloxi-5-fenil-pent-4-inoato**: La sulfonamida inicial **65e** (927 mg, 1.75 mmol) y ácido 4-metoxifenilbórico (400 mg, 2.63 mmol) se absorben en 25 mL de benceno, 1.5 mL de EtOH y 1.5 mL de agua en presencia de Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0.05 mmol) y 371 mg de Na₂CO₃ y se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua, y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice usando 9:1 hexano:EtOAc para proporcionar el producto deseado en forma de aceite incoloro.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 556.0, 547 (20, M+H⁺).

g. **Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-benciloxi-5-fenil-pent-4-inoico**: El éster metílico **65f** (630 mg, 1.13 mmol) se disuelve en agua:metanol:THF (5mL:5mL:5mL) y seguidamente se añade hidróxido de litio (1g, exceso). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la reacción con 1N HCl y luego se prensa el producto de la solución. El producto se obtiene como un polvo marrón suave.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 540.0, 547 (100, M-H⁺).

Ejemplo 66

Preparación de Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-fenilpent-4-inoico

a. *t*-Butil (4*S*,1'*R*)-2,2-dimetil-4-[1'-(2-metoxietoxi)-3'-fenilprop-2'-inil]-oxazolidin-3-carboxilato: El alcohol 63a se acopla con 1-cloro-2-metoxietano para proporcionar el éter del título tal como se describe para el compuesto 65a.

b. El éter 66a se convierte en el ácido del título de acuerdo con la secuencia de reacciones descritas para 65b-g.

Ejemplo 67

Preparación de Ácido (2R)-{[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-fenilpent-4-inoico

a. (1*S*,2*R*)-*N*-[2-(2-Metoxietoxi)-1-(hidrometil)-1-amino-4-fenilbut-2-ino]: El éter 66a se convierte a la amina del título de acuerdo con la secuencia de reacciones descritas para 65b-c.

b. [(2*R*)-(2-(2-Metoxietoxi)-1-(hidrometil)-(1*S*)-{[4'-feniloxi-(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil}-amino-4-fenilbut-2-ino): La amina 67a se acopla al cloruro de sulfonilo 9 g de acuerdo con el procedimiento descrito para 65d.

c. El alcohol 67b se oxida al ácido del título de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 65e.

Ejemplo 68

Preparación de Ácido (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenil)-4-il]-sulfonil}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-feniltiometil-pent-4-inoico

a. *t*-Butil (4*S*,1'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-hidroxi-3'-feniltiometil-prop-2'-inil)-oxazolidin-3-carboxilato: El feniltiometilacetileno se acopla nucleofílicamente con *t*-butil (S)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarboxilato tal como se describe para el compuesto 63a para producir el compuesto del título.

b. *t*-Butil (4*S*,1'*R*)-2,2-dimetil-4-(1'-(2-metoxietoxi)-3'-fenilprop-2'-inil)-oxazolidin-3-carboxilato: El alcohol 68a se acopla con 1-cloro-2-metoxietano de acuerdo con el procedimiento descrito para 63b para producir el éter del título.

c. La oxazolidina 68b se lleva al ácido del título de acuerdo con la secuencia de reacciones descrita para 65c-h.

Ejemplos 69-94

La siguiente fórmula química junto con la Tabla 6 muestra la estructura de los compuestos elaborados de acuerdo con la descripción en los Ejemplos 69-94 descritos a continuación:

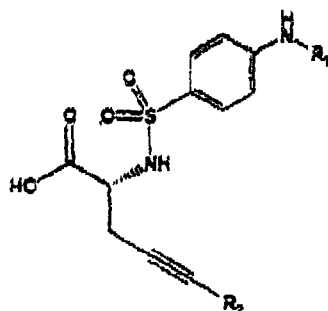
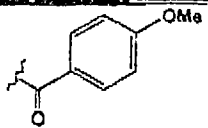
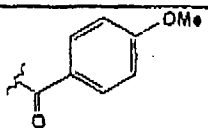
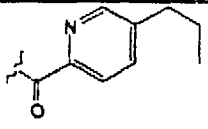
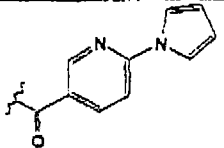
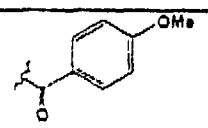
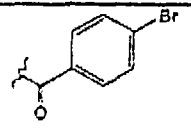
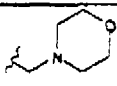
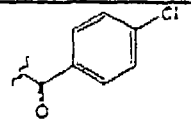
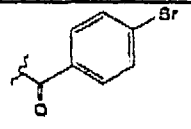
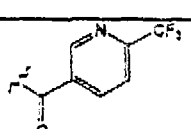
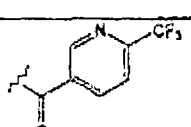
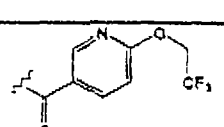
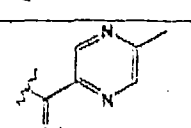
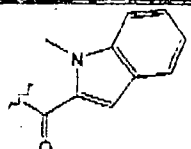
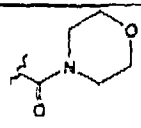
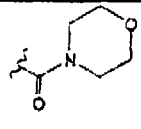
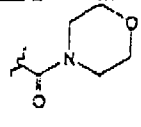
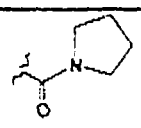
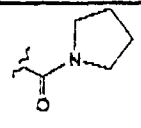
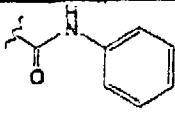
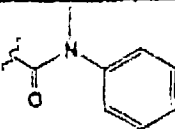
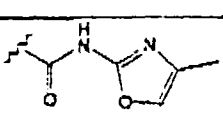
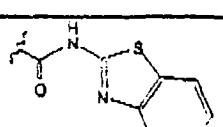
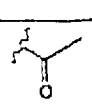
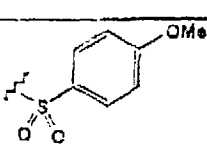


Tabla 6

Ejemplo	R1	R2	Ejemplo	R1	R2
69		-Ph	82		CH ₂ OPh

8.

70		-Ph
71		-CH ₂ OMe
72		-Ph
73		-Ph
74		-CH ₂ OPh
75		
76		-CH ₂ OMe
77		-CH ₂ OMe
78		-CH ₂ OPh
79		-CH ₂ OPh
80		-CH ₂ OPh
81		CH ₂ OPh
83		CH ₂ OPh
84		-Ph
85		-CH ₂ OPh
86		-CH ₂ OMe
87		-Ph
88		-CH ₂ OMe
89		-Ph
90		-Ph
91		-Ph
92		-Ph
93		-CH ₂ OMe
94		-CH ₂ OMe

Ejemplo 69**Preparación de Ácido 2-{[4-(4-Clorobenzoil)amino]-bencenosulfonil}-amino-5-fenilpent-4-inoico:**

a. **Metil 2-{[4-(4-acetamidobencenosulfonil)-amino-5-fenil-pent-4-inoato}**: A una solución de boc-amina **1c** (0.6 g, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añade TFA (1 mL). Se deja agitar la mezcla durante 1 hora y luego se concentra bajo presión reducida para producir un residuo que se toma en dioxano (8 mL), agua (5 mL) y Et_3N (1.39 mL, 10 mmol). A esto se agrega lentamente a temperatura ambiente cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo (650 mg, 3.0 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante la noche, se diluye con agua, y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavan con 1 N HCl, H_2O , salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquizco.

