

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No 94-76 Of 305 P O Box 94948 Santafé de Bogotá, Colombia, S A

Tels (571) 6162051 6162061 6161859 6161860

Fax (571) 6161889

169 166

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00058781 00000001

Folios 157

Fecha (AMD) 2000-09-15 15 48 12

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2352/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

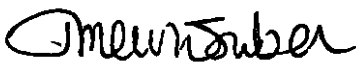
E S D

Re Expediente No 00058781
Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No 94-76 Of 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento

Copia certificada de la solicitud de Patente Numero 9918684 3 presentada en Gran Bretaña el día 9 de agosto de 1999, con la debida traduccion de lo pertinente, incluyendo el capitulo reivindicatorio

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de usaquen
T P 68228
Cod 5376



Personal sig



INVESTOR IN PEOPLE

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport -
South Wales
NP10 8QQ

162

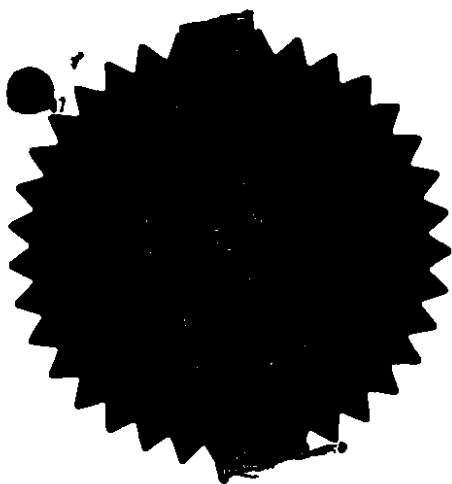
170

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p l c , plc, P L C or PLC

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules

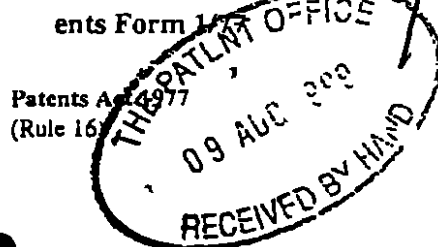


Signed

Andrew Gensy

Dated

118 MAY 2000.



The
Patent
Office

1/77

171¹⁶⁸

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office

Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1	Your reference	Case	4-31108P1
2	Patent application number		-9 AUG 1999
3	9918684.3 Name of applicant (underline all surnames)	NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL SWITZERLAND	
	Patent ADP number (if you know it)		
	If the applicant is a corporate body give the country/state of its incorporation	SWITZERLAND	712548701A
4	Title of invention	Organic compounds	
5	Name of your agent (if you have one)		
	Address for service in the United Kingdom to which all correspondence should be sent (including the postcode)	B A YORKE & CO CHARTERED PATENT AGENTS COOMB HOUSE, 7 ST JOHN S ROAD ISLEWORTH MIDDLESEX TW7 6NH	
	Patents ADP number (if you know it)	1800001	
6	If you are declaring priority from one or more earlier patent applications give the country and the date of filing of the or of each of these earlier applications and (if you know it) the or each application number	Country	Priority application number (if you know it) Date of filing (day/month/year)
7	If this application is divided or otherwise derived from an earlier UK application give the number and the filing date of the earlier application	Number of earlier application	Date of filing (day/month/year)
8	Is a statement of inventorship and of right to grant of a patent required in support of this request? (Answer Yes if a) any applicant named in part 3 is not an inventor or b) there is an inventor who is not named as an applicant or c) any named applicant is a corporate body (see note (d))	Yes	

Patents Form 1/77

- 9 Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document.

Continuation sheet of this form

Description

56

Claim(s)

8

Abstract

Drawing(s)

- 10 If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77)

One

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B A Yorke & Co

B A Yorke & Co

09 08 99

12

Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs E Cheetham
0181 560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office, unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention, either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

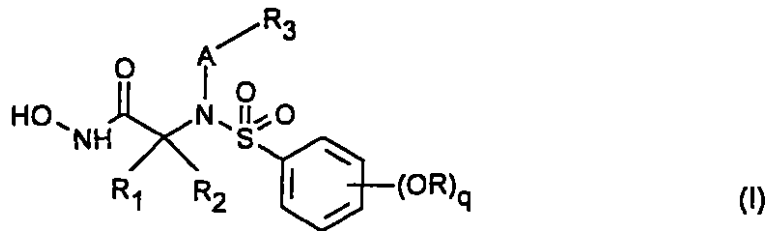
Notes

- If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet and write the continuation sheet in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- For details of the fee and ways to pay, please contact the Patent Office.

Organic Compounds

The invention relates to arylsulfonamido-substituted hydroxamic acid derivatives to processes and novel intermediates for their preparation pharmaceutical compositions comprising said derivatives pharmaceutical compositions comprising selective MMP2 inhibitors the use of the hydroxamic acid derivatives as medicaments a method of treating MMP in particular MMP2 dependent diseases in particular hyperproliferative diseases or conditions in mammals which are responsive to MMP in particular MMP2 inhibition using selective MMP2 inhibitors in particular the hydroxamic acid derivatives of formula I or pharmaceutical compositions comprising selective MMP2 inhibitors, in particular the hydroxamic acid derivatives of formula I

The invention relates in particular to α -amino hydroxamic acid derivatives of the formula I



wherein

R^1 is hydrogen substituted or unsubstituted aryl lower alkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl substituted or unsubstituted heterocyclic-lower alkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl-lower alkyl hydroxy-lower alkyl lower alkoxy-lower alkyl lower alkyl-(thio sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl, amino-lower alkyl or mono- or di-lower alkylamino-lower alkyl

R^2 is hydrogen or lower alkyl

R^3 is substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl substituted or unsubstituted heterocyclic aryl or lower alkyl

A is C_1 - C_3 alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1-5

R is C_2 - C_7 -alkyl which is mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower alcyloxy trifluoromethoxy or cyano C_3 - C_7 -alkenyl or C_3 - C_7 -alkynyl which in each case is

unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower alkoxy trifluoro methoxy or cyano and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

Compounds of formula I are inhibitors of matrix-degrading metalloproteinases (MMPs) and are useful for the treatment of conditions related thereto

q is preferably 1-3, as a rule 1 or 2, preferably 1. Only if it is possible for steric reasons can q also be 4 or 5. If q is 1, OR is for example in the 3 position or preferably in the 4 position.

The general definitions used herein have the following meaning within the scope of the present invention, unless otherwise specified:

Halogen is for example fluorine, chlorine, bromine or iodine. Preferably it is fluorine or chlorine.

Unless stated otherwise, in the present disclosure organic radicals designated "lower" contain not more than 7, preferably not more than 4, carbon atoms.

Aryl represents carbocyclic or heterocyclic aryl.

A lower alkyl group is branched or unbranched and contains 1 to 7 carbon atoms, preferably 1-4 carbon atoms, and represents for example methyl, ethyl, propyl, butyl, isopropyl and isobutyl.

Carbocyclic aryl represents monocyclic or bicyclic aryl, for example phenyl.

or phenyl mono- di- or trisubstituted by one, two or three radicals selected from lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, halogen, cyano, trifluoromethyl or phenoxy or phenyl optionally substituted by lower alkoxy, lower alkyl, halogen, cyano, nitro or trifluoromethyl, or phenyl disubstituted on adjacent carbon atoms by lower-alkylenedioxy, such as methylenedioxy.

or 1- or 2-naphthyl

Preferred is phenyl or phenyl monosubstituted by lower alkoxy phenoxy phenyl halo $\ddot{g}$ en or trifluoromethyl. Particularly preferred is phenyl or phenyl monosubstituted by lower alkoxy halogen or trifluoromethyl

170
173

Carbocyclic aryl-lower alkyl represents preferably straight chain or branched aryl-C₁-C_n-alkyl in which carbocyclic aryl has meaning as defined above e.g. benzyl or phenyl-(ethyl propyl or butyl) each unsubstituted or substituted on the phenyl ring as defined under carbocyclic aryl above advantageously optionally substituted benzyl

Heterocyclic radicals are in particular mono- or bicyclic aza- thia- oxa- thiaza- oxaza- or diaza radicals of aromatic character, and corresponding partly or, in particular completely saturated heterocyclic radicals of this type it being possible for such radicals to be mono- di- or polysubstituted by functional groups. These radicals are linked to the rest of the molecule via a C-C bond and in particular monocyclic or bicyclic radicals with one nitrogen oxygen or sulfur atom and in particular aromatic radicals of this type for example 2-pyrrolyl or 3-pyrrolyl pyridyl for example 2- 3- or 4-pyridyl and furthermore thienyl for example 2- or 3-thienyl or furyl for example 2-furyl analogous bicyclic radicals with one nitrogen oxygen or sulfur atom are for example indolyl, such as 2- or 3-indolyl quinolyl such as 2- or 4-quinolyl, isoquinolyl such as 3- or 5-isoquinolyl benzofuranyl such as 2-benzofuranyl chromenyl such as 3-chromenyl or benzothienyl such as 2- or 3-benzothienyl Suitable monocyclic and bicyclic radicals with more than one heteroatom are for example imidazolyl such as 2-imidazolyl pyrimidinyl such as 2- or 4-pyrimidinyl oxazolyl such as 2-oxazolyl isoxazolyl such as 3-isoxazolyl or thiazolyl such as 2-thiazolyl or benzimidazolyl such as 2-benzimidazolyl benzoxazolyl such as 2-benzoxazolyl or quinazolyl such as 2-quinazolyl. Corresponding partly or in particular completely saturated analogous radicals are also suitable such as 2-tetrahydrofuryl 4-tetrahydrofuryl 2- or 3-pyrrolidyl 2- 3- or 4-piperidyl and also 2- or 3-morpholyl 2- or 3-thiomorpholyl 2-piperazyl and N N-bis lower alkyl-2-piperazyl radicals

A heterocyclic radical can be substituted by one two or more identical or different substituents (functional groups) the following substituents are particularly suitable free etherified and esterified hydroxyl groups mercapto and lower alkylthio and substituted and unsubstituted phenylthio groups halogen atoms oxo groups which are in the form of formyl (i.e.

aldehyde) and keto groups and also corresponding acetals or ketals azido and nitro groups primary secondary and preferably tertiary amino groups primary or secondary amino groups acylamino groups and diacylamino groups protected by conventional protective groups and unmodified or functionally modified sulfo groups such as sulfamoyl groups or sulfo groups present in salt form All these functional groups should not be on the C atom from which the free valency comes and they are preferably separated from it by 2 or even more C atoms The heterocyclic radical can also carry free and functionally modified carboxyl groups such as carboxyl groups present in salt form or esterified carboxyl groups carbamoyl, ureido or guanidino groups which may or may not carry one or two hydrocarbon radicals and cyano groups

Heterocyclic aryl R_3 represents monocyclic or bicyclic heteroaryl for example pyridyl quinolyl isoquinolyl benzothienyl, benzofuranyl, benzopyranyl benzothiopyranyl furanyl pyrrolyl thiazolyl, oxazolyl isoxazolyl triazolyl tetrazolyl pyrazolyl, imidazolyl thienyl or any said radical substituted by lower alkyl or halogen Pyridyl represents 2- 3- or 4-pyridyl Thienyl represents 2- or 3-thienyl advantageously 2-thienyl Quinolyl represents preferably 2-, 3- or 4-quinolyl, advantageously 2-quinolyl Isoquinolyl represents preferably 1- 3- or 4-isoquinolyl Benzopyranyl, benzothiopyranyl represent preferably 3-benzopyranyl or 3-benzothiopyranyl respectively Thiazolyl represents preferably 2- or 4-thiazolyl advantageously 4-thiazolyl Triazolyl is preferably 2- or 5-(1,2,4-triazolyl) Tetrazolyl is preferably 5-tetrazolyl Imidazolyl is preferably 4-imidazolyl Preferably heterocyclic aryl represents pyridyl It can be substituted by one two or more identical or different substituents as defined for the heterocyclic radicals above

Heterocyclic-lower alkyl represents preferably straight chain or branched heterocyclic- C_1 - C_4 alkyl in which heterocyclic has the meaning as defined above e.g. 2- 3- or 4-piperidyl methyl or (2- or 3-morpholinyl)-(ethyl propyl or butyl)

C_3 - C_7 -Cycloalkyl represents a saturated cyclic hydrocarbon unsubstituted or substituted by lower alkyl which contains 3 to 7 ring carbons and is advantageously cyclopentyl or cyclohexyl unsubstituted or substituted by lower alkyl

Cycloalkyl-lower alkyl represents preferably (cyclopentyl- or cyclohexyl)-(methyl or ethyl)

A lower alkoxy (or alkyloxy) group preferably contains 1-4 carbon atoms advantageously 1-3 carbon atoms and represents for example ethoxy propoxy isopropoxy or most advantageously methoxy

A lower alkylthio-group preferably contains 1-4 carbon atoms advantageously 1-3 carbon atoms and represents for example ethylthio propylthio isopropylthio or most advantageously methylthio

A lower alkylsulfinyl-group preferably contains 1-4 carbon atoms, advantageously 1-3 carbon atoms and represents for example, ethylsulfinyl propylsulfinyl isopropylsulfinyl or most advantageously methylsulfinyl

A lower alkylsulfonyl-group preferably contains 1-4 carbon atoms advantageously 1-3 carbon atoms and represents for example ethylsulfonyl, propylsulfonyl isopropylsulfonyl or most advantageously methylsulfonyl

A lower acyloxy group contains preferably 1-4 carbon atoms and represents for example acetoxy propanoyloxy or butanoyloxy

Prodrug acyl derivatives are preferably those derived from an organic carbonic acid an organic carboxylic acid or a carbamic acid

An acyl derivative which is derived from an organic carboxylic acid is for example lower alkanoyl phenyl-lower alkanoyl or unsubstituted or substituted aroyl such as benzoyl

An acyl derivative which is derived from an organic carbonic acid is for example alkoxy-carbonyl which is unsubstituted or substituted by an aromatic radical or is cycloalkoxy-carbonyl which is unsubstituted or substituted by lower alkyl

An acyl derivative which is derived from a carbamic acid is for example amino-carbonyl which is substituted by lower alkyl aryl-lower alkyl aryl lower alkylene or lower alkylene interrupted by O or S

Acylamino represents preferably lower alkanoylamino or lower alkoxycarbonylamino

C₁-C₃ alkylen can be for example methylen ethylen 1 2-dimethylethylen 1 1-dimethyl-ethylen propylen 1 2-dimethylpropylen 2 2-diethylpropylen or 1-methyl-2-ethylpropylen C₃ alkylen is preferably unsubstituted Most preferably it represents methylen or ethylen