b. **Metil 2-{[4-(4-clorobenzoil)amino]-benceno sulfonil}-amino-5-fenilpent-4-in-oato**: A una solución de acetamida **69a** (0.21 g, 0.5 mmol) en agua (5 mL) se agrega lentamente HCl concentrado (1 mL, 12 mmol). Se calienta la mezcla de la reacción a reflujo durante 3 horas, luego se concentra a estado seco y se azeotropía con tolueno. El residuo resultante se disuelve en 10 mL de CH_3OH , seguido por la lenta adición de 0.5 mL de cloruro de tionilo. La mezcla se agita durante la noche, y se retira el solvente bajo presión reducida. El intermedio de anilina cruda se disuelve en CH_2Cl_2 (3 mL) y se enfría a 0 °C. Se agrega 4-Metil-morfolina (0.16 mL, 1.4 mmol), seguido por cloruro 4-clorobenzoilo (0.091 mL, 0.71 mmol). La mezcla de la reacción se agita durante la noche, se diluye con agua, y se extrae tres veces co EtOAc. Las capas combinadas de EtOAc se lavan con 1 N HCl, H_2O , salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran a un sólido que se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con hexano:EtOAc (6:4) para proporcionar el producto deseado en forma de sólido.

c. El éster metílico **69b** (120 mg, 0.24 mmol) se trata con monohidrato de hidróxido de litio (100 mg, 2.4 mmol) en 3 mL de THF y 3 mL de agua y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentra a estado seco y se diluye con agua. La mezcla se extrae dos veces con Et_2O . Las capas Et_2O se descargan y la capa acuosa se diluye con 0.5 mL de NaH_2PO_4 y se neutraliza cuidadosamente con 1 N HCl a pH 6, luego se extrae tres veces con EtOAc. Las capas combinadas EtoAc se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran a un sólido que se recristaliza de EtOAc/hexano al producto deseado en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 70**Preparación de Ácido 2-{[4-(4-Metoxibenzoil)amino]-bencenosulfonil}-amino-5-fenilpent-4-inoico:**

a. **Metil 2-{[4-(4-metoxibezoil)amino]-bencenosulfonil}-amino-5-fenil-pent-4-inoato**: La acetamida **69a** se hidroliza, se esterifica y se convierte a la amida del

título con cloruro de 4-metoxibenzoilo tal como se describe para el compuesto **69b** para producir el éster del título.

b. El éster inicial **70a** se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** para producir el ácido del título.

Ejemplo 71

Preparación del Ácido 2-([4-(4-Metoxibenzoil)amino]-bencenosulfonil)-amino-6-metoxihex-4-inoico:

a. **1-Hidroxi-2-(4-acetamidobencenosulfonil)-amino-6-metoxihex-4-ino:** La azida inicial **50b** se descompone y acopla con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo tal como se describe para el compuesto **46d** para producir la sulfonamida del título.

b. **Ácido 2-(4-acetamidobencenosulfonil)-amino-6-metoxihex-4-inoico:** El alcohol inicial **71a** se oxida a su ácido carboxílico relacionado tal como se describe para el compuesto **46f**.

c. **Metil 2-(4-aminobencenosulfonil)-amino-6-metoxihex-4-inoato:** La amida inicial **71b** (2.12 g, 6 mmoles) se toma en 25 mL de metanol, se trata con 10 gotas de H_2SO_4 concentrado, se agita durante 24 horas, se neutraliza con Na_2CO_3 , y se evapora. El residuo se particiona entre EtOAc y 5% de NaHCO_3 . La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora para producir un aceite amarillo que se lleva sin purificación.

d. **Metil 2-([4-(4-Metoxibenzoil)amino]-bencenosulfonil)-amino-6-metoxihex-4-inoato:** La amina inicial **71c** (500 mg, 1.5 mmol) se toma en 10 mL de CH_2Cl_2 en presencia de 1 mL de NEt_3 y se trata con cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (3.41 mg, 1.65 mmoles). La solución resultante se agita durante 16 horas y seguidamente se particiona entre 1N HCl y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y evapora. El material crudo se cromatografía sobre sílice de destello con hexanos:EtOAc (1:1) para producir un sólido blanco.

e. El éster inicial **71d** se hidroliza tal como se describió para el compuesto **69c** para producir el ácido del título.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 402.0 (100, M-H^+).

Ejemplo 72

Preparación de ácido 2-[[4-(5-n-propilpiridina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(5-n-propilpiridina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato: La acetamida 69a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. El material crudo luego se toma en CH_2Cl_2 en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 5-n-propilpiridina-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 72a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 73

Preparación de ácido 2-[[4-(6-N-pirrolilpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(6-N-pirrolilpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato: : La acetamida 69a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. El material crudo luego se toma en CH_2Cl_2 en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 6-N-pirrolilpiridina-3-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 73a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 74

Preparación de ácido 2-[[4-(4-Metoxibenzol)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. 1-hidroxi-2-azida-6-feniloxihex-4-yn: El alcohol inicial 49a se convierte a título azida como se describe en la secuencia de reacciones para los compuestos 46b-c.
- b. 1-Hidroxi-2-(4-acetamidabencenosulfonil)amino-6-feniloxihex-4-yn: La azida inicial 74a se descompone en amina con PPh_3 y luego se une con cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo como se describe para el compuesto 46d para dar el título sulfonamida.

c. Acido 2-(4-acetamidobencenosulfonil)-aminobencenosulfonil-amino-6-fenil-oxihex-4-ynoico: El alcohol inicial 74b se oxida con el reactivo Jones como se describe para el compuesto 46f para dar el título ácido.

d. Metil 2-{[4-(4-Metoxibenzol)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74c se hidroliza, esterifica y se convierte a título amida con cloruro de 4-metoxibenzol como se describe para el compuesto 69b para dar el título éster.

e. El éster inicial 74d se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

ESI MS: m/z (intensidad rel) 526.0 (50, M + NH₄⁺), 509.0 (100, M + H⁺).

Ejemplo 75

Preparación de ácido 2-{[4-(4-Bromobenzol)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-morfolino-hex-4-ynoico

La acetamida inicial 44^a se desprotege, se une con cloruro de 4-bromobenzol y se hidroliza como se describe para los compuestos 71c-e para dar el título ácido

ESI MS: m/z (intensidad rel) 571.8 (23, M + Na⁺), 573.8 (50, M + Na⁺), 549.9 (M + H⁺), 551.9 (100, M + H⁺)

Ejemplo 76

Preparación de ácido 2-{[4-(4-Clorobenzol)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-metoxihex-4-ynoico

La amina inicial 71c se une a cloruro de 4-clorobenzol y se hidroliza como se describe para los compuestos 71d-e para dar el título ácido.

Ejemplo 77

Preparación de ácido 2-{[4-(4-Bromobenzol)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-metoxihex-4-ynoico

La amina inicial 71c se une al cloruro de 4-bromobenzol y se hidroliza como se describe para los compuestos 71d-e para dar el título ácido.

Ejemplo 78

Preparación de ácido 2-[[4-(6-trifluorometilpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(6-trifluorometilpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74^a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH₂Cl₂, en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 6-trifluorometilpiridina-2-yl-carboxílico para generar el título amida
- b. El éster inicial 78a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 79

Preparación de ácido 2-[[4-(6-cianopiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(6-cianopiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH₂Cl₂, en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 6-cianopiridina-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 79a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 80

Preparación de ácido 2-[[4-(6-trifluorometilmetoxipiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(6-trifluorometilmetoxipiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonil]-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: Este material crudo se toma en CH₂Cl₂, en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 6-trifluorometilmetoxipiridina-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 80a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 81

Preparación de ácido 2-{[4-(5-metilpirisina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-{[4-(5-metilpirisina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 5-metilpirisina-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 81a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 82

Preparación de ácido 2-{[4-(5-metoxindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-{[4-(5-metoxindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 5-metoxindol-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 82a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 83

Preparación de ácido 2-{[4-(1N-metilindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-{[4-(1N-metilindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonil}-amino-6-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de DCC y HOBT y se trata con ácido 1N-metilindol-2-yl-carboxílico para generar el título amida.
- b. El éster inicial 83a se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 84

Preparación de ácido 2-[[4-(N-morfolinocarbonil)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(clorocarbonil)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-ynoato: La acetamida 69a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de Et_3N y se trata con un exceso de trifosgeno para dar cloruro de carbonilo.
- b. Metil 2-[[4-(N-morfolinocarbonil)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilpent-4-ynoato. El cloruro de carbonilo 84a se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de Et_3N a 0°C y se trata con un eq de morfolina, para dar el título urea
- c. El éster inicial 84b se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 85

Preparación de ácido 2-[[4-(N-morfolinocarbonil)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-feniloxihex-4-ynoico

- a. Metil 2-[[4-(clorocarbonilamino)-bencenosulfonil]-amino-5-feniloxihex-4-ynoato: La acetamida 74a se hidroliza y se esterifica como se describe para el compuesto 69b. Este material crudo se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de Et_3N y se trata con un exceso de trifosgeno para dar título de cloruro de carbonilo.
- b. Metil 2-[[4-(N-morfolinocarbonil)-amino]-bencenosulfonil]-amino-5-fenilhex-4-ynoato. El cloruro de carbonilo 85a se toma en CH_2Cl_2 , en presencia de Et_3N a 0°C y se trata con un eq de morfolina, para dar el título urea
- c. El éster inicial 82b se saponifica de acuerdo al procedimiento descrito para el compuesto 69c para dar el título ácido.

Ejemplo 86**Preparación de 2-[[4-(*N*-morfolinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-metoxihex-4-ácido y-noico**

La amina inicial **71c** se acopla al cloruro de *N*-Morfolinocarbonilo, y se hidroliza de acuerdo con lo descrito para los compuestos **71d-e** con objeto de obtener el ácido titulado.

ESI MS: m/z (intensidad rel.) 448.1 (25, M + NH₄⁺), 462.2 (10, M + H⁺).

Ejemplo 87**Preparación de 2-[[4-(*N*-pirrolidinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-ácido y-noico**

a. Metil 2-[[4-(*N*-pirrolidinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato: el cloruro de carbamiol **84a** se toma en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N a 0°C y se trata con 1 eq de morfolina para obtener la urea titulada.

b. El éster inicial 87a se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** con objeto de obtener el ácido titulado.

Ejemplo 88**Preparación de 2-[[4-(*N*-pirrolidincarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico**

La amina inicial **71c** se acopla al cloruro de *N*-prillolidinocarbonilo, y se hidroliza como se describió para los compuestos **71d-e** con objeto de obtener el ácido titulado.

ESI MS: m/z (intensidad rel.) 427.2 (40, M + NH₄⁺), 410.2 (100, M + H⁺).

Ejemplo 89**Preparación de 2-[[4-(*N*-feniloaminocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-ácido y-noico**

a. Metil 2-[[4-(*N*-feniloaminocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato: el cloruro de carbamiol **84a** se toma en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N y se trata con 1 eq de anilina para obtener la urea titulada.

b. El éster inicial 89a se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** con objeto de obtener el ácido titulado.

Ejemplo 90

Preparación de 2-[[4-(*N,N'*-metilfenilaminocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-ácido y-noico

- a. **Metil 2--[[4-(*N,N*-metilfenilaminocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato:** el cloruro de carbamiol **84a** se toma en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N y se trata con 1 eq de metilanilina para obtener la urea titulada.
- b. El éster inicial **90a** se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** con objeto de obtener el ácido titulado.

Ejemplo 91

Preparación de 2-[[4-(*N*-[4-metiloxazol-2-yl]-carbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-ácido y-noico

- a. **Metil 2--[[4-(*N*-[4-metiloxazol-2-yl]-carbonilo)amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-yn-oato:** el cloruro de carbamiol **84a** se toma en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N y se trata con 1 eq de 2-amino-4-metiloxazol para obtener la urea titulada.
- b. El éster inicial **91a** se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** con objeto de obtener el ácido titulado.

Ejemplo 92

Preparación de 2-[[4-(*N*-[benztiazol-2-yl]-carbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilpent-4-ácido y-noico

- a. **Metil 2--[[4-(*N*-[benztiazol-2-yl]-carbonilo)amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenil-pent-4-yn-oato:** el cloruro de carbamiol **84a** se toma en CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N y se trata con 1 eq de 2-amino-4-benztiazol para obtener la urea titulada.
- b. El éster inicial **92a** se saponifica de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **69c** con objeto de obtener el ácido titulado.

Ejemplo 93

Preparación de 2-[(4-acetilamino)-bencenosulfonilo]-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico

La amina inicial **71c** se acopla al cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, y se hidroliza según se describe para los compuestos **71-d-e** para obtener el ácido titulado.

Ejemplo 94

Preparación de 2-[(4-(4-metoxibencenosulfonilo)-amino)-bencenosulfonilo]-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico

La amina inicial **71c** se acopla al cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo, y se hidroliza según se describe para los compuestos **71-d-e** para obtener el ácido titulado.

IX. Ejemplos – composiciones y métodos de uso

Los compuestos de la invención son útiles en la preparación de composiciones para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad no deseada de MP. Los siguientes ejemplos de composiciones y métodos no se limitan a la invención, sino que brindan una guía para el experto en el arte, en cuanto a la preparación y uso de los compuestos, composiciones y métodos de la invención. En cada caso, pueden sustituirse otros compuestos de la invención por el compuesto del ejemplo que se indica más abajo con resultados similares. El practicante experto podrá apreciar que los ejemplos ofrecen una guía y pueden ser variados con base en el estado y el paciente que se va a tratar.

Las siguientes abreviaciones se utilizan en esta sección:

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

SDA: alcohol desnaturalizado sintéticamente

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de América

Ejemplo A

De acuerdo con la presente invención, una composición en forma de tableta para administración por vía oral, se hace comprendiendo:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
El compuesto del Ejemplo 1	15 mg
Lactosa	120 mg
Almidón de maíz	70 mg
Talco	4 mg
Magnesio Stuart	1 mg

A un sujeto humano femenino que pesa 60 Kg. (132 lb) que sufre de artritis reumatoidea, se le trata con un método de esta invención. Específicamente, se le administra durante 2 años un régimen de tres tabletas diarias tomadas por vía oral.

Al final del período de tratamiento, se examina a la paciente y se encuentra que se ha reducido la inflamación y ha mejorado su movilidad sin presentar dolor concomitante.

Ejemplo B

De acuerdo con la presente invención, una cápsula para administración por vía oral se hace con:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (%a/p)</u>
El compuesto del Ejemplo 4	15%
Polietileno glicol	85%

Un sujeto humano masculino con un peso de 90 Kg. (198 lb), que sufría de osteoartritis se le trata con un método de esta invención. En términos específicos, durante 5 años se le administra diariamente una cápsula de 70 mg del compuesto del Ejemplo 3 a dicho sujeto.

Al finalizar el período del tratamiento, se examina al paciente por medio de radiografías, artroscopia y/o MRI, encontrándose que no ha avanzado la erosión ni la fibrilación del cartilago articular.

Ejemplo C

Una composición con base salina para administración por vía oral, según la presente invención se hace con:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (%p/v)</u>
El compuesto del Ejemplo 7	5%
Alcohol polivinilo	15%
Solución salina	80%

Un paciente con una profunda abrasión en la córnea se aplica la gota en cada ojo dos veces al día. Se acelera el proceso de curación sin ninguna secuela visual.

Ejemplo D

De acuerdo con la presente invención se prepara una composición tópica comprendiendo:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (%p/v)</u>
El compuesto del Ejemplo 9	0.20
Cloruro de benzalconio	0.02
Timerosal	0.002
d-Sorbitol	5.00

Glicina	0.35
Aromáticas	0.075
<u>Agua purificada</u>	<u>c.s.</u>
Total =	100.00

Un paciente que presenta quemaduras con agentes químicos, se aplica la composición en cada cambio de vendajes (b.i.d.). Las cicatrices disminuyen en forma sustancial.

Ejemplo E

Según la presente invención, una composición para inhalación con aerosol se hace con lo siguiente:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (%p/v)</u>
Compuesto del Ejemplo 13	5.0
Alcohol	33.0
Acido ascórbico	0.1
Mentol	0.1
Sacarina de sodio	0.2
<u>Propulsante (F12, F114)</u>	<u>c.s.</u>
Total =	100.0

Un enfermo de asma se aplica 0.01 ml en la boca mientras inhala por medio de un accionador. Disminuyen los síntomas del asma.