C₂-C₇-alkyl radical R is branched or unbranched contains 2 to 7 carbon atoms and is preferably mono- or disubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano More preferably it is monosubstituted by halogen most preferably by chloro or fluoro C₂-C₇-alkyl radical R represents for example 7-fluoroheptyl 7-chloroheptyl 6-fluorohexyl 6-chlorohexyl, 5-chloropentyl 5-nitropentyl, 5-cyanopentyl 5-fluoropentyl 4-fluoropentyl 5 5 5-trifluoropentyl, 5-acetoxypentyl, 4-chlorobutyl 4-fluorobutyl 3-fluorobutyl 4 4 4-trifluorobutyl 3 4-dichlorobutyl 4,4-difluorobutyl 4-acetoxybutyl 4-propionyloxybutyl 4-nitrobutyl 4-cyanobutyl, 4-trifluoromethoxybutyl 3,4-dicyanobutyl 4 4-dicyanobutyl 4-acetyloxy-2 2-dimethylbutyl 4-fluoro-1-methylbutyl 1-ethyl-4-fluorobutyl 3-chloropropyl 3-fluoropropyl 2-fluoropropyl 3-cyanopropyl 3-trifluoromethoxypropyl 2 3-dichloropropyl 3-chloro-1 2-dimethylpropyl, 2-chloro-3-fluoropropyl, 3-cyano-1 2-dimethylpropyl 2-cyano-3-fluoropropyl 2-nitro-3-fluoropropyl 2-cyano-3-chloropropyl 3 3 3-trifluoropropyl 2-chloroethyl 2-fluoroethyl or 2-cyanoethyl Preferably C₂-C₇-alkyl radical R contains 3-5 carbon atoms and is unbranched Preferably the substituents are located in terminal position Most preferably C₂-C₇-alkyl radical R represents 4-chlorobutyl 4-fluorobutyl 3-chloropropyl or 3-fluoropropyl

C₃-C₇-alkenyl radical R can be branched or unbranched and contains 3 to 7 carbon atoms C₃-C₇-alkenyl radical R represents for example 2-propenyl 2-chloromethyl-2-propenyl 3-butenyl 2-butenyl 4-chloro-2-butenyl 4-fluoro-2-butenyl 4-acetoxy-2-butenyl 2-isobutenyl 2-pentenyl 3-pentenyl 5-chloro-2-pentenyl 5-fluoro-3-pentenyl 5-nitro-3-pentenyl 4-pentenyl 5-hexenyl 3-chloro-5-hexenyl 4-hexenyl or 6-heptenyl Preferably C₃-C₇-alkenyl radical R contains 3-5 carbon atoms and is unsubstituted The double bond is preferably located in terminal position Preferably C₃-C₇-alkenyl radical R represents 4-pentenyl 3-butenyl or 2-propenyl, most preferably 3-butenyl

C₃-C₇-alkynyl radical R can be branched or unbranched and contains 3 to 7 carbon atoms Preferably C₃-C₇-alkynyl radical R contains 3-5 carbon atoms and is unsubstituted C₃-C₇-alkynyl radical R represents for example 2-propynyl 2-butylnyl 4-cyano-2-butylnyl 4-nitro-2-butylnyl 3-butylnyl 5-chloro-2-pentylnyl 2-pentylnyl 5-fluoro-3-pentylnyl 5-chloro-3-pentylnyl

3-pentynyl 4-hexynyl or 4-heptynyl preferably it represents 2-propynyl 2-butynyl 2-pentynyl or 3-pentynyl Preferably the triple bond is located in terminal position In particular good results can be obtained with compounds in which R is 2-propynyl

172
175

Pharmaceutically acceptable salts of the acidic compounds of the invention are salts formed with bases namely cationic salts such as alkali and alkaline earth metal salts such as sodium, lithium potassium calcium magnesium, as well as ammonium salts such as ammonium, trimethyl-ammonium diethylammonium and tris-(hydroxymethyl)-methyl-ammonium salts

Similarly acid addition salts such as of mineral acids organic carboxylic and organic sulfonic acids e.g. hydrochloric acid methanesulfonic acid maleic acid are also possible provided a basic group such as pyridyl constitutes part of the structure

The compounds of formula I have valuable pharmacologically useful properties In particular they display specific inhibitory actions which are of pharmacological interest

The members of the enzyme family of matrix-degrading metalloproteinases (MMPs) such as gelatinase stromelysin and collagenase are implicated in various biological processes e.g. tissue matrix degradation (e.g. collagen collapse) and in many pathological conditions involving abnormal connective tissue and basement membrane matrix metabolism such as arthritis (e.g. osteoarthritis and rheumatoid arthritis) tissue ulceration (e.g. corneal epidermal and gastric ulceration) abnormal wound healing periodontal disease bone disease (e.g. Paget's disease and osteoporosis) tumor metastasis or invasion psoriasis as well as HIV-infection (J Leuk Biol 52 (2) 244-248 1992) arteriosclerosis ventricular dilatation and restenosis in angioplasty

Macrophage metalloelastase is a further matrix-degrading metalloproteinase which is involved in the degradation of elastin and has been implicated in pathological conditions e.g. pulmonary disorders such as emphysema and COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

Selectivity is generally an advantageous feature of pharmacologically active compounds because the side-effects of drugs comprising selective compounds are smaller compared

with drugs comprising less selective compounds. Since the family of MMPs consists of several different enzymes which are involved in different biological processes, it is desirable to have selective inhibitors of singular MMPs or subgroups of the MMP enzyme family.

The compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts inhibit matrix-degrading metalloproteinase such as gelatinase, stromelysin, and macrophage metalloelastase, and membrane type matrix metalloproteinases such as MT1-MMP and MT2-MMP. They are particularly useful as MT1-MMP and MMP2 (gelatinase A) inhibitors.

A number of peptides are reported to interact with biological matter like enzymes, cells, or receptors implicated in pathological processes or diseases. Peptides have the disadvantage to get easily hydrolyzed under physiological conditions, especially those physiological conditions to be found in the blood or stomach of warm-blooded animals. The compounds of formula I have the advantage to be no peptides. The compounds of formula I are non-peptide MMP2 inhibitors.

Beneficial effects are evaluated in pharmacological tests generally known in the art and as illustrated herein.

The above-cited properties are demonstrable in *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, e.g., rats, guinea pigs, dogs, rabbits, or isolated organs and tissues, as well as mammalian enzyme preparations. Said compounds can be applied *in vitro* in the form of solutions, e.g., preferably aqueous solutions, and *in vivo* either enterally or parenterally, advantageously orally, e.g., as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-5} molar and 10^{-10} molar concentrations. The dosage *in vivo* may range, depending on the route of administration, between about 0.1 and 100 mg/kg.

Antiinflammatory activity can be determined in standard inflammation and arthritic animal models well-known in the art, e.g., the adjuvant arthritis model in rats and the collagen II induced arthritis model in mice (Mediators of Inflamm. 1: 273-279 (1992)).

One test to determine the inhibition of stromelysin activity is based on its hydrolysis of Substance P using a modified procedure of Harrison et al. (Harrison, R.A., Teahan, J., and

Stein R Anal Biochem 180 110-113 (1989)) In this assay Substance P is hydrolyzed by recombinant human stromelysin to generate a fragment Substance P 7-11 which can be quantitated by HPLC In a typical assay a 10 mM stock solution of a compound to be tested is diluted in the assay buffer to 50 mM mixed 1:1 with 8 mg recombinant human stromelysin (mol wt 45-47 kDa 2 Units where 1 Unit produces 20 nmoles of Substance P 7-11 in 30 minutes) and incubated along with 0.5 mM Substance P in a final volume of 0.125 mL for 30 minutes at 37°C The reaction is stopped by adding 10 mM EDTA and Substance P 7-11 is quantified on RP-8 HPLC The IC_{50} for inhibition of stromelysin activity and K_i are calculated from control reaction without the inhibitor

The effect of compounds of the invention *in-vivo* can be determined in rabbits Typically four rabbits are dosed orally with a compound up to four hours before being injected intra-articularly in both knees (N=8) with 40 Units of recombinant human stromelysin dissolved in 20 mM Tris, 10 mM $CaCl_2$ and 0.15 M NaCl at pH 7.5 Two hours later the rabbits are sacrificed synovial lavage is collected and keratan sulfate (KS) and sulfated glycosaminoglycan (S-GAG) fragments released into the joint are quantitated Keratan sulfate is measured by an inhibition ELISA using the method of Thonar (Thonar E J -M A Lenz M E Klinsworth G K Caterson B Pachman L M Glickman P Katz R Huff J Keuttner K E Arthr Rheum 28 1367-1376 (1985)) Sulfated glycosaminoglycans are measured by first digesting the synovial lavage with streptomyces hyaluronidase and then measuring DMB dye binding using the method of Goldberg (Goldberg R L and Kolibas L Connect Tiss Res 24 265-275 (1990)) For an *in-v* study a compound is solubilized in 1 mL of PEG-400 and for a *p.o.* study a compound is administered in 5 mL of fortified corn starch per kilogram of body weight

Macrophage metalloelastase (MME) inhibitory activity can be determined by measuring the inhibition of the degradation of [^3H]-elastin by truncated recombinant mouse macrophage metalloelastase as follows

About 2 ng of recombinant truncated mouse macrophage metalloelastase (FASEB Journal Vol 8 A151 1994) purified by Q-Sepharose column chromatography is incubated with test compounds at the desired concentrations in the presence of 5 nM $CaCl_2$ 400 nM NaCl [^3H]elastin (60 000 cpm/tube) and 20 mM Tris pH 8.0 at 37°C overnight The samples are spun in a microfuge centrifuge at 12 000 rpm for 15 minutes An aliquot of the supernatant is counted in a scintillation counter to quantitate degraded [^3H]elastin IC_{50} 's are determined

from a range of concentrations of the test compounds and the percent inhibition of enzyme activity obtained

The inhibitory activities of compounds of formula I on MT1-MMP (MMP1 (collagenase 1) and MMP2 (gelatinase A) can be determined as follows

Stock solutions of substrate (MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ Knight C G Willenbrock F Murphy G A novel coumann-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases FEBS lett 296 263-266 (1992)) are prepared in 100 % DMSO at a concentration 1.0 mM. Stock solutions of inhibitors are prepared in 100 % DMSO. The inhibitor is diluted into the assays from a solution in 100% DMSO, and controls substitute an equal volume of DMSO so that the final DMSO concentration from inhibitor and substrate dilutions in all assays is 6.0%. Assays are performed in assay buffer (150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 50 mM Tris-Cl pH7.5, 0.05% Brij-35) containing 6.0 % DMSO once the substrate and inhibitor are diluted into it. The substrate concentration used in the assays is 10 μ M. The test is carried out at 37 °C. The fluorescence changes are monitored using an excitation wavelength of 320 nm and an emission wavelength of 340 nm. The reaction mixture is added in duplicate to appropriate wells of a 96 well microfluor plate. The reaction mixture is preincubated with the inhibitor for 30 min. the reaction is started by the addition of MMP enzyme and the fluorescence intensity is measured for 10 min. A time point that is on a linear part of the curve is chosen to determine the activity. The inhibition results are expressed as the inhibitor concentrations that produced 50% inhibition (IC₅₀) of the activity in the control (non-inhibited) reaction. In this test the compounds of the formula I and their pharmacologically acceptable salts have an inhibiting concentration IC₅₀ [μ mol/litre] of 0.0001 and 0.030, usually of 0.0002 to 0.010, for MMP2 and an inhibiting concentration IC₅₀ [μ mol/litre] of 0.0005 and 0.125, usually of 0.001 to 0.05, for MT1-MMP. Compounds of formula I exhibit an inhibiting concentration IC₅₀ for MMP1 (collagenase 1) that is up to 1000 fold higher than the IC₅₀ for MT1-MMP, generally it is about 40-fold to 200-fold higher. Compounds of formula I exhibit an inhibiting concentration IC₅₀ for MMP1 that is up to 5000-fold higher than the IC₅₀ for MMP2. for most compounds of formula I it is about 100 fold to 2000-fold higher.

The enzyme used in the above test are prepared as follows

MT1-MMP

Plasmid The catalytic domain of the cDNA fragment encoding a full length of human MT1-MMP gene [from Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, and Seiki M, *Nature* (London) 370:61-65, 1994]] is amplified by polymerase chain reaction (PCR). The primers used are as follows: CTCCATATGTACGCCATCCAGGGTCTCAA for the sense primer including an *NdeI* site at the 5'-end for an ATG start codon, and CTCGGATCCTCACCCATAAAGTTGCTGGAT-GCC for the antisense primer possessing a *BamHI* site with one TGA stop codon (1). The resulting PCR product of a 519-bp fragment is subcloned between the *NdeI* and *BamHI* unique sites of pET11a (Stratagene). The sequence of catalytic domain of MT1-MMP (CD-MT1-MMP) is verified by the ABI PRISM™ dye terminator cycle sequencing kit with the ABI PRISM™ 377 DNA sequencer (Perkin Elmer).

Expression and Purification The subcloned CD-MT1-MMP is used to transfect *E. coli* strain BL21[DE3] (Hanahan, D. J. *Mol. Biol.* 1983; 166(4): 557-80) and expressed as insoluble inclusion body materials. Transfectants are grown at 37 °C in 50 ml Luria-Bertani (LB) medium in the presence of 50 g/ml ampicillin to a cell density of OD₆₀₀ = 0.6-1.0, and CD-MT1-MMP production is induced with 1 mM isopropyl-1-D-galactopyranoside (IPTG). After treatments with 5 mg/ml lysozyme and 10 µg/ml DNase I, the inclusion bodies are prepared from the harvested cells by using the detergent buffer containing 0.2 M NaCl, 1% w/v deoxycholic acid, and 1% v/v Nonidet P-40. The solubilization is achieved by resuspending the inclusion bodies in the solubilization buffer composed of 6 M urea, 100 mM 2-mercaptoethanol, and 20 mM Tris-Cl, pH 8.5. The enzyme is purified and renatured using 10 ml of a Q-Sepharose (Amersham Pharmacia Biotech) column equilibrated with 5 mM CaCl₂, 0.02% v/v NaN₃ in 20 mM Tris-Cl, pH 7.5. After washing with three volumes of the same buffer, the bound proteins are eluted with two volumes of a linear gradient of 0.5-1.0 M NaCl. The collected fractions (1 ml each) are dialyzed for 6 h in equilibrated buffer. Superdex G200 column (1 x 15 cm) (Amersham Pharmacia) is equilibrated in 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM CaCl₂, 0.02% NaN₃. The desalted sample is applied to Superdex G200 column and chromatographed at 0.5 ml/min. Fractions of 1 ml are collected and 30 ml aliquots are analyzed by immunoblotting. Fractions showing the highest purity are pooled, concentrated in an Amicon stirred cell with a YM2 membrane, and stored at -80°C. The eluted protein is dialyzed twice against 5 L buffer of 5 mM CaCl₂, 0.5 mM ZnSO₄, 20 mM Tris-Cl, pH 7.5, then concentrated in an Amicon stirred cell with a YM2 membrane. Under these conditions, the recombinant proteins remain soluble and are correctly folded.

MMP1 (Collagenase 1)

Plasmid The cDNA for human collagenase is generated by PCR of cDNA derived from RNA isolated from human U937 cells (ATCC# CRL-2367). The primers used to generate this cDNA are AAGAAGCTTAAGGCCAGTATGCACAGCTTTCCT and AAGGCGGCCGCA CACCTTCTTTGGACTCACACCA corresponding to nucleotides 58 to 1526 of the reported cDNA sequence GenBank accession number X05231. The resulting cDNA fragment is subcloned into *Not* I site of a mammalian expression vector pBPV-MMT (Matthias P et al J Mol Biol 1986 187(4) 557-68).