Ejemplo F

Según la presente invención, se hace una composición tópica oftálmica, con lo siguiente:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (%p/v)</u>
El compuesto del Ejemplo 16	0.10
Cloruro de benzalconio	0.01
EDTA	0.05
Hidroxietilcelulosa (NATROSOL M)	0.50
Metabisulfito de sodio	0.10
<u>Cloruro de sodio (0.9%)</u>	<u>c.s.</u>
Total =	100.0

Un sujeto humano masculino que pesa 90 Kg. (198 lb) y sufre de ulceraciones en la córnea, recibe tratamiento mediante un método de esta invención. Específicamente, durante 2 meses, se aplica en el ojo afectado del sujeto una solución salina que contiene 10 mg del compuesto del Ejemplo 16, dos veces al día.

Ejemplo G

Una composición para administración parenteral se hace con el siguiente contenido:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
El compuesto del Ejemplo 12	100 mg/ml catalizador

Catalizador:

Amortiguador de citrato de sodio con (por ciento por peso del catalizador):

lecitina	0.48%
carboximetilcelulosa	0.53
povidona	0.50
metilparaben	0.11
propilparaben	0.011

Los ingredientes enunciados arriba se mezclan formando una suspensión. Aproximadamente 2.0 ml de la suspensión se administran, en forma inyectada, a un sujeto humano con un tumor premetastásico. El sitio en que se aplica la inyección se yuxtapone con el tumor. Esta dosis se repita diariamente dos veces durante aproximadamente 30 días. Al cabo de este lapso, ceden los síntomas de la enfermedad, y la dosis se disminuye gradualmente para dar mantenimiento al paciente.

Ejemplo H

Se prepara una composición para enjuague bucal:

<u>Componente</u>	<u>%p/v</u>
El compuesto del Ejemplo 14	3.00
Alcohol SDA 40	8.00
Saborizante	0.08
Emulsificante	0.08

Fluoruro de sodio	0.05
Glicerina	10.00
Edulcorante	0.02
Acido benzóico	0.05
Hidróxido de sodio	0.20
Tintura	0.04
Agua	Equilibrio al 100%

Un paciente con enfermedad de las encías emplea 1 ml del enjuague bucal tres veces al día para prevenir una mayor degeneración oral.

Ejemplo I

Se prepara una composición en forma de gragea:

<u>Componente</u>	<u>%p/v</u>
El compuesto del Ejemplo 35	0.01
Sorbitol	17.50
Manitol	17.50
Almidón	13.60
Edulcorante	1.20
Saborizante	11.70
Color	0.10
Jarabe de maíz	Equilibrio al 100%

Un paciente utiliza la gragea para evitar que se afloje un implante en el maxilar.

Ejemplo J

Composición en forma de goma de mascar.

<u>Componente</u>	<u>%p/v</u>
El compuesto del Ejemplo 55	0.03
Cristales de sorbitol	38.44
Base de goma de mascar	20.00
Paloja-T	
Sorbitol (70% solución acuosa)	22.00
Manitol	10.00
Glicerina	7.56
Saborizante	1.00

Un paciente mastica la goma de mascar para prevenir aflojamiento de las prótesis dentales.

Ejemplo K

<u>Componentes</u>	<u>%p/v</u>
El compuesto del Ejemplo 28	4.0
Agua USP	50.656
Metilparaben	0.05
Propilparaben	0.01
Goma Xántica	0.12
Goma Guar	0.09
Carbonato de calcio	12.38
Antiespuma	1.27
Sacarosa	15.0
Sorbitol	11.0
Glicerina	5.0
Alcohol bencilo	0.2
Acido cítrico	0.15
Enfriador	0.00888
Saborizante	0.0645
Colorante	0.0014

La composición se prepara mezclando primero 80 Kg. de glicerina y todo el alcohol bencilo, calentándolo a 65°C, luego se agregan lentamente y se mezclan el metilparaben, el propilparaben, el agua, la goma xántica, y la goma guar. Estos ingredientes se mezclan durante aproximadamente 12 minutos con un mezclador en línea Silverson. Lentamente se agregan los siguientes ingredientes en el orden que sigue: el resto de la glicerina, sorbitol, C antiespuma, carbonato de calcio, ácido cítrico y la sacarosa. Los saborizantes y enfriadores se combinan aparte y se agregan luego lentamente a los demás ingredientes. Mezclar durante aproximadamente 40 minutos. El paciente toma la fórmula para evitar un ataque de colitis.

Ejemplo L

Una mujer obesa definida como propensa a la osteoartritis recibe la cápsula descrita en el Ejemplo B, con objeto de prevenir los síntomas de osteoartritis. De forma específica, se administra una cápsula diaria al sujeto.

Se examina a la paciente por medio de radiografías, artroscopia y/o MRI, encontrándose que no presenta avances significativos de erosión/fibrilación del cartílago articular.

Ejemplo M

A un sujeto humano masculino que pesa 90 Kg. (198 lb) y sufre una lesión deportiva, se le administra la cápsula descrita en el Ejemplo B para prevenir los síntomas de osteoartritis. En detalle, se le administra una cápsula diaria al sujeto.

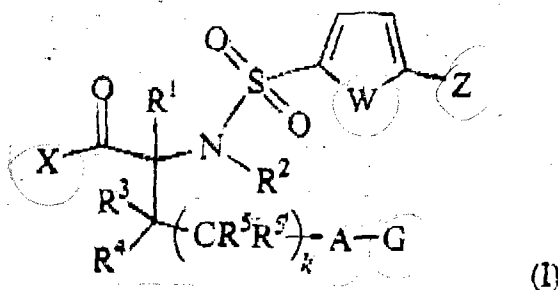
Se examina al paciente con radiografías, artroscopia y/o MRI, sin encontrar avances significativos de erosión/fibrilación del cartílago articular.

Todas las referencias aquí descritas han sido incorporadas por referencia.

Mientras que se han descrito presentaciones particulares de la presente invención, será obvio para los expertos en el arte que es posible hacer varios cambios y modificaciones de esta invención, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Se pretende cubrir en las reivindicaciones anexas todas esas modificaciones que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

SE REIVINDICA:

1. Un compuesto que tiene una estructura según la fórmula (I)



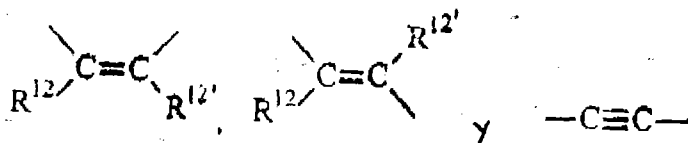
en la que:

- (A) X se selecciona de -OH y -NHOH;
- (B) W se selecciona de -S-, -O-, -N(R³³)=C(R^{33'})-, -N=C(R³³)-, y -N=N-, en donde R³³ y R^{33'} se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (C) R¹ es -(CR⁶R^{6'})_lR³⁴, donde l es de 0 a aproximadamente 4; R⁶ y R^{6'} se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R³⁴ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno;
- (D) R² es -(CR⁷R^{7'})_m-R³⁵, donde m es de 0 a cerca de 4; R⁷ y R^{7'} se seleccionan independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R³⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (E) R³ es -(CR⁸R^{8'})_n-R⁹, donde n es de 0 a alrededor de 4; R⁸ y R^{8'} se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R⁹ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, ariloxi, heteroalquilo, heteroariloxi, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno;
- (F) R⁴ es -(CR¹⁰R^{10'})_z-A'-(CR^{10''}R^{10'''})_o-R¹¹, donde A' se selecciona de un enlace covalente, -O-, -S- y SO₂; z es de 0 a cerca de 4; o es de 0 a

aproximadamente 4; R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$, y $R^{10'''}$ se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno;

(G) R^5 y R^5 se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y k es de 0 a aproximadamente 4;

(H) A se selecciona de



donde R^{12} y $R^{12'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, halógeno y $\text{---} \text{CONR}^{13} \text{R}^{13'}$, en donde:

- (1) R^{13} y $R^{13'}$ se selecciona cada uno de manera independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, y heteroarilo, o
- (2) R^{13} y $R^{13'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;

(I) G se selecciona de:

- (1) hidrógeno;
- (2) $\text{---} (\text{CR}^{14} \text{R}^{14'})_p \text{---} \text{R}^{15}$, donde p es de 0 a cerca de 4; R^{14} y $R^{14'}$ se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{15+} se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloalquilo, y heteroariloalquilo; alg
- (3) $\text{---} (\text{CR}^{16} \text{R}^{16'})_q \text{---} \text{Y} \text{---} (\text{CR}^{17} \text{R}^{17'})_r \text{---} \text{R}^{18}$, donde q es de 1 a cerca de 5 y r es de 0 a aproximadamente 4; R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} y $R^{17'}$ se seleccionan alg
110

independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; Y se selecciona de -O- y -S-; y R^{18} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, siempre y cuando $r=0$, R^{18} no sea hidroxilo ni alcoxi;

- (4) $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{37'}$, donde (a) R^{37} y $R^{37'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o (b) R^{37} y $R^{37'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados se juntan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contenga entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; y
- (5) $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{19'})_s-\text{NR}^{20}\text{R}^{20'}$, donde s es de 1 a cerca de 4; R^{19} y $R^{19'}$ se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{20} y $R^{20'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de:
 - (a) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
 - (b) $-\text{C(O)}\text{R}^{21}$, en donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{21} y R^{20} , junto con el grupo amida al que están enlazados, pueden unirse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contenga entre 5 y 8 átomos anillados de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;
 - (c) $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{22}\text{R}^{22'})_t-\text{R}^{23}$, donde t es de 0 a cerca de 4; R^{22} y $R^{22'}$ se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi; y R^{23} se selecciona de alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{23} y R^{20} , junto con el grupo sulfonamida al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

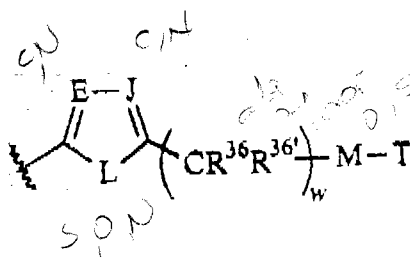
- (d) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{24'}$, donde (I) R^{24} y $\text{R}^{24'}$ se seleccionan independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o (II) R^{24} y $\text{R}^{24'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos y;
- (e) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, donde OR^{25} se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o
- (f) R^{20} y $\text{R}^{20'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; y

(J) **Z** se selecciona de:

- (1) cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- (2) $-\text{D}-(\text{CR}^{26}\text{R}^{26'})_u\text{R}^{27}$, donde:
- (a) u es de 0 a aproximadamente 4;
- (b) D se selecciona de $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{SO}_2$;
- (c) R^{26} y $\text{R}^{26'}$ se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y
- (d) R^{27} se selecciona de arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo y, si D es $-\text{C}\equiv\text{C}-$ o $\text{CH}=\text{CH}-$, entonces R^{27} puede seleccionarse también de $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{28'}$, donde (I) R^{28} y $\text{R}^{28'}$ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (II) R^{28} y $\text{R}^{28'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

(3) $-NR^{29}R^{29'}$, donde:

- (a) R^{29} y $R^{29'}$ se selecciona independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo, $C(O)-Q-(CR^{30}R^{30'})_vR^{31}$, donde v es de 0 a cerca de 4; Q se selecciona de un enlace covalente y $-NR^{32}-$, R^{30} y $R^{30'}$ se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; R^{31} y R^{32} (I) cada uno se selecciona en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (II) R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; o R^{29} y R^{32} , junto con los átomos de nitrógeno a los que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; o
- (b) R^{29} y $R^{29'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; y



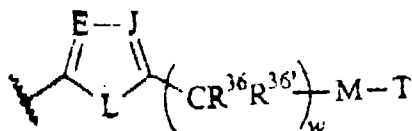
(4) , donde

- (a) E y J independientemente se seleccionan de $-CH-$ y $-N-$;
- (b) L se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-C(R^{38})=C(R^{38'})-$, $N=C(R^{38})-$, y $-N=N-$, donde R^{38} y $R^{38'}$ cada uno se selecciona en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (c) w es de 0 a aproximadamente 4;

- (d) R^{36} y $R^{36'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, y alcoxi;
- (e) M se selecciona de un enlace covalente, $-O-$, $-SO_x-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{39}-$, $-NR^{39}-$, y $-NR^{39}C(O)-$; donde x es de 0 a 2; y R^{39} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y haloalquilo; y
- (f) T es $-(CR^{40}R^{40'})_y-R^{41}$, donde y es de 0 a aproximadamente 4; R^{40} y $R^{40'}$ cada uno se selecciona en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi y ariloxi; y R^{41} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{39} y R^{41} , junto con los átomos a los que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; o R^{38} y R^{41} , junto con los átomos a los que están enlazados se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

o un isómero, diastereómero o enantiómero óptico para la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida, éster o imida biohidrolizable de los mismos.

- El compuesto de la Reivindicación 1, en la que A es $-C\equiv C-$.
- El compuesto de la Reivindicación 1, en la que W se selecciona de $-S-$ y $-CH=CH-$.
- El compuesto de la Reivindicación 3, en la que Z se selecciona de $-D-(CR^{26}R^{26'})_uR^{27}$, $-NR^{29}R^{29'}$, y

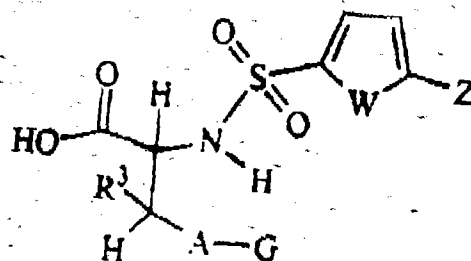


donde R^{12} y $R^{12'}$ se selecciona cada uno de manera independiente de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo.

15. El compuesto de la Reivindicación 12, en la que G se selecciona de:

- (1) hidrógeno;
- (2) $-(CR^{14}R^{14'})_p-R^{15}$, donde p es 0 ó 1; R^{14} y $R^{14'}$ cada uno es hidrógeno; y R^{15} se selecciona de alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (3) $-(CR^{16}R^{16'})_q-Y-(CR^{17}R^{17'})_r-R^{18}$, donde q es 1 y r es 0 ó 1; R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} y $R^{17'}$ cada uno es hidrógeno; Y se selecciona de $-O-$ y $-S-$; y R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo; y
- (4) $-(CR^{19}R^{19'})_s-NR^{20}R^{20'}$, donde s es 1; R^{19} y $R^{19'}$ cada uno es hidrógeno; y R^{20} y $R^{20'}$ se selecciona cada uno de manera independiente de:
 - (a) hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
 - (b) $-C(O)R^{21}$, donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{21} y R^{20} , junto con el grupo amida al que están enlazados, pueden unirse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 6 átomos anillados de los cuales 1 o 2 son heteroátomos; y
 - (c) $-SO_2-(CR^{22}R^{22'})_t-R^{23}$, donde t es 0 y R^{23} se selecciona de alquilo, arilo, y heteroarilo; o
 - (d) R^{20} y $R^{20'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 6 átomos anillados, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos.

16. Un compuesto que tenga la estructura de acuerdo con la Fórmula (II)

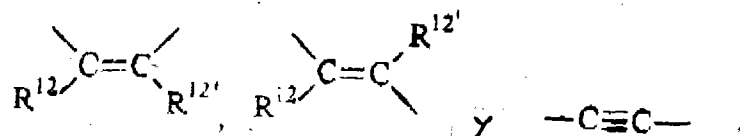


(II)

en la que:

- (A) W se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{33})-$, $-C(R^{33})=C(R^{33})-N=C(R^{33})-$, y $-N=N-$, en la que R^{33} y $R^{33'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (B) R^4 es $-(CR^{10}R^{10'})_z-A'-(CR^{10''}R^{10'''})_o-R^{11}$, en la que A' se selecciona de un enlace covalente, $-O-$, $-S-$ y SO_2 ; z es de 0 a aproximadamente 4; o es de 0 a cerca de 4; R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ y $R^{10'''}$ se selecciona cada uno independientemente; de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno;

(C) A se selecciona de:



donde R^{12} y $R^{12'}$ se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, halógeno, y $-CONR^{13}R^{13'}$, donde:

- (1) R^{13} y $R^{13'}$ se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, y heteroarilo, o
- (2) R^{13} y $R^{13'}$, junto el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

(D) G se selecciona de:

- (1) hidrógeno;
- (2) $-(CR^{14}R^{14'})_p-R^{15}$, donde p es de 0 a aproximadamente 4; R^{14} y $R^{14'}$ se selecciona cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ariloalquilo, y heteroariloalquilo;
- (3) $-(CR^{16}R^{16'})_q-Y-(CR^{17}R^{17'})_r-R^{18}$, donde q es de 1 a cerca de 4 y r es de 0 a aproximadamente 4; R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} , y $R^{17'}$ se seleccionan de forma independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; Y se selecciona de $-O-$ y $-S-$; y R^{18} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo; siempre y cuando $r=0$, R^{18} no sea hidroxilo ni alcoxi;
- (4) $-\text{CONR}^{37}R^{37'}$, donde (a) R^{37} y $R^{37'}$ se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o (b) R^{37} y $R^{37'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y
- (5) $-(CR^{19}R^{19'})_s-NR^{20}R^{20'}$, donde s es de 1 a cerca de 4; R^{19} y $R^{19'}$ se seleccionan independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{20} y $R^{20'}$ se selecciona cada uno en forma independiente de:
 - (a) hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
 - (b) $-C(O)R^{21}$, donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{21} y R^{20} junto con el grupo amida al que están enlazados pueden unirse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;
 - (c) $-\text{SO}^2-(CR^{22}R^{22'})_t-R^{23}$, donde t es de 0 a aproximadamente 4; R^{22} y $R^{22'}$ se selecciona cada uno en forma independiente, de

hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y R^{23} se selecciona de alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{23} y R^{20} , junto con el grupo sulfonamida al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

- (d) $-C(O)NR^{24}R^{24'}$, donde (I) R^{24} y $R^{24'}$ se seleccionan independientemente, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o (II) R^{24} y $R^{24'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;
- (e) $-C(O)OR^{25}$, donde R^{25} se selecciona de alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o
- (f) R^{20} y $R^{20'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos, y

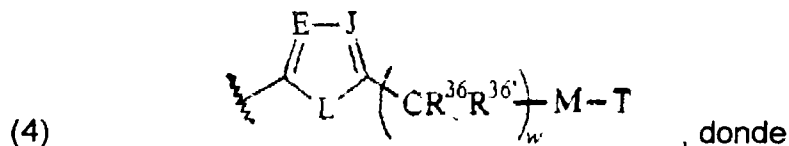
(E) Z se selecciona de:

- (1) cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- (2) $-D-(CR^{26}R^{26'})_uR^{27}$, donde
 - (a) u es entre 0 y cerca de 4;
 - (b) D se selecciona de $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-SS-$ y $-SO_2$;
 - (c) R^{26} y $R^{26'}$ se selecciona cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; y
 - (d) R^{27} se selecciona de arilo, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo y, si D es $-C\equiv C-$, o $-CH=CH-$, entonces R^{27} puede

también seleccionarse de $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{28}$, donde (I) R^{28} y R^{28} se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (II) R^{28} y R^{28} , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

(3) $-\text{NR}^{29}\text{R}^{29}$, donde

- (a) R^{29} y R^{29} se selecciona cada uno de manera independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo, y $\text{C}(\text{O})-\text{Q}-(\text{CR}^{30}\text{R}^{30})_v\text{R}^{31}$, donde v es de 0 a aproximadamente 4; Q se selecciona de un enlace covalente y $-\text{NR}^{32}$; R^{30} y R^{30} se selecciona cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi; R^{31} y R^{32} (I) se selecciona independientemente cada uno, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (II) R^{31} y R^{32} , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R^{29} y R^{32} , junto con los átomos de nitrógeno a que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; o
- (b) R^{29} y R^{29} , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y



- (a) E y J se seleccionan independiente, de $-\text{CH}-$ y $-\text{N}-$;

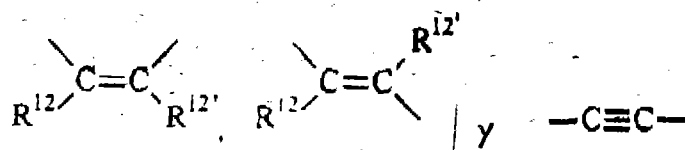
- (b) L se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{38})-$, $-C(R^{38})=C(R^{38})-$, $-N=C(R^{38})-$, y $-N=N-$, donde R^{38} y $R^{38'}$ se selecciona cada uno independientemente, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (c) w es de 0 a cerca de 4;
- (d) R^{36} y $R^{36'}$ se seleccionan independientemente, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, y alcoxi;
- (e) M se selecciona de un enlace covalente, $-O-$, $-SO_x-$, $-C(O)-$, $C(O)NR^{39}-$, $-NR^{39}-$, y $-NR^{39}C(O)-$, donde x es de 0 a 2; y R^{39} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y haloalquilo; y
- (f) T es $-(CR^{40}R^{40'})_y-R^{41}$, donde y es de 0 a aproximadamente 4; R^{40} y $R^{40'}$ se selecciona en forma independiente, de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi y ariloxi; y R^{41} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{39} y R^{41} , junto con los átomos a que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos; o R^{38} y R^{41} , junto con los átomos a que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo entre 5 y 8 átomos anillados, de los cuales entre 1 y 3 son heteroátomos;

o un isómero, diastéromero o enantiómero óptico para la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida, éster, o imida biohidrolizables de los mismos.

17. El compuesto de la Reivindicación 16, en la que:

- (A) W se selecciona de $-S-$ y $-CH=CH-$;
- (B) R^4 es $-(CR^{10}R^{10'})_z-A'-(CR^{10''}R^{10'''})_o-R^{11}$, donde A' es un enlace covalente o $-O-$; o es 0 ó 1; z es 0 ó 1; R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ y $R^{10'''}$ son hidrógeno; y R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo;

(C) A se selecciona de:

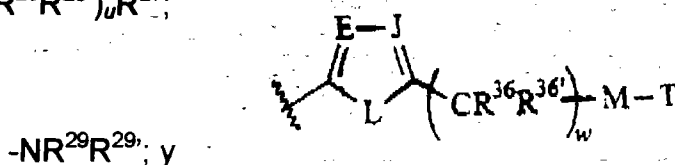


donde R^{12} y $\text{R}^{12'}$ se seleccionan independientemente, de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo; y

(D) G se selecciona de:

- (1) hidrógeno;
- (2) $-\text{CR}^{14}\text{R}^{14'}\text{R}^{15}$, donde p es de 0 ó 1; R^{14} y $\text{R}^{14'}$ son hidrógeno; y R^{15} se selecciona de alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
- (3) $-(\text{CR}^{16}\text{R}^{16'})_q\text{Y}-(\text{CR}^{17}\text{R}^{17'})_r\text{R}^{18}$, donde q es 1 y r es 0 ó 1; R^{16} , $\text{R}^{16'}$, R^{17} , y $\text{R}^{17'}$ son hidrógeno; Y se selecciona de $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$; y R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo; y
- (4) $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{19'})_s\text{NR}^{20}\text{R}^{20'}$, donde s es 1; R^{19} y $\text{R}^{19'}$ cada uno es hidrógeno; y R^{20} y $\text{R}^{20'}$ se seleccionan independientemente, de:
 - (a) hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;
 - (b) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{21} y R^{20} , junto con el grupo amida al que están enlazados, pueden unirse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo 5 o 6 átomos anillados, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos; y
 - (c) $-\text{SO}_2-(\text{CR}^{22}\text{R}^{22'})_t\text{R}^{23}$, donde t es 0 y R^{23} se selecciona de alquilo, arilo, y heteroarilo; o
 - (d) R^{20} y $\text{R}^{20'}$, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, conteniendo 5 o 6 átomos anillados, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos.