C127 cells (ATCC-mouse mammary tumor cell line) are grown in Dulbecco's Modified Essential Medium supplemented with 10% heat inactivated fetal bovine serum and 1X antibiotic-antimycotic solution at 37 °C in a humidified CO₂ incubator. Cells seeded at 8×10^5 in 100 mm dishes are transfected using a calcium phosphate precipitation method. 5 h prior to transfection, medium is replaced with fresh medium. Each dish is transfected with 15 µg of the expression vector. Cells are washed twice with PBS 16-18 h after transfection and are incubated in growth medium for an additional 48 h. Clones are then selected by incubation with the Neomycin related antibiotic G418 at a concentration of 400 µg/ml. Media from selected clones are analyzed for collagenase expression by an enzymatic assay.

Expression and Purification 16 liters of culture medium are concentrated to 1.6 liters and the enzyme is isolated by the procedures described by Wilhelm et al (Proc Natl Acad Sci (USA) 1987 84 6725-29). The final product is further purified on a Superose G-75 (Pharmacia/LKB Piscataway NJ) gel filtration column equilibrated in the assay buffer containing 0.15 M NaCl. Enzyme is pooled and stored in aliquots at -70°C. Recombinant procollagenase (43-45 kDa) is activated with 1 mM APMA (Aminophenylmercuric acetate ICN Pharmaceuticals) for 2 h at 37°C and the APMA is removed by extensive dialysis against the assay buffer containing 0.15M NaCl. The activated enzyme (~36-kDa) is stored frozen at -70°C until use.

MMP2 (Gelatinase A)

Plasmid The cDNA for human proMMP2 is supplied by Prof. Motoharu Seiki, Institute of Medical Science, The University of Tokyo. The cDNA encoding a full length on human pro-MMP2 is generated by PCR of cDNA derived from RNA isolated from human HT1080 cells (ATCC# CCL121). The primers to generate this cDNA are GAATTCGATGGAGGCG CTAATGGCCCGG and CTCGAGTCAGCAGCCTAGCCAGTCGGATTTGAT corresponding to full length human pro-MMP2 of the reported cDNA sequence GenBank accession

number J03210 The resulting 2.0 Kb PCR fragment is cloned into EcoR1/Xho 1 site of pFAST BAC 1 vector (pBAC-MMP2) (Collier I E Wilhelm S M Eisen A Z Marmer B L Grant G A Seltzer J L Kronberger A He C Bauer E A and Goldberg G I J Biol Chem 263 6579-6587 1988)

Expression and Purification For baculovirus expression of r-proMMP2 pBAC-MMP2 is transformed into DH10BAC competent cells to produce a r-proMMP2 bacmid DNA The recombinant bacmid DNA is transfected into cultured insect cells (Tn cells) with Cellfectin reagent (Gibco BRL) Recombinant baculovirus are plaque purified to homogeneity and are used to generate high titer stocks of the recombinant baculovirus Expression of r-proMMP2 is confirmed by gelatin zymography

Culture fluids of Tn cells infected with baculovirus are centrifuged and filtrated through a 0.22 mm pore size filter to remove cell debris The recombinant proMMP2 is absorbed to gelatin Sepharose 4B (Pharmacia Biotech) in equilibration buffer of 25 mM Tris-HCl (pH 7.5) 1 M NaCl 10 mM CaCl₂ 0.05% Brij 35 at 4°C After washing the beads with equilibration buffer, r-proMMP2 is eluted with equilibration buffer containing 10% DMSO The enzyme is stored at 4°C until activation For assay the purified proMMP2 is activated with 1 mM APMA for 1 hr at 37°C

The anti-tumor effect of compounds of formula I can also be demonstrated e.g. *in vivo* in metastasis models using EGFP transfected HT1080 cells measuring the fluorescence intensity of tumor cells metastasized into the lung of nude mice with intravenously injected tumor cells or using B16-F10 melanoma cells measuring lung tumor nodules after intravenous injection of tumor cells into BDF1 mice

EGFP transfected HT1080 Nude mice were injected in the tail vein with a suspension of tumor cells [2×10^6 cells / 0.1 ml of PBS (phosphate buffered saline)] Animals were dosed with compounds *p.o.* at -1 hr and +5 hrs relative to the time of the cell injection at the first day (day 0) After that the animals were dosed twice a day firstly at 9 - 10:30 a.m. and secondly at 5:30 - 7:00 p.m. Compounds were administered as a suspension in 1% carboxymethyl cellulose (Wako Japan) at a dose of 60 mg/kg twice a day The vehicle alone was administered to the control group On day 17 the lungs were removed from mice after sacrificing the animals The removed lung tissues were divided into pieces of approximately 2-3 mm in diameter and then ca. 100 mg of tissues were suspended in 0.2 ml PBS in the microcentrifuge tubes followed by gentle homogenization and centrifugation The cells were

175
178

washed 3 times with 1 ml of lysing reagent (150mM NH_4Cl 0.1mM EDTA-4 Na 10mM KHCO_3 pH7.4) to lysis red blood cells and 2 times with 1 ml of PBS at room temperature. After the final wash, the cells were lysed with 0.5 ml of 1 % Triton in PBS. After centrifugation at 15000 rpm for 5 min, 0.23 ml of each supernatant was transferred into the well of a 96-well multi plate. The fluorescence intensity was determined by using fluorescence plate reader (Cytofluor II) at the excitation and emission wavelength of 485 and 530 nm, respectively. The obtained fluorescence was normalized per lung using the wet lung weight. In this test, a decrease in the fluorescence of 74 % compared to the vehicle alone was determined for the compound of Example 68.

The B16-F10 melanoma experimental metastasis model was studied following the method of Fidler. Cells were harvested by trypsinization and washed once with serum-containing medium and three times with cold PBS and then kept on ice. Mice were injected in the tail vein with a suspension of tumor cells (2×10^5 cells / 0.1 ml of PBS). Animals were dosed with compounds p.o. at -1 hr, +5 hrs, 23 hrs and 29 hrs relative to the time of the cell injection at the first two days (day 0-1). After that, the animals were dosed once a day in the morning. Compounds were administered as a suspension in 1 % carboxymethyl cellulose (Wako Japan) at a dose of 120 mg/kg/dosing. Vehicle alone was administered to the control group. On day 14, the lung of the mice were removed after sacrificing the animals and the numbers of the tumor nodules were counted manually after fixing with Bouin's solution (2 % picric acid in distilled water, 10 % formaldehyde neutral buffer solution, acetic acid = 15 : 5 : 1). In this test, a decrease in the number of tumor nodules of 47 % compared to the vehicle alone was determined for the compound of Example 68.

The antitumor effect of the compounds of the invention can be determined e.g. by measuring the growth of human tumors implanted subcutaneously in Balb/c nude treated mice according to methodology well-known in the art in comparison to placebo treated mice. Illustrative tumors are e.g. estrogen dependent human breast carcinoma BT20 and MCF7 human bladder carcinoma T24 human colon carcinoma Colo 205 human lung adenocarcinoma A549 and human ovarian carcinoma NIH-OVCAR3.

The effect on tumor angiogenesis can be determined e.g. in rats implanted with Walker 256 carcinoma in pellets to stimulate angiogenesis from vessels of the limb, as described by Galardy et al. Cancer Res. 54, 4715 (1994).

The compounds of the formula I inhibit matrix degradation and are therefore very highly suitable for the treatment of diseases which respond to inhibition of the activity of the enzymes MT1-MMP and MMP2. Osteoporosis in particular can be mentioned here and also other diseases in whose course bone resorption by osteoclasts play a part e.g. tumor-induced hypercalcaemia, Paget's Disease or the treatment of bone metastases and also inflammatory processes in joints and bones and degenerative processes in cartilaginous tissue. In particular the compounds of formula I are useful for the treatment of benign or malignant tumours which respond to inhibition of the enzymes MT1-MMP and MMP2 e.g. breast, lung, bladder, colon, ovarian, brain, and skin cancer by inhibiting tumor growth, tumor metastasis, tumor progression or invasion and/or tumor angiogenesis. They are able to cause tumor regression and to prevent the growth of micrometastases.

Other conditions to be treated with the compounds of the invention include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, bronchial disorders (such as asthma by inhibiting the degradation of elastin), atherosclerotic conditions (by e.g. inhibiting rupture of atherosclerotic plaques) as well as acute coronary syndrome, heart attacks (cardiac ischemia), strokes (cerebral ischemia), restenosis after angioplasty, and also vascular ulcerations, ectasia and aneurysms. Further conditions to be treated with the compounds of the invention are inflammatory demyelinating disorders of the nervous system in which myelin destruction or loss is involved (such as multiple sclerosis), optic neuritis, neuromyelitis optica (Devic's disease), diffuse and transitional sclerosis (Schilder's disease) and acute disseminated encephalomyelitis, also demyelinating peripheral neuropathies such as Landry-Guillain-Barre-Strohl syndrome for motor defects, also tissue ulceration (e.g. epidermal and gastric ulceration), abnormal wound healing and periodontal disease. Also endometriosis, septic shock, inflammatory bowel disease, Crohn's disease and the like.

Ocular applications of the compounds of the invention include the treatment of ocular inflammation, corneal ulcerations, pterygium, keratitis, keratoconus, open angle glaucoma, retinopathies, and also their use in conjunction with refractive surgery (laser or incisional) to minimize adverse effects.

Certain metalloproteinase inhibitors have been reported to also inhibit the production and release of tumor necrosis factor (TNF), e.g. TNF- α which is an important mediator of

inflammation. Thus, compounds of the invention are potential anti-inflammatory agents in mammals.

The effect of the compounds of the invention on atherosclerotic conditions can be evaluated using atherosclerotic plaques from cholesterol-fed rabbits which contain activated matrix metalloproteinases as described by Sukhova et al. *Circulation* 90:1404 (1994). The inhibitory effect on matrix metalloproteinase enzyme activity in rabbit atherosclerotic plaques can be determined by in situ zymography as described by Galis et al. *J. Clin. Invest.* 94:2493 (1994), and is indicative of plaque rupture.

The effect on vascular aneurysms, e.g., the inhibition of aneurysm formation, can be determined in experimental models such as Apo-E transgenic mice and/or LDL receptor knockout mice.

The effect on restenosis and vascular remodeling can be evaluated in the rat ballooned carotid artery model.

The effect on demyelinating disorders of the nervous system, such as multiple sclerosis, can be evaluated by measuring the reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice, e.g., as described by Gijbels et al. *J. Clin. Invest.* 94:2177 (1994).

The invention relates in particular to compounds of formula I, wherein:

R₁ is hydrogen, lower alkyl, or substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl;

R₂ is hydrogen or lower alkyl;

R₃ is substituted or unsubstituted C₃-C₇-cycloalkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic aryl, substituted or unsubstituted heterocyclic aryl, or lower alkyl;

A is C₁-C₃ alkylene, unsubstituted or substituted by lower alkyl;

q is 1 or 2;

R is C₂-C₇-alkyl, which is mono-, di-, or trisubstituted by halogen, nitro, lower alkoxy, trifluoromethoxy, or cyano; C₃-C₇-alkenyl or C₃-C₇-alkynyl, which in each case is unsubstituted or mono-, di-, or trisubstituted by halogen, nitro, lower alkoxy, trifluoromethoxy, or cyano;

and their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts.

127
170

Compounds of formula I which are preferred are those in which

R₁ is hydrogen lower alkyl or substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl

R₂ is hydrogen or lower alkyl

R₃ is substituted or unsubstituted C₃-C₇-cycloalkyl phenyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by lower alkyl, lower alkoxy hydroxy nitro amino lower-alkyl amino carbamoyl trifluoromethyl trifluoromethoxy lower alkylthio lower acyloxy or halogen pyridyl pyrimidyl pyrrol imidazolyl indolyl thienyl benzothienyl furyl benzofuranyl oxazolyl thiazolyl, or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1 or 2

R is C₂-C₇-alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by halogen, nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano C₃-C₇-alkenyl or C₃-C₇-alkynyl, which in each case is unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro, lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano

and their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts

The invention relates in particular to compounds of formula I wherein

R₁ is hydrogen lower alkyl or phenyl lower alkyl

R₂ is hydrogen or lower alkyl

R₃ is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted by lower alkyl lower alkoxy hydroxy nitro amino lower-alkyl amino carbamoyl trifluoromethyl lower alkylthio or halogen pyridyl or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1 or 2

R is C₂-C₇-alkyl which is mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano unsubstituted C₃-C₇-alkenyl or unsubstituted C₃-C₇-alkynyl and their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts

In particular compounds of formula I are preferred in which

R₁ is hydrogen lower alkyl or phenyl lower alkyl

R₂ is hydrogen

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene

q is 1

R is C₂-C₇-alkyl which is mono- or trisubstituted by halogen unsubstituted C₃-C₇-alkenyl or unsubstituted C₃-C₇-alkynyl

and their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts

One preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula I, wherein

R₁ is hydrogen

R₂ is hydrogen

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen

A is C₁-C₃ alkylene

q is 1

R is unsubstituted C₃-C₅-alkenyl in which the double bond is terminally located or

unsubstituted C₃-C₅-alkynyl in which the triple bond is terminally located

and to their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts

Another preferred embodiment of the invention relates to compounds of formula I wherein

R₁ is hydrogen

R₂ is hydrogen

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen

A is methylene or ethylene

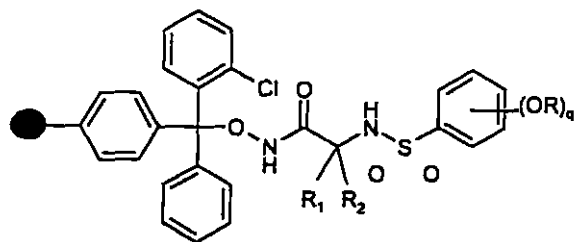
q is 1

R is unbranched C₃-C₅-alkyl which is terminally monosubstituted by halogen

and to their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and their pharmaceutically acceptable salts

The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts are prepared by processes known per se for example

a) by reacting a compound of the formula II



(II)

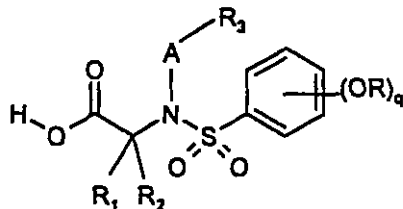
in which R, q, R₁ and R₂ are as defined above for compounds of the formula I and the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups in a suitable solvent e.g. tetrahydrofuran, first with triphenylphosphine and an alcohol of the structure III



(III)

in which A and R₃ are as defined above for compounds of formula I and diethyl azodicarboxylate free functional groups present in this compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups or, in accordance with the principle of latent functionality being in a form which can be converted into the functional groups and then to cleave the product of the reaction from the polymer resin by a further reaction with trifluoroacetic acid in a suitable solvent e.g. dichloromethane or

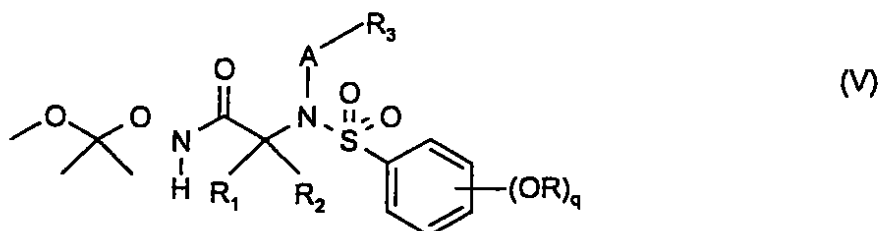
b) by reacting a compound of the formula IV



(IV)

in which R, q, A, R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I free functional groups present in the compound if necessary being protected by easily detachable protective groups in a suitable solvent e.g. dichloromethane first with oxalylchloride in dimethylformamide and then with hydroxylamine in a mixture of water and tetrahydrofuran, or

c) by reacting a compound of the formula V



in which R, q, A, R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I, free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups, in a suitable solvent, e.g. acetic acid ethyl ester, with aqueous hydrogenchloride

and after carrying out process a), b) or c) and detaching the protective groups present and if necessary converting functional groups into the final form according to formula I, if necessary for the preparation of a salt, converting a resulting free compound of the formula I into a salt or, if necessary for preparation of a free compound, converting a resulting salt of a compound of the formula I into the free compound

Processes b) and c) are preferred for compounds of formula I in which R₁ and R₂ are both hydrogen at the same time

The above processes are described in more detail below

The end substances of the formula I can contain substituents which can also be used as protective groups in starting substances for the preparation of other end substances of the formula I. Unless otherwise evident from the context, "protective groups" in this text are therefore only those easily detachable groups which are not a constituent of the particular desired end substance of the formula I.

Protective groups, their introduction and their detachment are described, for example, in "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, London, New York, 1973, and in "Methoden der organischen Chemie" [Methods of Organic Chemistry] Houben-Weyl, 4th

179
172
Edition Volume 15/1 Georg-Thieme-Verlag Stuttgart 1974 and in T. W. Greene *Protective Groups in Organic Synthesis* John Wiley & Sons New York 1981. It is characteristic of protective groups that they can be detached easily, i.e. without undesirable side reactions taking place, for example by solvolysis, reduction, photolysis or also under physiological conditions.

Protection of free functional groups in the starting material of the formula II is as a rule not necessary. If desired, free carboxyl or amino groups in the radicals R, R₁, R₂ or R₃ of a compound of formula II, III, IV or V can be present in protected form. Functional groups such as, in particular, leaving groups, for example halogen or toluenesulfonate, however, can also be present in accordance with the principle of latent functionality in a form which can be converted into one of the functional groups according to formula I. Thus, a protected amino group, e.g. incorporated in radical R, can first be set free by detaching the amino-protective group and the free amino group can then be converted into halogen via an azide in a manner known per se.

A protected amino group can be, for example, in the form of an easily detachable acylamino, arylmethylamino, ethenified mercaptoamino or 2-acyl-lower alk-1-en-yl-amino group.

In a corresponding acylamino group, acyl is, for example, the acyl radical of an organic carboxylic acid having, for example, not more than 18 C atoms, in particular an alkane-carboxylic acid which is unsubstituted or substituted, for example by halogen or aryl, or a benzoic acid which is unsubstituted or substituted, for example by halogen, lower alkoxy or nitro, or of a carbonic acid half-ester. Such acyl groups are, for example, lower alkanoyl, such as formyl, acetyl or propionyl, halo-lower alkanoyl, such as 2-haloacetyl, in particular 2-chloro-, 2-bromo-, 2-iodo-, 2,2,2-trifluoro- or 2,2,2-trichloroacetyl, benzoyl which is unsubstituted or substituted, for example by halogen, lower alkoxy or nitro, for example benzoyl, 4-chlorobenzoyl, 4-methoxybenzoyl or 4-nitrobenzoyl, or lower alkoxy-carbonyl which is branched in the 1 position of the lower alkyl radical or suitably substituted in the 1 or 2 position, in particular tert-lower alkoxy-carbonyl, for example tert-butyloxycarbonyl, arylmethoxycarbonyl with one or two aryl radicals, which are preferably phenyl, which is unsubstituted or mono- or polysubstituted, for example by lower alkyl, in particular tert-lower alkyl, such as tert-butyl, lower alkoxy, such as methoxy, hydroxyl, halogen, for example chlorine, and/or nitro, such as unsubstituted or substituted benzyloxycarbonyl, for example 4

nitro-benzyloxycarbonyl or unsubstituted or substituted diphenylmethoxycarbonyl for example benzhydryloxycarbonyl or di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl aroylmethoxycarbonyl in which the aroyl group is preferably benzoyl which is unsubstituted or substituted for example by halogen such as bromine for example phenacyloxycarbonyl 2-halo-lower alkoxycarbonyl for example 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl 2-bromoethoxy-carbonyl or 2-iodoethoxycarbonyl or 2-(trisubstituted silyl)-ethoxycarbonyl in which the substituents independently of one another are each an aliphatic araliphatic cycloaliphatic or aromatic hydrocarbon radical which has not more than 15 C atoms and is unsubstituted or substituted for example substituted by lower alkyl lower alkoxy aryl, halogen or nitro such as corresponding unsubstituted or substituted lower alkyl phenyl-lower alkyl, cycloalkyl or phenyl for example 2-tri-lower alkylsilylethoxycarbonyl such as 2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl or 2-(di-n-butyl-methyl-silyl)-ethoxycarbonyl or 2-triarylsilylethoxycarbonyl such as 2-triphenylsilylethoxycarbonyl

In an arylmethylamino group which is a mono- di- or in particular, triarylmethylamino group the aryl radicals are in particular substituted or unsubstituted phenyl radicals Such groups are for example benzyl- diphenylmethyl- and in particular tritylamino

An etherified mercapto group in an amino group protected with such a radical is in particular arylthio or aryl-lower alkylthio in which aryl is in particular phenyl which is unsubstituted or substituted for example by lower alkyl such as methyl or tert-butyl lower alkoxy such as methoxy halogen such as chlorine and/or nitro A corresponding amino-protective group is, for example 4-nitrophenylthio

In a 2-acyl-lower alk-1-en-1-yl radical which can be used as an amino-protective group acyl is, for example the corresponding radical of a lower alkanecarboxylic acid of a benzoic acid which is unsubstituted or substituted for example by lower alkyl such as methyl or tert-butyl lower alkoxy such as methoxy halogen such as chlorine and/or nitro or in particular of a carbonic acid half-ester such as a carbonic acid lower alkyl half-ester Corresponding protective groups are in particular 1-lower alkanoyl-prop-1-en-2-yl for example 1-acetyl-prop-1-en-2-yl or 1-lower alkoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl for example 1-ethoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl

Preferred amino-protective groups are acyl radicals of carbonic acid half-esters in particular tert-butyloxycarbonyl benzyloxycarbonyl which is unsubstituted or substituted for example as defined for example 4-nitro-benzyloxycarbonyl or diphenylmethoxycarbonyl or 2-halo lower alkoxy carbonyl such as 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and furthermore tntyl or formyl

Preferred protected carboxyl groups are, for example tert-butoxycarbonyl benzyloxy-carbonyl or diphenylmethoxycarbonyl which are unsubstituted or substituted or 2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl

The reaction between the derivative of the formula II and the alcohol of the formula III can be carried out in suitable inert solvents. If possible, on the basis of the physical nature of the alcohol of the formula III however, the reaction can also be carried out without a foreign solvent, and the alcohol of the formula III is employed in a large excess for example a hundred times the equivalent amount, both as the reagent and as the solvent. The reaction is carried out under shaking or stirring and under an argon or nitrogen atmosphere. Depending on the nature of the specific reactants the reaction is carried out at a temperature between 0 °C and 90 °C preferably between +20 °C and +60 °C for example at room temperature or 50 °C. Optionally it is carried out in a high pressure tube. After a period of for example between 12 and 24 hours triphenylphosphine diethyl azodicarboxylate and also alcohol of formula III can be added. The product of the first reaction stage is filtered off and washed with tetrahydrofuran an alcohol e.g. 2-propanol and dichloromethane. Cleavage of the product from the polymer resin is accomplished by treatment of the reaction product with trifluoroacetic acid in dichloromethane for 15 to 30 minutes at a temperature between 20 °C and 50 °C e.g. room temperature or 30 °C.

The cleavage reaction of the compound of the formula V can be carried out in suitable inert solvents like acetic acid ethyl ester or tetrahydrofuran. The solvent can also be pure water or a mixture of water with another solvent depending on the solubility of the compound or formula V in which case the solvent water would also be the reagent. The reaction is usually carried out at room temperature but it can also be carried out at temperatures between 0 °C and 100 °C depending on the reactivity of the compound of formula V. Normally the cleavage reaction is carried out with aqueous hydrogen chloride but other Bronsted acids and Lewis acids can also be employed instead like e.g. hydrogen bromide, diluted sulfuric acid, p-toluene sulfonic acid, boron trifluoride or metal cations.

180
183

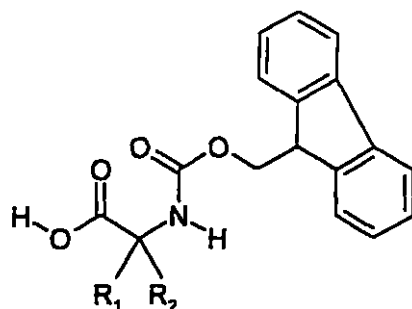
The protective groups which are not a constituent of the desired end product of the formula I are detached in a manner known per se for example by means of solvolysis in particular hydrolysis, alcoholysis or acidolysis, or by means of reduction in particular hydrogenolysis or chemical reduction, if necessary in stages or simultaneously. The detachment of the protective groups can be carried out before, after or simultaneously with the cleavage of the product from the polymer resin.

A protected amino group is set free in a manner known per se and depending on the nature of the protective groups in diverse manners, preferably by means of solvolysis or reduction. 2-Halo-lower alkoxy-carbonylamino (if appropriate after conversion of a 2-bromo-lower alkoxy-carbonylamino group into a 2-iodo-lower alkoxy-carbonylamino group), aroyl-methoxy-carbonylamino or 4-nitrobenzyloxy-carbonylamino can be split for example by treatment with a suitable chemical reducing agent, such as zinc in the presence of a suitable carboxylic acid such as aqueous acetic acid. Aroyl-methoxy-carbonylamino can also be split by treatment with a nucleophilic, preferably salt-forming reagent such as sodium thiophenolate, and 4-nitro-benzyloxy-carbonylamino can also be split by treatment with an alkali metal dithionite, for example sodium dithionite. Substituted or unsubstituted diphenyl methoxy-carbonylamino, tert-lower alkoxy-carbonylamino or 2-trisubstituted silylethoxy-carbonylamino can be split by treatment with a suitable acid for example formic or trifluoroacetic acid. Substituted or unsubstituted benzyloxy-carbonylamino can be split for example by means of hydrogenolysis, i.e. by treatment with hydrogen in the presence of a suitable hydrogenation catalyst such as a palladium catalyst, and triarylmethylamino or formylamino can be split for example by treatment with an acid such as a mineral acid for example hydrochloric acid or an organic acid for example formic, acetic or trifluoroacetic acid if appropriate in the presence of water, and an amino group protected by an organic silyl group can be set free for example by means of hydrolysis or alcoholysis. An amino group protected by 2-haloacetyl for example 2-chloroacetyl can be set free by treatment with thiourea in the presence of a base or with a thiolate salt such as an alkali metal thiolate of urea and subsequent solvolysis such as alcoholysis or hydrolysis or the condensation product formed. An amino group protected by 2-substituted silylethoxycarbonyl can also be converted into the free amino group by treatment with a hydrofluoric acid salt which supplies fluoride anions.

The starting material of the formula II is obtained as follows

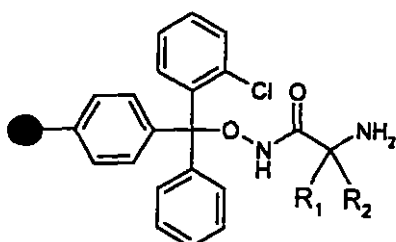
181
184

In the first stage, a compound of formula VI



(VI)

in which R_1 and R_2 are as defined above for compounds of the formula I is reacted first with a coupling reagent like O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N N N N-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) O-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-N N N' N-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TDBTU) or O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N N N N-bis-(tetramethylen)-uronium-hexafluorophosphat in the presence of dimethylacetamide and a suitable amine e.g. N-ethyl-diisopropylamine in a suitable solvent such like dichloromethane and then at room temperature with aminooxy-2-chlorotriyl polystyrene resin. The resin is isolated and shaken twice or three times for a period of 15 to 60 minutes e.g. 30 minutes with a freshly prepared dichloromethane/piperidine solution to provide a compound of formula VII



(VII)

in which the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin and in which R_1 and R_2 are as defined above for compounds of the formula I

If R_1 and R_2 are both hydrogen preferably the first stage is carried out as follows: the aminooxy-2-chlorotriyl polystyrene resin is mixed in a suitable solvent such like dichloro-

methane with a compound of formula VI in which R_1 and R_2 are both hydrogen in the presence of 1-hydroxybenzotriazole hydrate and 1,3-diisopropylcarbodiimide and the resulting mixture then treated with N-ethyl-diisopropylamine at room temperature. The obtained resin is isolated and shaken twice for a period of 15 to 45 minutes, e.g. 20 minutes with a freshly prepared dichloromethane/piperidine solution to provide a compound of formula VII in which the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin and in which R_1 and R_2 are both hydrogen.

In the second stage, the compound of formula VII is reacted with a compound of formula VIII



in which R and q are as defined above for compounds of the formula I and Y is a suitable leaving group, preferably halogen, such as chlorine, bromine or iodine, optionally in the presence of 4-dimethylaminopyridine and a suitable amine, e.g. N-ethyl-diisopropylamine, in a suitable solvent, e.g. dichloromethane.

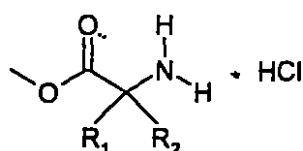
The starting material of the formula V is obtained as follows:

In the first stage, a compound of formula IX

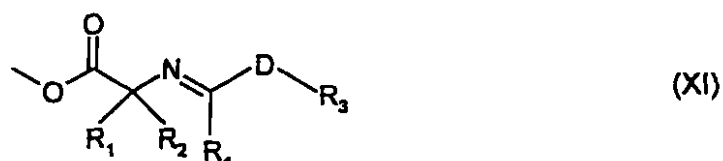


in which R_3 is as defined above for compounds of the formula I, R_4 is hydrogen or lower alkyl, and D is C_1 - C_2 alkylene, unsubstituted or substituted by lower alkyl, is reacted in a suitable solvent, e.g. methylene-chloride, at a temperature between -10°C and $+15^\circ\text{C}$, preferably between 0°C and $+5^\circ\text{C}$, with a compound of formula X

(X)

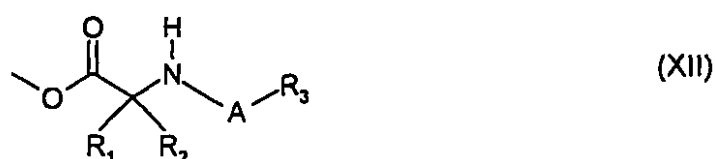


in which R₁ and R₂ are as defined above for compounds of the formula I in the presence of triethylamine or another suitable amine and MgSO₄ to afford a compound of formula XI



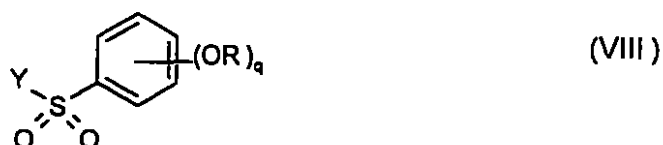
in which R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I, R₄ is hydrogen or lower alkyl and D is C₁-C₂ alkylene.

In the second stage the compound of formula XI is reacted with sodium borohydride in a suitable solvent e.g. in a mixture of tetrahydrofuran and methanol at a temperature between -15°C and 5 °C, preferably -10°C and 0°C or another hydrogen donating agent to afford a compound of formula XII

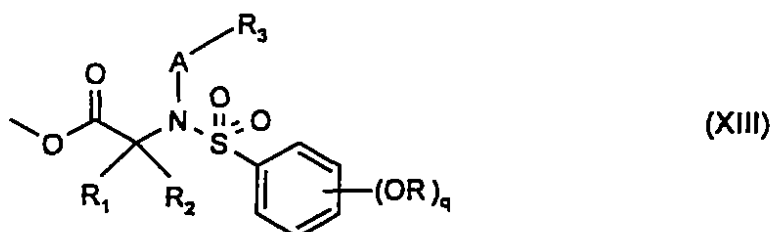


in which A, R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I

In the third stage the compound of formula XII is reacted with a compound of formula VIII



in which R is hydrogen q is as defined above for compounds of the formula I and Y is a suitable leaving group preferably halogen such as chlorine bromine or iodine in a suitable solvent e.g. dichloromethane in the presence of a suitable amine e.g. triethylamine to give a compound of formula XIII

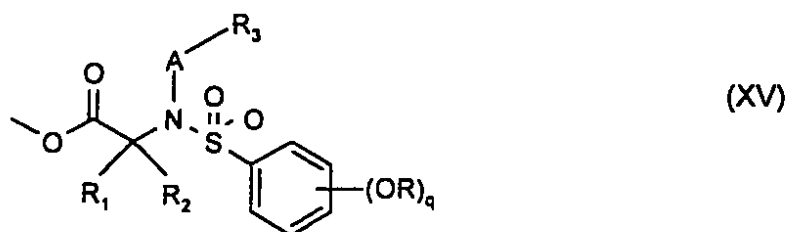


in which R is hydrogen and q A R₁ R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I A compound of formula VIII' in which R is hydrogen can be prepared by reacting hydroxybenzenesulfonic acid sodium salt with thionyl chloride in dimethylformamide or another suitable solvent at a temperature of 60 °C to 70 °C preferably 65 °C

In the fourth stage the compound of formula XIII is reacted with a compound of formula XIV



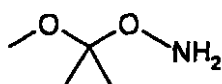
in which R is as defined above for compounds of formula I and Y is a suitable leaving group preferably halogen such as chlorine bromine or iodine in the presence of K₂CO₃ at room temperature in a suitable solvent e.g. dimethylformamide to afford a compound of formula XV



in which R q A R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I

In the fifth stage the compound of formula XV is further reacted with an alkali metal hydroxide e.g. LiOH in a suitable solvent or mixture of solvents e.g. a mixture of tetrahydrofuran, an alcohol and water to give a compound of formula IV in which R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I

In the sixth stage the compound of formula IV is reacted with a compound of formula XVI



(XVI)

and a carbodiimide, like 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide, in the presence of 1-hydroxybenzotriazole in a suitable solvent like dimethylformamide at a temperature between -5 °C and + 10 °C, preferably 0 °C and 5 °C to give a compound of formula V in which R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I

General process conditions

Free compounds of the formula I which are obtainable by the process and have salt-forming properties can be converted into their salts in a manner known per se for example by treatment with acids or suitable derivatives thereof for example by addition of the acid in question to the compound of the formula I dissolved in a suitable solvent for example an ether such as a cyclic ether in particular dioxane and especially tetrahydrofuran. Compounds of the formula I with acid groups for example free carboxyl groups are treated for example with a suitable base for example a hydroxide, carbonate or bicarbonate for salt formation.

Isomer mixtures obtainable according to the invention can be separated into the individual isomers in a manner known per se for example racemates can be separated by formation of salts with optically pure salt-forming reagents and preparation of the diastereomer mixture thus obtained for example by means of fractional crystallization.

The abovementioned reactions can be carried out under reaction conditions known per se in the absence or usually presence of solvents or diluents preferably those which are inert towards the reagents used and dissolve these in the absence or presence of catalysts.

condensation agents (for example phosphorus pentoxide) or neutralizing agents for example bases in particular nitrogen bases such as triethylamine hydrochloride depending on the nature of the reaction and/or of the reaction participants at a reduced normal or elevated temperature, for example in the temperature range from about - 80°C to about 200°C preferably from about - 20°C to about 150°C for example at the boiling point of the solvent used or at room temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel or appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere for example under a nitrogen atmosphere

The reaction conditions stated specifically in each case are preferred

Solvents and diluents are for example water alcohols for example lower alkylhydroxides such as methanol, ethanol, propanol or in particular butanol, diols such as ethylene glycol triols such as glycerol or aryl alcohols such as phenol acid amides for example carboxylic acid amides such as dimethylformamide, dimethylacetamide or 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU), carboxylic acids in particular formic acid or acetic acid, amides of inorganic acids, such as hexamethylphosphonic acid triamide ethers for example cyclicethers, such as tetrahydrofuran or dioxane or acyclic ethers such as diethyl ether or ethylene glycol dimethyl ether halogenated hydrocarbons such as halo-lower alkanes, for example methylene chloride or chloroform ketones such as acetone nitriles such as acetonitrile acid anhydrides such as acetic anhydride esters such as ethyl acetate bisalkanesulfines such as dimethyl sulfoxide nitrogen-containing heterocyclic compounds such as pyridine hydrocarbons for example lower alkanes such as heptane or aromatics such as benzene toluene or xylene(s) or mixtures of these solvents it being possible for the suitable solvents to be chosen in each case for the abovementioned reactions

The customary processes are used for working up the compounds of the formula I which can be obtained or their salts for example solvolysis of excess reagents recrystallization chromatography for example partition ion or gel chromatography in particular preparative high pressure liquid chromatography partition between an inorganic and organic solvent phase one or several extractions in particular after acidification or increasing the basicity of the salt content drying over hygroscopic salts digestion filtration washing dissolving evaporation (if necessary in vacuo or under a high vacuum) distillation crystallization for

example of the resulting compounds in the form of an oil or from the mother liquor it also being possible for the product to be seeded with a crystal of the end product or a combination of two or more of the working up steps mentioned which can also be employed repeatedly

Starting materials and intermediates can be used in the pure form for example after working up as mentioned last in partly purified form or else for example directly as a crude product

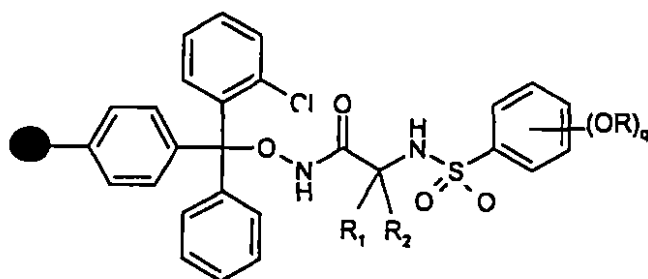
As a result of the close relationship between the compounds of the formula I in the free form and in the form of salts, the free compounds and their salts above and below are to be understood appropriately and expediently, where appropriate as also meaning the corresponding salts or free compounds if the compounds contain salt-forming groups

The compounds including their salts can also be obtained in the form of hydrates or their crystals can include for example the solvent used for the crystallization

Those starting substances which lead to the novel compounds of the formula I described above as particularly valuable are preferably employed in the process of the present invention

The invention also relates to those embodiment forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any process stage is used as the starting substance and the missing process steps are carried out or in which a starting substance is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative for example a salt thereof

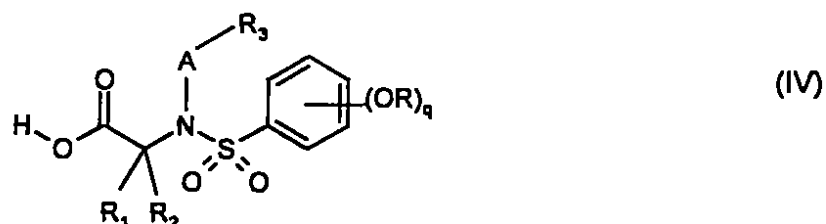
The invention also relates to the compounds of the formula II



(II)

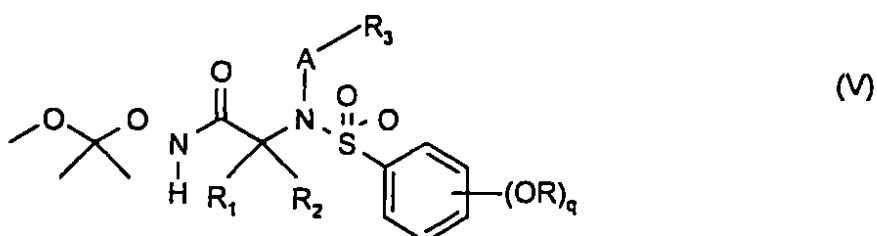
in which R , q , R_1 and R_2 are as defined above for compounds of the formula I and the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin free functional groups therein being protected if necessary by easily detachable protective groups which can be used as starting material for the preparation of the compounds of the formula I

The invention also relates to the compounds of the formula IV



in which R , q , A , R_1 , R_2 and R_3 are as defined above for compounds of the formula I free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups, which can be used as starting material for the preparation of the compounds of the formula I

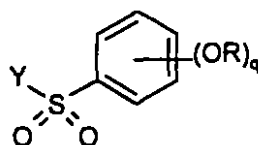
The invention also relates to the compounds of the formula V



in which R , q , A , R_1 , R_2 and R_3 are as defined above for compounds of the formula I free functional groups present in the compound if necessary being protected by easily detachable protective groups which can be used as starting material for the preparation of the compounds of the formula I

The invention also relates to the compounds of the formula VIII

(VIII)



in which R is as defined above for compounds of the formula I or hydrogen q is as defined above for compounds of the formula I and Y is halogen free functional groups present in the compound if necessary being protected by easily detachable protective groups which can be used as starting material for the preparation of the compounds of the formula I

The present invention also relates to methods of using the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, in mammals for inhibiting the matrix-degrading metalloproteinases, e.g. stromelysin, gelatinase and macrophage metalloelastase for inhibiting tissue matrix degradation and for the treatment of matrix-degrading metalloproteinase dependent conditions as described herein e.g. inflammation, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, also tumors (tumor growth, metastasis, progression or invasion), pulmonary disorders (e.g. emphysema) and the like described herein. Tumors (carcinomas) include mammalian breast, lung, bladder, colon, prostate and ovarian cancer and skin cancer including melanoma and Kaposi's sarcoma.

Furthermore, the invention relates to a method for treatment of conditions or diseases especially those described herein associated with MMP2 comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof a therapeutically effective amount of a selective MMP2 inhibitor or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a selective MMP2 inhibitor.

In particular, the invention relates to a method for treatment of hyperproliferative diseases especially those described herein and more especially a tumor disease associated with MMP2 comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof an antihyperproliferatively effective amount of a selective MMP2 inhibitor or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a selective MMP2 inhibitor.

The term "selective MMP2 inhibitor" as used herein means a compound exhibiting an inhibiting concentration IC_{50} for the enzyme MMP1 that is at least 100-fold higher than the

20

- 34 -

inhibiting concentration IC_{50} for the enzyme MMP2 as determined by the methods described herein. Preferably, the selective MMP2 inhibitor exhibit an inhibiting concentration IC_{50} for the enzyme MMP1 that is at least 1000-fold higher than the IC_{50} for the enzyme MMP2. More preferably the selective MMP2 inhibitor exhibit an inhibiting concentration IC_{50} for the enzyme MMP1 that is at least 2000-fold higher than the IC_{50} for the enzyme MMP2. The term "non-peptide" as used herein means a compound without a substructure comprising a chemical bond between an aliphatic amine and a carboxylic acid.

Furthermore, the invention relates to a method for treatment of conditions or diseases especially those described herein associated with MMP's comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound.

The invention relates in particular to a method of treating warm-blooded animals including humans suffering from a hyperproliferative disease, especially a tumor disease and in particular a hyperproliferative disease which responds to inhibition of MMP2 or MT1-MMP which method comprises administering an antihyperproliferatively effective amount of a compound of the formula I or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative thereof or the use of a compound of the formula I for such treatment.

The invention relates also to the use of a compound of formula I or of a pharmaceutically acceptable salt thereof in the inhibition of MMP2 or MT1-MMP or both enzymes in warm-blooded animals including humans, or in the preparation of pharmaceutical compositions for use in the therapeutic treatment of the human or animal body in particular for the chemotherapy of tumours.

Depending on the species, age, individual condition, mode of administration and the particular clinical picture, effective doses, for example daily doses of approximately 0.1 to about 5 g, preferably about 0.5 to about 2 g, of a compound of the present invention are administered to a warm-blooded animal of approximately 70 kg body weight.

186
189

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising an effective amount especially an amount effective in the treatment of one of the above-mentioned disorders of the active ingredient together with pharmaceutically acceptable carriers that are suitable for topical enteral for example oral or rectal or parenteral administration and that may be inorganic or organic solid or liquid. There are used for oral administration especially tablets or gelatin capsules that comprise the active ingredient together with diluents for example lactose dextrose sucrose mannitol sorbitol cellulose and/or glycerol and/or lubricants for example silica, talc stearic acid or salts thereof such as magnesium or calcium stearate and/or polyethylene glycol. Tablets may also comprise binders for example magnesium aluminum silicate, starches, such as corn wheat or rice starch, gelatin methylcellulose sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone and if desired disintegrators for example starches agar alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate and/or effervescent mixtures or adsorbents dyes flavorings and sweeteners. It is also possible to use the pharmacologically active compounds of the present invention in the form of parenterally administrable compositions or in the form of infusion solutions. Such solutions are preferably isotonic aqueous solutions or suspensions which for example in the case of lyophilized compositions that comprise the active ingredient alone or together with a carrier for example mannitol can be made up prior to use. The pharmaceutical compositions may be sterilized and/or may comprise excipients for example preservatives stabilisers wetting agents and/or emulsifiers solubilisers salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. The present pharmaceutical compositions which may if desired comprise other pharmacologically active substances such as antibiotics are prepared in a manner known per se for example by means of conventional mixing granulating confectioning dissolving or lyophilising processes and comprise approximately from 1% to 95% especially from approximately 1% to approximately 20% active ingredient(s).

The following Examples serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof. Temperatures are given in degrees Centigrade. If not mentioned otherwise all evaporations are performed under reduced pressure preferably between about 15 and 100 mmHg (= 20 133 mbar). The structure of final products intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods e.g. microanalysis and spectroscopic characteristics (e.g. MS IR NMR). Abbreviations used are those conventional in the art.

The short names and abbreviations used have the following meanings

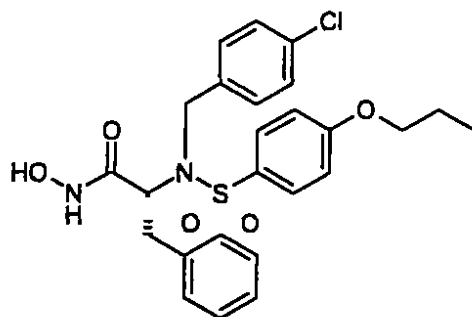
Abbreviations

AcOEt	acetic acid ethyl ester
DMA	N,N-dimethylacetamide
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
ES	electrospray
h	hour(s)
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
Me	methyl
min	minutes
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance
rt	room temperature
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TPTU	O-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate
WSCD	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide

Abbreviations for the NMR spectra data

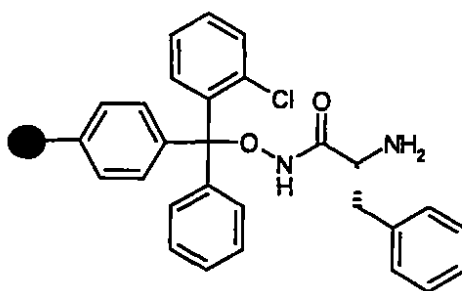
b	broad
d	doublet
J	coupling constant
m	multiplet
q	quartet
s	singlet
t	triplet
ppm	parts per million
TMS	tetramethylsilane

Reference Example 1



To the resin of stage 1 2 (90 mg ~0.06 mmol) are added successively under an argon atmosphere triphenylphosphine (238 mg 0.91 mmol) in dry THF (0.5 ml) and 4-chlorobenzyl alcohol (129 mg, 0.91 mmol). Finally, neat diethyl azodicarboxylate (0.141 ml 0.91 mmol) is slowly added. After shaking for 15 h at 50°C the suspension is filtered and the resin washed with THF (2x). The reaction is repeated twice with fresh reagents. The slurry is filtered and the resin rinsed with THF (2x) alternating with 2-propanol and THF (3x) and dichloromethane (3x). The product is cleaved from the support by treating the resin with a solution of TFA (95%)/dichloromethane 5/95 (v/v) for 20 min at 30°C. After filtration a second analogous cleavage is carried out. The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by preparative HPLC to yield (R)-2-[(4-chlorobenzyl)-(4-propoxybenzenesulfonyl)-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide. MS (ES+) 503 (M+H)⁺.

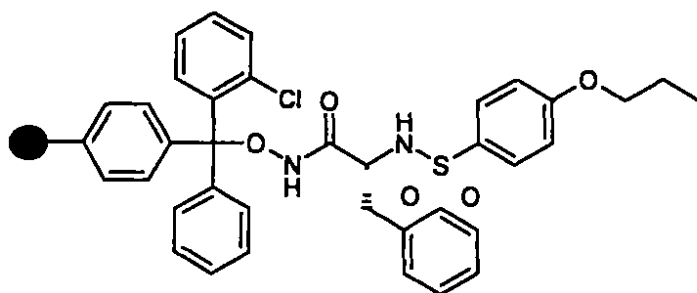
Stage 1 1 Polymer-bound (R)-2-Amino-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide



To a solution of N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-D-phenylalanine (2.09 g 5.4 mmol) in dry dichloromethane/DMA 1/1 (20 ml) are added TPTU (1.76 g 5.94 mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (1.02 ml 5.94 mmol). After stirring for 5 min the mixture is added to aminooxy 2-chlorotriethyl polystyrene resin (2.8 g, 2.7 mmol, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3311-3314) and the resulting suspension shaken at r.t. for 16 h. The mixture is filtered and the resin washed

alternating with DMA and dichloromethane (3x) The described coupling procedure is repeated with a freshly prepared mixture of N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-D-phenyl-alanine (2.09 g 5.4 mmol) TPTU (1.76 g 5.94 mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (1.02 ml 5.94 mmol) in dichloromethane/DMA 1:1 (20 ml) After 16 h the suspension is filtered and the resin washed with DMA (2x) alternating with H₂O and DMA (2x) alternating with 2-propanol and THF (3x) THF (2x) and dichloromethane (3x) The resin thus obtained is shaken for 30 min with a freshly prepared solution of dichloromethane/piperidine 8:2 (25 ml) After filtration this process is repeated twice with fresh dichloromethane/piperidine solutions The suspension is filtered, the resin washed with dichloromethane (2x), alternating with 2-propanol and dichloromethane (2x) dichloromethane (3x) and dried in vacuo thus providing polymer-bound (R)-2-amino-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide

Stage 1.2 Polymer-bound (R)-N-Hydroxy-3-phenyl-2-(4-propoxy-benzenesulfonylamino)-propionamide



To 400 mg (~0.33 mmol) resin from stage 1.1 are added successively dry dichloromethane (2ml) 4-dimethylaminopyridine (4 mg 0.033 mmol), 4-propoxy-benzenesulfonyl chloride (309.8 mg 1.32 mmol) dissolved in dry dichloromethane (1 ml) and N-ethyl-diisopropylamine (0.28 ml 1.64 mmol) After shaking for 15 h at r.t. the suspension is filtered and the resin washed with dichloromethane (3x) alternating with DMA and H₂O (2x) 0.2M aqueous citric acid alternating with DMA and H₂O (2x) alternating with 2-propanol and THF (3x) and with dichloromethane (4x) The resin is dried under reduced pressure to provide polymer bound (R)-N-hydroxy-3-phenyl-2-(4-propoxy-benzenesulfonylamino)-propionamide

Examples 2 to 57

Analogously to Example 1 the following hydroxamic acids of Examples 2 to 57 are obtained

Example	Compound	MS (ES+) (M+H) ⁺
2	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-fluoro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	473
3	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	485
4	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	485
5	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	473
6	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	457
7	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	469
8	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	487
9	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	471
10	(R)-2-[[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	483
11	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butylamide	467
12	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-	

181 188

	benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide	451
13	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide	463
14	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide	463
15	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	457
16	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	457
17	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-propionamide	445
18	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-propionamide	429
19	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	441
20	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-propionamide	443
21	(R)-2-[[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	455
22	(R)-2-[[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	455
23	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	439
24	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	435
25	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-propionamide	435
26	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	537
27	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-	

	fluoro-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	521
28	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	533
29	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	533
30	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	521
31	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	505
32	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	517
33	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	517
34	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	535
35	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	519
36	(R)-2-[[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	531
37	(R)-2-[[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	531
38	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-chloro-	

189
142

	benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	515
39	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-fluoro benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	499
40	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	511
41	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide	511
42	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	503
43	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-fluoro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	487
44	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	499
45	(R)-2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	499
46	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	487
47	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	471
48	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	483
49	(R)-2-[[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	483

50	(R)-2-[(4-chloro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	501
51	(R)-2-[(4-fluoro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	485
52	(R)-2-[(4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	497
53	(R)-2-[(4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	497
54	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	481
55	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-fluoro-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	465
56	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	477
57	(R)-2-[(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide	477

Example 58

The resin of stage 58 2 (70 mg, ~0.045 mmol) is treated under an argon atmosphere with dry dichloromethane (0.8 ml), triphenylphosphine (150 mg, 0.57 mmol) and 3-methoxybenzyl alcohol (0.07 ml, 0.56 mmol). Finally, neat diethyl azodicarboxylate (0.088 ml, 0.56 mmol) is added at r.t. After stirring for 15 h at r.t., the slurry is filtered and the resin rinsed with dichloromethane (3x), alternating with 2-propanol and dichloromethane (3x) and dichloromethane (3x). The product is cleaved from the support by treating the resin with a solution of TFA (95%)/dichloromethane 5/95 (v/v). The residue obtained after filtration and removal of the solvent is purified by preparative HPLC to yield 2-[(4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl)-(3-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamide. MS (ES⁺) 441 (M+H)⁺.

Stage 58.1 Polymer-bound 2-Amino-N-hydroxy-acetamide

To a suspension of aminoxy-2-chlorotriptyl polystyrene resin (3.0 g, 3.15 mmol) in dry dichloromethane (30 ml) is added a mixture of N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-glycine (3.40 g, 11.4 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.27 g, ~8.33 mmol) and 1,3-diisopropylcarbodiimide (1.3 ml, 8.34 mmol) in dry dichloromethane (20 ml). The resulting mixture is treated with N-ethyl-diisopropylamine (1.41 ml, 8.24 mmol) and stirred at r.t. for 15 h. After filtration, the resin is washed with DMF (2x), alternating with H₂O and DMF (3x), alternating with THF and 2-propanol (3x), THF (2x) and dichloromethane (3x). The coupling procedure is repeated with a fresh mixture of N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-glycine (3.03 g, 10.2 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (1.26 g, ~8.23 mmol), 1,3-diisopropylcarbodiimide (1.4 ml, 8.98 mmol) and N-ethyl-diisopropylamine (1.41 ml, 8.24 mmol) in dry dichloromethane (30 ml). After stirring for 16 h, the suspension is filtered and the polymer washed as described above. The resin thus obtained is treated with a freshly prepared solution of dichloromethane / piperidine 8/2 (100 ml), stirred at r.t. for 20 min and separated via filtration. This process is repeated twice with fresh dichloromethane/piperidine solution. The resin is washed with dichloromethane (2x), alternating with 2-propanol and dichloromethane (2x), dichloromethane (2x), 2-propanol (2x) and dried in vacuo, thus providing polymer-bound 2-amino-N-hydroxy-acetamide.

Stage 58.2 Polymer-bound 2-[4-(4-Fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-acetamide

To the resin from stage 58.1 (350 mg, ~0.3 mmol) are added successively 4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl chloride (306 mg, 1.15 mmol) in dry dichloromethane (4 ml) and N-ethyl-diisopropylamine (0.24 ml, 1.40 mmol) in dry dichloromethane (4 ml). After stirring for 15 h at r.t., the suspension is filtered and the resin washed with dichloromethane (2x), DMF (2x), alternating with H₂O and DMF (3x), alternating with THF and 2-propanol (3x), dichloromethane (3x). The resin is dried under reduced pressure to provide polymer-bound 2-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-acetamide.

Analogously to Example 58, the following hydroxamic acids of Examples 59 to 67 are obtained.

Example	Compound	MS (ES ⁺) (M+H) ⁺
59	2-{{4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl}-(4-fluoro-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamide	431
60	2-{{4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl}-(3-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamide	443
61	2-{{(4-chloro-benzyl)-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	447
62	2-{{(4-fluoro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	415
63	2-{{4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl}-(3-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamide	427
64	2-{{(4-chloro-benzyl)-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	431
65	2-{{(4-fluoro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	429
66	2-{{(4-chloro-benzyl)-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide	445
67	2-{{(4-but-3-enyloxy-benzenesulfonyl)-(4-chloro-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamide	425

Example 68

To a solution of 48.81 g (0.114 mol) of {{4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl}-(4-methoxy

benzyl)-amino]-acetic acid in 500 ml of CH_2Cl_2 19.56 ml (0.228 mol) of oxalyl chloride and 0.88 ml (0.011 mol) of DMF are added dropwise at $0 - 5^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. The mixture is stirred for 1 h at $0 - 5^\circ\text{C}$ and 1 h at r.t. To a solution of 226 ml (3.42 mol) of 50 % hydroxylamine in H_2O (Aldrich) in 1200 ml of THF a solution of the freshly prepared above acid chloride in CH_2Cl_2 is added over 45 min at -10 to -5°C through a teflon tube using N_2 gas pressure. The reaction mixture is stirred for 30 min at -5 to 0°C and filtered through paper filter to remove insoluble precipitates. The filtrate is diluted with H_2O and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The product is collected by filtration and washed with ether to give 43.03 g of 2-[[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamide. NMR (CDCl_3) 2.2 - 2.35 (m, 2H) 3.69 (s, 2H) 3.76 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) 3.79 (s, 3H) 4.21 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (s, 2H) 6.77 (br s, 1H) 6.85 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$) 7.03 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$) 7.78 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$) 8.82 (br s, 1H).

Stage 68.1

To a solution of 77.46 g (0.617 mol) of glycine methylester hydrochloride in CH_2Cl_2 92 ml (0.66 mol) of triethylamine a solution of 60 g (0.44 mol) of p-anisaldehyde in 50 ml of CH_2Cl_2 and 40 g of MgSO_4 are successively added at $0 - 5^\circ\text{C}$ under N_2 atmosphere. After stirring for 18 h at r.t. the reaction mixture is filtered through celite and washed with CH_2Cl_2 . The filtrate is concentrated under reduced pressure and then the crude mixture is diluted with AcOEt. The AcOEt solution is filtered again to remove triethylamine hydrochloride and the filtrate diluted with toluene and concentrated under reduced pressure (azeotropic removal of H_2O) to give 91.3 g of [(4-methoxy-benzylidene)-amino]-acetic acid methyl ester as light yellow crystals. NMR (C_6D_6) 3.18 (s, 3H) 3.34 (s, 3H) 4.13 (s, 3H) 6.69 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$) 7.70 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$) 7.79 (s, 1H).

Stage 68.2

To a solution of 91.3 g (0.441 mol) of [(4-methoxy-benzylidene)-amino]-acetic acid methyl ester in 500 ml of THF and 1000 ml of MeOH 20 g (0.529 mol) of sodium borohydride is added portionwise at -10 to 0°C . The reaction mixture is stirred for 30 min at -10 to 0°C and quenched with sat. NH_4Cl . After adding of ice-water the mixture is concentrated to 1/4 of whole volume and extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give (4-methoxy-

benzylamino)-acetic acid methyl ester NMR (CDCl₃) 1.87 (br s, 1H) 3.41 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.74 (s, 2H) 3.8 (s, 3H) 6.86 (d, 2H, J=8.56Hz) 7.24 (d, 2H, J=8.56Hz)

195

Stage 68.3

To a solution of 30.97g (0.148 mol) of (4-methoxy-benzylamino)-acetic acid methyl ester in 200 ml of dioxane and 200 ml of H₂O, 25 ml (0.178 mol) of triethylamine, a solution of 43.9g (0.163 mol) of 4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl chloride in 100 ml of dioxane is added at 0 - 5 °C. The mixture is allowed to warm to r.t. and stirred for 3 h. The reaction mixture is neutralized with 1N HCl and extracted with AcOEt. The combined extracts are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give {[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid methyl ester. NMR (CDCl₃) 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, J=6.04Hz) 3.79 (s, 3H) 3.9 (s, 2H) 4.2 (t, 2H, J=6.04Hz) 4.39 (s, 2H) 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz) 6.99 (d, 2H, J=9.08Hz) 7.16 (d, 2H, J=9.08Hz) 7.83 (d, 2H, J=8.56Hz)

Stage 68.4

To a solution of 59.7 g (0.135 mol) of {[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid methyl ester in 500 ml of MeOH, 500 ml of THF and 200 ml of H₂O, 11.3g of LiOH·H₂O (0.27 mol) is added at 0 - 5 °C. The mixture is allowed to warm to r.t. and stirred for 4 h. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and diluted with H₂O and AcOEt. After acidifying with 2N HCl at 0 - 5 °C, the mixture is extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with brine and concentrated under reduced pressure to give [4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino)-acetic acid. NMR (CDCl₃) 2.25 - 2.29 (m, 2H) 3.75 (t, 2H, J=6Hz) 3.79 (s, 3H) 3.91 (s, 2H) 4.19 (t, 2H, J=6Hz) 4.38 (s, 2H) 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz) 6.99 (d, 2H, J=8.56Hz) 7.13 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.04 Hz)

Example 69

A solution of 0.22 g of 2-[[4-(4-fluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-(1-ethoxy-1-methyl-ethoxy) acetamide in 30 ml of AcOEt is treated with 7 ml of 5N aqueous HCl for 10 min. at r.t. and the mixture is extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with sat. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give solids which are washed with ether to afford 2-[[4-(4-fluorobutoxy)

benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamide NMR (CDCl₃) 1.83 – 2.05 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (t, 2H, J=5.56Hz), 4.25 (s, 2H), 4.48 (t, 1H, J=5.52Hz), 4.55 – 4.65 (m, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.00 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.02 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.56Hz), 8.85 (br s, 1H)

Stage 69.1

A solution of 31.4 ml (430 mmol) of thionyl chloride and 0.2 ml (2.58 mmol) of DMF was quickly added to 10 g (43 mmol) of 4-hydroxybenzenesulfonic acid sodium salt under N₂ atmosphere. The resulting mixture is stirred at 65 °C for 6 h. At the end of this time, the mobile, nearly homogenous reaction mixture is poured on ice with vigorous stirring. An oily lower layer is produced and which is dissolved in 100 ml of CH₂Cl₂. The aqueous layer is extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic solution is dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give 8.19 g of 4-hydroxybenzenesulfonyl chloride. NMR (CDCl₃) 5.3 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, J=9.08Hz), 7.94 (d, 2H, J=9.08Hz)

Stage 69.2

To a solution of 8.7g (45.2 mmol) of 4-hydroxybenzenesulfonyl chloride in 80 ml of CH₂Cl₂, a solution of 6.75 g (32.3 mmol) of (4-methoxy-benzylamino)-acetic acid methyl ester in 20 ml of CH₂Cl₂ and 12 ml (79.2 mmol) of triethylamine were added dropwise at 0 °C. The resulting mixture is stirred for 4 h at r.t., neutralized with cold 1N aqueous HCl and extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts are washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography on silica gel (eluent: AcOEt/CH₂Cl₂ = 50/1 ~ 5/1) to give [(4-hydroxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester, NMR (CDCl₃) 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.84 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.93 (d, 2H, J=10.64Hz), 7.15 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.82 (d, 2H, J=10.64Hz)

Stage 69.3

To a suspension of 1 g (2.74 mmol) of [(4-hydroxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-acetic acid methyl ester and 1.14 g (8.22 mmol) of K₂CO₃ in 8 ml of DMF, 0.59 ml (5.47 mmol) of 1-bromo-4-fluorobutane is added dropwise at r.t. After stirring for 18 h at r.t., the reaction mixture is diluted with H₂O and extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/n-hexane = 3/1) to give

{[4-(4-fluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid methyl ester
 NMR (CDCl₃) 1.86 – 1.96 (m 4H), 3.57 (s 3H) 3.79 (s 3H) 3.90 (s 2H) 4.08 (t 2H
 J=6.04Hz) 4.39 (s 2H), 4.46 (t 1H J=6.04Hz) 4.55 – 4.65 (m 1H) 6.83 (d 2H J=8.56Hz)
 6.97 (d 2H J=9.08Hz) 7.15 (d, 2H J=8.56Hz) 7.82 (d 2H J=9.08Hz)

196

Stage 69.4

To a solution of 1.04 g (2.37 mmol) of {[4-(4-fluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid methyl ester in 15 ml of THF, 15 ml of MeOH and 7 ml of H₂O 0.24 g (5.7 mmol) of LiOH mono-hydrate is added in portions and the mixture is stirred for 30 min at 0 – 5 °C. After stirring for additional 3.5 h the reaction mixture is acidified with 1N aqueous HCl and extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give {[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid. NMR (CDCl₃) 1.86 – 1.96 (m 4H) 3.79 (s 3H) 3.90 (s 2H) 4.08 (t 2H J=5.52Hz) 4.38 (s 2H) 4.48 (t 1H J=6.04Hz) 4.55 – 4.65 (m 1H) 6.84 (d 2H, J=8.56Hz) 6.98 (d, 2H J=9.08Hz) 7.14 (d 2H J=8.56Hz) 7.81 (d 2H J=9.08Hz)

Stage 69.5

To a solution of 20 g (123 mmol) of N-hydroxyphthalimide in 360 ml of CH₃CN, 26.42 ml (276 mmol) of 2-methoxypropene and 42.36 mg (0.246 mmol) of anhydrous p-toluene-sulfonic acid are added in portions at r.t. After stirring for 1 h the mixture is diluted with 25 ml of sat. NaHCO₃ and concentrated under reduced pressure. The residue is extracted with EtOAc and the organic layer is washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give 2-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-isoindole-1,3-dione as a white solid. NMR (CDCl₃) 1.57 (s 6H) 3.61 (s 3H) 7.75 (dd 2H J=5.56Hz J=3.0Hz) 7.83 (dd 2H J=5.56Hz J=3.0Hz)

Stage 69.6

To a solution of 21.8 g (92.8 mmol) of 2-(1-methoxy-1-methyl-ethoxy)-isoindole-1,3-dione in 200 ml of CH₂Cl₂ and 70 ml of MeOH 191.2 ml (191.2 mmol) of 1M Hydrazine in THF is added dropwise over 40 min at 0 – 5 °C. After stirring for 2 h at r.t. the mixture is filtered to remove insoluble precipitates. The filtrate is concentrated under reduced pressure, extracted with ether. The combined extracts are washed with 10 % NaOH, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give O-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-hydroxylamine

NMR (CDCl₃) 1.36 (s, 6H) 3.25 (s, 3H) 4.95 (br s, 2H)

Stage 69.7

To a solution of 0.425 g (1 mmol) of desired {[4-(4-fluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-acetic acid and 0.27 g (2 mmol) of HOBT in 4 ml of DMF a solution of 0.116 g of O-(1-methoxy-1-methyl-ethyl)-hydroxylamine in 1 ml of DMF and 0.23 g of WSCD were successively added at 0 – 5 °C and the mixture was stirred for 1 h. After stirring for additional 2 h at r.t. the mixture is diluted with H₂O and extracted with AcOEt. The combined extracts are dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography on silica gel (eluent AcOEt/n-hexane = 1/1) to give 2-[[4-(4-fluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-(1-ethoxy-1-methyl ethoxy) acetamide. NMR (CDCl₃) 1.35 (s, 6H) 1.83 – 2.0 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.70 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.08 – 4.11 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 4.47 – 4.49 (m, 1H) 4.60 (br s, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 2H) 6.95 – 7.05 (m, 2H), 7.10 – 7.25 (m, 2H) 7.79 (d, 2H, J=9.06Hz) 8.46 (br s, 1H)

Analogously to Example 69 the following hydroxamic acids of Examples 70 to 76 are obtained

Example 70

2-[[4-(4-chlorobutoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamide
NMR (CDCl₃) 1.95 – 2.05 (m, 4H), 3.55 – 3.65 (m, 2H) 3.68 (s, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.07 (br s, 2H) 4.25 (s, 2H) 6.84 (d, 2H, J=8.56Hz) 6.99 (d, 2H, J=9.04Hz), 7.00 (br s, 1H) 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz) 7.77 (d, 2H, J=9.04Hz) 8.84 (br s, 1H)

Example 71

{[4-(4-methoxy-benzyl)]-[4-(4,4,4-trifluorobutoxy)-benzenesulfonyl]-amino}-N-hydroxy-acetamide
NMR (CDCl₃) 2.01 – 2.15 (m, 2H) 2.25 – 2.40 (m, 2H) 3.70 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.10 (t, 2H, J=6.04Hz) 4.26 (s, 2H) 6.73 (br s, 1H) 6.85 (d, 2H, J=8.56Hz) 7.01 (d, 2H, J=9.08Hz) 7.15 (d, 2H, J=8.56Hz) 7.78 (d, 2H, J=9.08Hz) 8.83 (br s, 1H)

Example 72

{[4-(4-fluoropropoxy)-benzenesulfonyl]-(4-methoxy-benzyl)-amino}-N-hydroxy-acetamide
NMR (CDCl₃) 2.15 – 2.30 (m, 2H) 3.70 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.18 – 4.20 (t, 2H, J=6.04Hz)

4.26 (s, 2H) 4.61 (t, 1H, $J=5.56$ Hz), 4.73 (t, 1H, $J=5.52$ Hz) 6.53 (br s, 1H) 6.85 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.03 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.15 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.78 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 8.82 (br s, 1H)

197

Example 73

[(4-but-3-en-1-yloxy-benzenesulfonyl)-(4-methoxy-benzyl)-amino]-N-hydroxy-acetamide
NMR (CDCl_3) 2.50 – 2.65 (m, 2H) 3.70 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.09 (t, 2H, $J=7.04$ Hz) 4.26 (s, 2H) 5.13 – 5.22 (m, 2H) 5.75 – 5.95 (m, 1H) 6.56 (br s, 1H) 6.84 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.01 (d, 2H, $J=9.04$ Hz) 7.15 (d, 2H, $J=8.56$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=9.04$ Hz), 8.83 (br s, 1H)

Example 74

2-[[4-(3-chloropropoxy)-benzenesulfonyl]-pyridine-3-ylmethyl-amino]-N-hydroxy-acetamide
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.20 – 2.22 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.71 – 3.90 (m, 4H) 4.22 (s, 2H) 4.51 (s, 2H) 7.17 (d, 2H, $J=8.08$ Hz) 7.84 (d, 2H, $J=8.56$ Hz), 7.95 (br s, 1H) 8.47 (d, 2H, $J=7.08$ Hz), 8.80 (br s, 1H) 8.87 (s, 1H) 10.97 (br s, 1H)

Example 75

[(4-methoxy-benzyl)-[4-prop-2-ynyloxy-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-acetamide NMR (CDCl_3) 3.61 (s, 2H) 3.75 (s, 3H), 4.31 (s, 2H) 4.90 (d, 2H, $J=2.0$ Hz) 6.90 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.10 – 7.20 (m, 4H) 7.85 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 8.89 (br s, 1H) 10.51 (br s, 1H)

Example 76

[(4-methoxy-benzyl)-[4-but-2-ynyloxy-benzenesulfonyl]-amino]-N-hydroxy-acetamide NMR (CDCl_3) 1.85 (s, 3H) 3.59 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.29 (s, 2H) 6.88 (d, 2H, $J=8.56$ Hz) 7.11 – 7.20 (m, 4H) 7.82 (d, 2H, $J=9.04$ Hz) 8.87 (br s, 1H) 10.48 (br s, 1H)

Example 77

To a solution of 0.697g (0.719 mmol) of [4-(3-chloropropoxy)-benzenesulfonyl]-(2,2-dimethylpropyl)-amino acetic acid ethyl ester and 0.248g (3.57 mmol) of hydroxylamine hydrochloride salt in 6 ml of MeOH freshly prepared NaOMe from 0.25g (6.247 mmol) of NaH in MeOH is added at 0°C . After stirring for 18 h at r.t. the mixture is poured into ice water and extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column

chromatography on silica gel (AcOEt n-hexane = 3 1) to 2-[[4-(3-chloropropoxy)-benzenesulfonyl]-(2 2-dimethyl-propyl)-amino-N-hydroxy-acetamide NMR (CDCl₃) 0 98 (s 9H) 2 20 – 2 35 (m 2H) 2 95 (s 2H) 3 69 (s 2H) 3 75 (t 2H J=6 12 Hz) 4 20 (t 2H J=5 76Hz) 7 03 (d 2H J=8 92Hz) 7 06 (br s 1H) 7 76 (d 2H J=8 92Hz) 9 54 (br s 1H)

Stage 77 1

To a solution of 3 5 g (13 mmol) of 4-(3-chloropropoxy)-benzenesulfonyl chloride in 100 ml of CH₂Cl₂ a solution of 1 62 g (18 56 mmol) of neopentyl amine in 15 ml of CH₂Cl₂ and 2 59 ml (18 56 mmol) of triethyl amine are added dropwise at 0 – 5 °C After stirring for 2 5 h at r t the reaction mixture is neutralized with 1N aqueous HCl and extracted with AcOEt The combined extracts are washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give 4-(3-chloropropoxy)-N-(2 2-dimethyl-propyl)-benzenesulfonamide NMR (CDCl₃) 0 879 (s, 9H), 2 20 – 2 35 (m 2H), 2 66 (d 2H, J=6 88Hz) 3 76 (t 2H J=6 28Hz), 4 20 (t, 2H, J=5 84Hz) 4 35 – 4 465 (m 1H) 6 98 (d, 2H J=8 88Hz), 7 77 (d 2H J=8 88Hz)

Stage 77 2

To a suspension of 0 197 g (4 93 mmol) of NaH in 10 ml of THF, a solution of 1 g (3 13 mmol) of 4-(3-chloropropoxy)-N-(2 2-dimethyl-propyl)-benzenesulfonamide in 10 ml of THF is added in portions at 0 °C and the resulting mixture is stirred for 30 min at r t To the solution 0 55 ml (4 93 mmol) of bromo-ethylacetate is added and the reaction mixture is stirred for 40 min at r t neutralized with 1N aqueous Hcl and extracted with AcOEt The combined extracts are washed with brine dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure The residue is purified by column chromatography on silica gel (AcOEt n-hexane = 1 6) to give [4-(3-chloropropoxy)-benzenesulfonyl]-(2 2-dimethyl-propyl)-amino acetic acid ethyl ester, NMR (CDCl₃) 0 96 (s 9H) 1 20 (t 3H J=7 0Hz) 2 20 – 2 30 (m 2H) 3 08 (s, 2H) 3 75 (t 2H J=6 24Hz) 4 02 (s 2H) 4 08 (q 2H J=7 0Hz) 4 17 (t 2H J=5 82Hz) 6 96 (d 2 H J=8 92Hz) 7 76 (d 2H J=8 92Hz)

Example 78 Further Intermediates

The compounds described herein are used as intermediates in various stages of the preparation of compounds of formula I

78 1 Compounds of formula VII

The polymer-bound compounds (R)-2-amino-N-hydroxy-3-methyl-butyramide (R)-2-amino-N-hydroxy-propionamide and (R)-2-amino-N-hydroxy-4-methyl-valeramide are synthesized from N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-D-valine N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-D-alanine and N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-D-leucine and aminoxy-2-chlorotriyl polystyrene resin in analogy with the preparation described in Example 1 stage 1 1

193

78 2 Compounds of formula II

The polymer-bound compounds (R)-2-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide (R)-2-[4-but-3-en-1-yloxy-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-phenyl-propionamide (R)-2-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide (R)-2-[4-but-3-en-1-yloxy-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-3-methyl-butyramide (R)-2-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-propionamide (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-propionamide (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-propionamide (R)-2-[4-but-3-en-1-yloxy-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-propionamide (R)-2-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide and (R)-2-[4-but-3-en-1-yloxy-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-4-methyl-valeramide are prepared in analogy with the preparation described in Example 1 stage 1 2

The polymer-bound compounds 2-[4-(3-chloro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy acetamide 2-[4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-acetamide and 2-[4-(but-3-en-1-yloxy)-benzenesulfonylamino]-N-hydroxy-acetamide are prepared in analogy with the preparation described in Example 58 stage 58 2

78 3 Compounds of formula VIII78 3 1 4-(3-Chloropropoxy) benzenesulfonyl chloride

To a solution of 52.75g (0.265 mol) of (3-chloro-propoxy)-benzene in 100 ml of CH_2Cl_2 a

solution of 19.4 ml (0.292 mol) of chlorosulfonic acid in 100 ml of CH_2Cl_2 is added dropwise at 0-5 °C under N_2 atmosphere. The mixture is allowed to warm to ambient temperature and stirred for 2 hours. To the mixture, 29.6 ml (0.345 mol) of oxalyl chloride and 4 ml (0.052 mol) of DMF are added dropwise at r.t. and the mixture is stirred for 18 h at r.t. The reaction mixture is poured into ice-water, extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts are dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give 58.5 g of 4-(3-chloropropoxy) benzenesulfonyl chloride. NMR(CDCl_3) 2.26 - 2.36 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=6.04\text{Hz}$), 4.24 (t, 2H, $J=6.04\text{Hz}$), 7.06 (d, 2H, $J=9.08\text{Hz}$), 7.98 (d, 2H, $J=9.08\text{Hz}$).

Stage 78.3.1.1 (3-Chloro-propoxy)-benzene

To a suspension of 44g (0.318 mol) of K_2CO_3 in 300ml of acetone, 15g (0.159 mol) of phenol and 18.9 ml (0.191 mol) of 1-bromo-3-chloropropane are added successively at r.t. under N_2 atmosphere. The mixture is refluxed for 6 h and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is diluted with cold 1N aqueous NaOH and extracted with AcOEt. The combined extracts are washed with H_2O , dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give 26.25 g of (3-chloro-propoxy)-benzene (yield 83 %). NMR (CDCl_3) 2.20-2.27 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, $J=6.04\text{Hz}$), 4.11 (t, 2H, $J=6.04\text{Hz}$), 6.9-6.97 (m, 3H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

78.3.2 4-(3-Fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl chloride

A stirred mixture of the sodium salt of 4-hydroxybenzenesulfonic acid dihydrate (3.49 g, 15 mmol) in ethanol (15 ml) is treated successively at r.t. with 2N NaOH (7.5 ml, 15 mmol) and 1-bromo-3-fluoro-propane (1.37 ml, 15 mmol) and refluxed for 15 h. The crystalline residue obtained after removal of the solvent is triturated with ethanol / H_2O (2/1) and chilled to 0°C. The product is filtered off, washed with cold ethanol / H_2O (2/1) and dried in vacuo to yield the sodium salt of 4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonic acid. A mixture of this salt (2.89 g, 11.3 mmol) and dichloromethane (5 ml) is treated at r.t. with SOCl_2 (5 ml, 68.9 mmol) and DMF (0.2 ml). After stirring for 72 h at r.t., the residue is treated with ice-water and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers are dried with Na_2SO_4 , evaporated and the residue dried in vacuo to yield the title compound. NMR (CDCl_3) d 7.98 and 7.04 (AA'BB', 4H), 4.77 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H).

78.3.3 4-(3-Fluoro-butoxy)-benzenesulfonyl chloride

The title compound is prepared by analogy with the synthesis of 4-(3-fluoro-propoxy)-benzenesulfonyl chloride described under Example 78 3 2 NMR (CDCl₃) δ 7 96 and 7 02 (AA'BB 4H) 4 64 (t 1H) 4 40 (t 1H) 4 11 (t 2H) 1 73-2 06 (m 4H)

193

78 3 4 4-(But-3-enyloxy)-benzenesulfonyl chloride

A stirred mixture of the sodium salt of 4-hydroxybenzenesulfonic acid dihydrate (4 65 g 20 mmol) in ethanol (20 ml) is treated successively at r t with 2N NaOH (10 ml 20 mmol) and 4-bromo-1-butene (2 03 ml 20 mmol) and refluxed for 15 h The solvent is partially distilled off and the residue chilled to 0°C The crystalline product is filtered off and washed with cold H₂O The filtrate is concentrated under vacuum until a precipitate appears After addition of H₂O the suspension is chilled to 0°C and filtered The residue is rinsed with cold H₂O combined with the first crop of crystals and dried in vacuo to yield the sodium salt of 4-(but-3-enyloxy)-benzenesulfonic acid A mixture of this salt (2 67 g 10 7 mmol) and dichloromethane (5 ml) is treated at r t with SOCl₂ (5 ml, 68 9 mmol) and DMF (0 2 ml) After stirring for 15 h at r t the residue is treated with ice-water and the aqueous phase extracted twice with diethyl ether The combined organic layers are dried with Na₂SO₄ evaporated and the residue dried in vacuo to yield the title compound NMR (CDCl₃) δ 7 96 and 7 02 (AA BB 4H) 5 77-5 99 (m, 1H) 5 09-5 26 (m 2H) 4 11 (t 2H) 2 51-2 66 (m 2H)

Example 79 Dry capsules

3000 capsules each of which contain 0 25 g of one of the compounds of the formula I mentioned in the preceding Examples as active ingredient are prepared as follows

Composition

Active ingredient	75 00 g
Lactose	750 00 g
Avicel PH 102	300 00 g
(microcrystalline cellulose)	
Polyplasdone XL	30 00 g
(polyvinylpyrrolidone)	
Magnesium stearate	9 00 g

Preparation process The active ingredient is passed through a No 30 hand screen The active ingredient lactose Avicel PH 102 and Polyplasdone XL are blended for 15 minutes in a mixer The blend is granulated with sufficient water (about 500 mL) dried in an oven at 35°C overnight and passed through a No 20 screen

Magnesium stearate is passed through a No 20 screen added to the granulation mixture and the mixture is blended for 5 minutes in a mixer The blend is encapsulated in No 0 hard gelatin capsules each containing an amount of the blend equivalent to 25 mg of the active ingredient

Example 80 *In vitro* activity

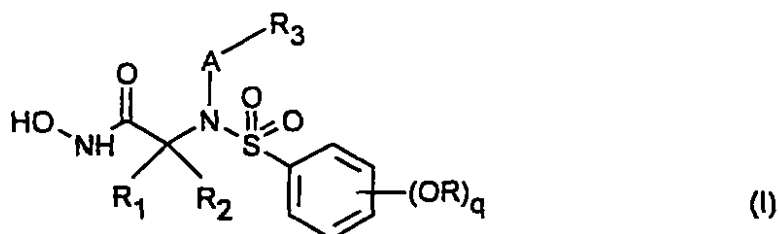
The inhibitory activities of compounds of formula I on MT1-MMP determined in the *in vitro* test described in the application are given in Tabel I

Table I

Example	IC ₅₀ [μmol/litre]
13	0 0055
15	0 0037
30	0 0127
53	0 0092
75	0 0014

What is claimed is

1 An α -amino hydroxamic acid derivative of the formula I



wherein

R^1 is hydrogen substituted or unsubstituted aryl lower alkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl substituted or unsubstituted heterocyclic-lower alkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl lower alkoxy-lower alkyl lower alkyl-(thio sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl amino-lower alkyl or mono- or di-lower alkylamino-lower alkyl

R^2 is hydrogen or lower alkyl

R^3 is substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl substituted or unsubstituted heterocyclic aryl or lower alkyl

A is C_1 - C_3 alkylen unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1-5

R is C_2 - C_7 -alkyl which is mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy, trifluoromethoxy or cyano C_3 - C_7 -alkenyl or C_3 - C_7 -alkynyl which in each case is unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

2 A compound of formula I according to claim 1 wherein

R_1 is hydrogen lower alkyl or substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl

R_2 is hydrogen or lower alkyl

R_3 is substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl substituted or unsubstituted heterocyclic aryl or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1 or 2

R is C₂-C₇-alkyl which is mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano C₃-C₇-alkenyl or C₃-C₇-alkynyl which in each case is unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

3 A compound of formula I according to claim 1 wherein

R₁ is hydrogen, lower alkyl, or substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl

R₂ is hydrogen or lower alkyl,

R₃ is substituted or unsubstituted C₃-C₇-cycloalkyl phenyl which is unsubstituted or mono- or disubstituted by lower alkyl lower alkoxy hydroxy nitro amino lower-alkyl amino carbamoyl, trifluoromethyl trifluoromethoxy, lower alkylthio lower acyloxy or halogen pyridyl pyrimidyl pyrrol imidazolyl, indolyl thienyl benzothienyl furyl benzofuranyl oxazolyl thiazolyl, or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl,

q is 1 or 2

R is C₂-C₇-alkyl which is mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano C₃-C₇-alkenyl or C₃-C₇-alkynyl which in each case is unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower acyloxy trifluoromethoxy or cyano

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

4 A compound of formula I according to claim 1 wherein

R₁ is hydrogen lower alkyl or phenyl lower alkyl

R₂ is hydrogen

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen or lower alkyl

A is C₁-C₃ alkylene,

q is 1

R is C₂-C₇-alkyl which is mono- or trisubstituted by halogen unsubstituted C₃-C₇-alkenyl or unsubstituted C₃-C₇-alkynyl

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

5 A compound of formula I according to claim 1 wherein

201

R₁ is hydrogen

R₂ is hydrogen

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen

A is C₁-C₃ alkyl

q is 1,

R is unsubstituted C₃-C₅-alkenyl in which the double bond is terminally located or

unsubstituted C₃-C₅-alkynyl in which the triple bond is terminally located

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

6 A compound of formula I according to claim 1, wherein

R₁ is hydrogen

R₂ is hydrogen,

R₃ is phenyl monosubstituted by lower alkoxy or halogen

A is methylene or ethylene

q is 1

R is unbranched C₃-C₅-alkyl which is terminally monosubstituted by halogen

and pharmaceutically acceptable prodrug derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof

7 A pharmaceutical composition comprising a selective MMP2 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a inhibitor together with a pharmaceutical carrier

8 A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound together with a pharmaceutical carrier

9 A method for treatment of conditions or diseases associated with MMP2 comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof a therapeutically

effective amount of a selective MMP2 inhibitor or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a selective MMP2 inhibitor

10 A method for treatment of hyperproliferative diseases associated with MMP2 comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof an antihyperproliferatively effective amount of a selective MMP2 inhibitor or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a selective MMP2 inhibitor

11 A method for treatment of conditions or diseases associated with MMP s comprising administering to warm-blooded animals including humans in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound

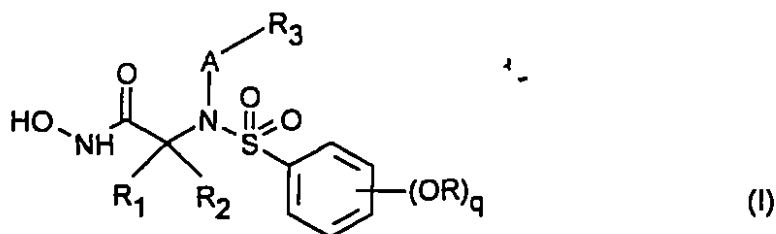
12 A compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound for use in a method for therapeutic treatment of the human or animal body

13 A pharmaceutical composition for treatment of tumours in warm-blooded animals including humans comprising an antitumourally effective dose of a compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound together with a pharmaceutical carrier

14 The use of a compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative or such a compound for the preparation of a pharmaceutical composition for use for chemotherapy of tumours

15 The use of a compound of the formula I according to any one of claims 1-6 or of a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable prodrug derivative of such a compound for chemotherapy of tumours

16 A process for the preparation of an α -amino hydroxamic acid derivative of the formula I



wherein

R^1 is hydrogen, substituted or unsubstituted aryl lower alkyl substituted or unsubstituted carbocyclic aryl-lower alkyl substituted or unsubstituted heterocyclic-lower alkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl lower alkoxy-lower alkyl lower alkyl-(thio sulfinyl or sulfonyl)-lower alkyl amino-lower alkyl or mono- or di-lower alkylamino-lower alkyl

R^2 is hydrogen or lower alkyl

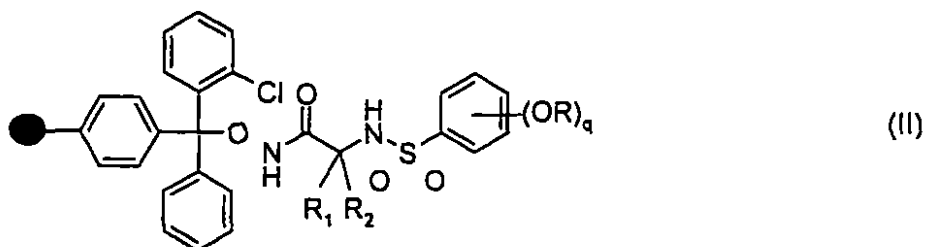
R^3 is substituted or unsubstituted C_3 - C_7 -cycloalkyl, substituted or unsubstituted carbocyclic aryl, substituted or unsubstituted heterocyclic aryl or lower alkyl

A is C_1 - C_3 alkylene unsubstituted or substituted by lower alkyl

q is 1-5

R is C_2 - C_7 -alkyl which is mono-, di- or trisubstituted by halogen nitro lower alcyloxy trifluoromethoxy or cyano C_3 - C_7 -alkenyl or C_3 - C_7 -alkynyl which in each case is unsubstituted or mono- di- or trisubstituted by halogen nitro lower alcyloxy trifluoromethoxy or cyano

or a salt or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof which comprises reacting a compound of the formula II

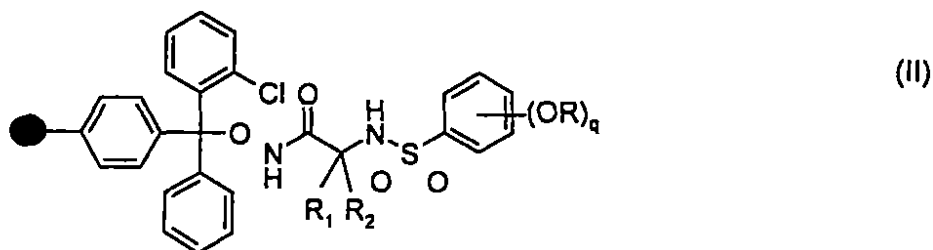


in which R , q , R_1 and R_2 are as defined above for compounds of the formula I and the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin free functional groups