18. El compuesto de la Reivindicación 17, en la que Z se selecciona de $-D-(CR^{26}R^{26'})_uR^{27}$,

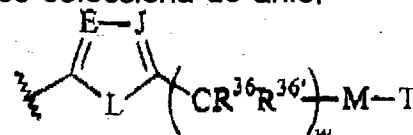


19. El compuesto de la Reivindicación 18, en la que Z es $-D-(CR^{26}R^{26'})_uR^{27}$, donde D se selecciona de $-C\equiv C-$, $-C=C-$ y $-N=N-$, u es 0, y R^{27} se selecciona de arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo.

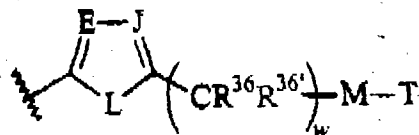
20. El compuesto de la Reivindicación 17, en la que Z es $-NR^{29}R^{29'}$, donde R^{29} es hidrógeno y $R^{29'}$ es $-C(O)-Q-(CR^{30}R^{30'})_vR^{31}$, en donde Q es un enlace covalente y v es 0.

21. El compuesto de la Reivindicación 20, en la que R^{31} se selecciona de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

22. El compuesto de la Reivindicación 18, en la que Z es



donde E y J son ambos $-CH-$, w es 0, L es $-C(R^{38})=C(R^{38})-$, y R^{38} y T se unen para formar un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido, conteniendo de 0 a 2 heteroátomos anillados.



23. El compuesto de la Reivindicación 18, en la que Z es y
donde tanto E como J son $-CH-$, w es 0, y L es $-HC=CH-$.

24. El compuesto de la Reivindicación 17 en la que M se selecciona de un enlace covalente, $-O-$ y $-S-$.

25. El compuesto de la Reivindicación 17, en la que T es $-(CR^{40}R^{40'})_yR^{41}$, donde y es 0 y R^{41} se selecciona de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

26. Un compuesto seleccionado del grupo que consta de:

2-[[4'-Fluor-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-(4-Feniloxifenilsulfonilo)-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]sulfonilo]-amino-5-(4-morfolino-fenilo)-pent-4-ácido y-noico;

2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(3-morfoline-fenilo)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[1,1'-4',1''-Trifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metiltio-(1,1'-bifenilo)p-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[3',4'-Metilenodioxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-{4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo-(1,1'-bifenilo)-4-yl)-sulfonilo}-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxietoxi)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-(2-N-pirrolidino-etoxi)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[3'-Etoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[4-(4-Metilfenilo)-acetilenilobenceno sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[4-(4-Metilfenilo)-acetilenilobenceno sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-(4-Fenilazobencenosulfonilo)-amino-5-fenilpent-ácido y-noico;
 2-[[4'-Feniloxi(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(piridina-3-yl)pent-4-ácido y-noico;
 2-[4-(4-Metoxifenilo)-acetilenilobenceno sulfonilo]-amino-5-(piridina-3-yl)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(piridina-3-yl)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(furano-2-yl)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-(2-Metoxietoxi)-(1,1-bifenilo)-4-yl]sulfonilo]-amino-5-(furano-2-yl)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-(2-N-pirrolidino-etoxi)-(1,1-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo-amino-5-(furano-2-yl)-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(tiofeno-2-yl)-pent-4-ácido y-noico';
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo]-amino-5-(N-metilpirrol-2-yl)-pent-4-ácido y-noico';
 2-[[4'-n-Butoxibenceno)-sulfonilamino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[5-(4-Metoxifenilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[5-(4-Metoxifenilácetilenil)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-bencenosulfonilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-bencenosulfonilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;

2-[[5-bencenosulfonilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[5-(4-Metoxifenilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo}-amino-5-(3-N-MORFOLINO)-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[5-(4-Metoxifenilo)-tiofeno-2-yl]-sulfonilo}-amino-5-(3-N,N-dimetilamino)-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[(1,1'-Bifenilo-4-yl)-amino-6-pirrolidinohex-4-ácido y-noico
 2-[[4'-Metoxi(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-pirrolidinohex-5-ácido y-noico;
 2-[1,1'-Bifenilo)-4-yl-sulfonilo]-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metiltio-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 20[4[(4-Metoxifenilo)-acetilenilobencenosulfonilo]-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'Feniloxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-(4N-acetilpiperazina-1N-yl)-hex-4-ácido y-noico;
 4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-(4N-metanosulfonilpiperazina-1N-yl)-hex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-(4N-fenilpiperazina-1N-yl)-hex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-pirrolidinohex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-(n,N-dimetilamino)-hex-4-ácido y-noico;
 2-[4-(N-4-Metoxibenzoilo)-aminobencenosulfonilo]-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2-[4-(N-4-Butoxibenzoilo)-aminobencenosulfonilo]-amino-6-morfolinohex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-fenilhex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-(2-Metoxietoxi)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-fenilhex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-(2-N-Pirrolidino-etoxi)-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-fenilhex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Bromo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo-N-metilo}-amino-6-metoxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-(2-metoxietoxi)-metoxihex-4-ácido y-noico;

2-{[4'-Bromo-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-fenilhoxi-4-ácido y-noico;
 2-{[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-metoxyhex-4-ácido y-noico;
 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-feniltiohex-4-ácido y-noico;
 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-[5-furano-2-yl]-oxadiazol-2-yl]-fenilhex-4-ácido y-noico;
 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-6-[5-(N-pirrolidinilo)-tiadiazol-2-yl]-tiohex-4-ácido y-noico;
trans-2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-5-fenil-pent-4-ácido e-noico;
 2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-3-benciloximetilo-pent-4-ácido e-noico;
 2-[1,1'-Bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-3-benciloximetilo-pent-4-ácido e-noico;
cis-2-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-5-(N-pirrolidinocarbonilo)-pent-4-ácido e-noico;
 (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 (2R)-{[4'-Tiometoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-metoxi-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 (2R)-{[4'-Feniloxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 (2R)-{[4'-Metoxi-(1,1'-bifenilo)-4-yl]-sulfonilo}-amino-(3S)-(2-metoxietoxi)-5-feniltiometil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(4-Clorobenzoilo)amino]-bencenosulfonilo}-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(4-Metoxibenzoilo)amino]-bencenosulfonilo}-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(5-Propilpiridina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(6-N-Pirrolpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-5-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(4-Metoxibenzoilo)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-6-fenil-pent-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(6-Trifluorometilpiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(6-Cianopiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(6-Trifluorometilmetoxipiridina-3-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-{[4-(5-Metilpirizina-2-oyl)-amino]-bencenosulfonilo}-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;

2-[[4-(5-Metoxindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(1*N*-Metilindol-2-oyl)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-6-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-Morfolinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-Morfolinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-feniloxihex-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-pirrolidinocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-Fenilaminocarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N,N*-Metilfenilcarbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-[4-Metiloxazol-2-yl]-carbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;
 2-[[4-(*N*-[Benzotiazol-2-yl]-carbonilo)-amino]-bencenosulfonilo]-amino-5-fenilo-pent-4-ácido y-noico;

27. Una composición farmacéutica que comprenda:
 - (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1; y
 - (b) un catalizador farmacéuticamente aceptable.
28. Una composición farmacéutica que comprenda:
 - (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 3; y
 - (b) un catalizador farmacéuticamente aceptable.
29. Una composición farmacéutica que comprenda:
 - (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 12;
 - y
 - (b) un catalizador farmacéuticamente aceptable.
30. Una composición farmacéutica que comprenda:
 - (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 16;
 - y
 - (b) un catalizador farmacéuticamente aceptable.
31. Una composición farmacéutica que comprenda:
 - (a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 26;
 - y

(b) un catalizador farmacéuticamente aceptable.

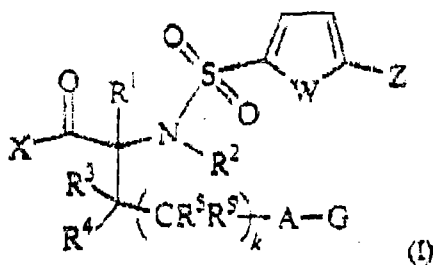
32. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad no deseada de la metaloproteasa en un sujeto mamífero. El método debe comprender la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.
33. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad no deseada de la metaloproteasa en un sujeto mamífero. El método debe comprender la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 3.
34. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad no deseada de la metaloproteasa en un sujeto mamífero. El método debe comprender la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 16.
35. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad no deseada de la metaloproteasa en un sujeto mamífero. El método debe comprender la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 26.
36. Un método para prevenir o tratar un trastorno regulado por metaloproteasas, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consta de artritis, cáncer, trastornos cardiovasculares, trastornos epidérmicos, trastornos oculares, inflamación y enfermedades de las encías, mediante la administración de una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa según la Reivindicación 1, a un mamífero que requiera ese tratamiento.
37. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 16, en el cual el trastorno sea artritis, y se elija del grupo que consiste en osteoartritis y artritis reumatoidea.
38. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 36, en el cual el trastorno sea cáncer, y el tratamiento prevenga o interrumpa el crecimiento de tumores y metástasis.
39. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 36, en el cual el trastorno sea cardiovascular, y se seleccione del grupo que consiste en cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, ruptura de placa, lesión por reperfusión, isquemia, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, restenosis de angioplastia, y aneurisma aórtico.

40. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 36, en el cual el trastorno sea ocular, y se elija del grupo que consiste en ulceración de la córnea, falta de cicatrización de la córnea, degeneración macular, retinopatía, y pterigio.
41. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 36, en el cual el trastorno sea enfermedad de las encías, y se seleccione del grupo que consiste en enfermedad periodontal y gingivitis.
42. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 36, en el cual el trastorno sea de la piel, y se elija del grupo que consiste en restauración y prevención de las arrugas, daño epidérmico provocado por rayos U.V., epidermólisis vesicular hereditaria, psoriasis, esclerodermia, dermatitis atópica y cicatrización.
43. El método para prevenir el aflojamiento de dispositivos protésicos elegidos del grupo consistente en reemplazo de articulaciones y prótesis dentales, mediante la administración de una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa según la Reivindicación 1, a un sujeto mamífero que requiera ese tal tratamiento.
44. Un método para tratar estados inflamatorios de acuerdo con la Reivindicación 36, en el que dicho estado inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis, diverticulitis, inflamación producida por acné, bronquitis, artritis, asma.
45. Un método para tratar esclerosis múltiple, que comprenda la administración a un mamífero que requiera el tratamiento, de una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa, de acuerdo con la Reivindicación 1.
46. Un método para tratar enfermedad musculoesquelética o caquexia, que comprenda la administración a un mamífero que requiera el tratamiento, de una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa, de acuerdo con la Reivindicación 1.

INHIBIDORES DE METALOPROTEASA QUE CONTIENEN ALQUENILO Y ALQUINILO

EXTRACTO

Se revelan compuestos que son inhibidores de metaloproteasas y que son efectivos en el tratamiento de condiciones caracterizadas por actividad excesiva de estas enzimas. En particular, los compuestos tienen una estructura según la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde X, W, Z, A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'} y k tienen los significados descritos en la especificación. Esta invención incluye además isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula de arriba, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres, e imidas de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la metaloproteasa que emplean los compuestos o las composiciones farmacéuticas.

Nota
Los folios 122 y 123, Tarjetas de los archivos
temático y de propietarios, fueron retirados
para archivar.

26-04-2000

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: A 61K 3/18

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
domiciliada en Cincinnati, Ohio, U.S.A.

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 60/122644

(72) INVENTORES: MICHAEL GEORGE, NATCHUS
Grendale, Ohio, E.U.A) ROGER GUNNARD, BOOKLAND
Cincinnati, Ohio, E.U.A); NEIL GREGORY, ALMSTEAD
Loveland, Ohio, E.U.A); STANISLAW, PIKUL (Mason,
Ohio, E.U.A) BISWANATH, DE (Cincinnati, Ohio, E.U.A.)
MENYAN, CHENG (West Chester, Ohio, E.U.A.)

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Marzo 3, 1999

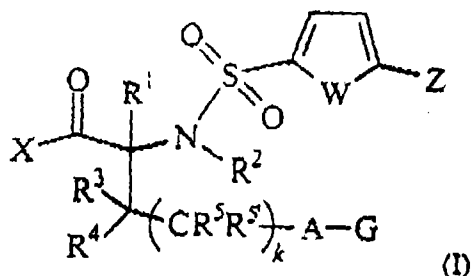
(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: INHIBIDORES DE METALOPROTEASA QUE CONTIENE ALQUENILO Y ALQUINILO QUE SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES CARACTERIZADAS POR ACTIVIDAD EXCESIVA DE ESTAS ENZIMAS.

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de metaloproteasas y que son efectivos en el tratamiento de condiciones caracterizados por actividad excesiva de estas enzimas. En particular, los compuestos tienen una estructura según la siguiente fórmula (I):



En donde X, W, Z, A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁵ y k tienen los significados descritos en la especificación. Esta invención incluye además isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula de arriba, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres, e imidas de los mismos. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la metaloproteasa que emplean los compuestos o las composiciones farmacéuticas.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

224

Patente de Invención

☒

Modelo de Utilidad

☐

☒ Nombre e identificación del solicitante - 1

☐

☒ Nombre e identificación del inventor - 1

☐

☒ Título o nombre de la invención - 1

☐

☒ Descripción - 3

☐

☒ Relivindicaciones - 99

☐

☒ Resumen - 1

☐

☒ Comprobante de pago - 2

☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial

☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador

☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA



FIRMA RESPONSABLE.

Fecha _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-015564

Fecha: 6 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N° 272, obra el poder
N° 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-03-06
430

EXPEDIENTE 0-015564

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/04).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [] NO [x] NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [] NO [x] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [] NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [] NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-26
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC625
00 015.564
A 61 K 31/18 // 31/185

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Abril 26, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	625
EXPEDIENTE	00 015.564
IPC	A 61 K 31/18 // 31/185

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los inhibidores de metaloproteasa inventados, puesto que los términos "dihetero", "alquelino" y "alquinilo" no definen el grupo químico específico de los inhibidores que se quieren proteger. Hacer la aclaración necesaria.
2. En la descripción debe decirse claramente cuál es el problema técnico que se resuelve con la invención y cuáles las ventajas técnicas de los compuestos inventados sobre los conocidos. Hacer las aclaraciones necesarias.
3. Se reivindica un grupo muy amplio de compuestos porque si se hicieran todas las suistituciones reivindicadas, la combinación de todas ellas daría lugar a miles compuestos, lo cual demuestra que el capítulo reivindicatorio no está definiendo el objeto de la solicitud de manera clara, ni precisa, ni concreta, ni concisa. Debe definirse por lo menos la estructura química del heterociclo que es nuevo y del cual se conoce tiene actividad y no mediante esquemas que podrían significar muchísimos compuestos heterocíclicos, sino mediante el nombre químico concreto del heterociclo de manera que se sepa realmente cuales son los compuestos inventados que se quieren proteger; como p. ej. en los folios 37 a 92. Hacer las precisiones del caso.
4. La reivindicación 16 debe hacerse dependiente de la reivindicación 1 para mantener el principio de la unidad de invención
5. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los inhibidores de proteasa inventados.

6. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
7. De acuerdo con las modificaciones hechas en el capítulo reivindicatorio, adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.
8. Y de acuerdo con la modificación hecha en el título, adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Abril 26, 2000

130 120
2000-05-04
430

EXPEDIENTE 0-015564

AUTO 0618

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora Jimena Escobar Uribe, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérrese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 2 MAY 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 4 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA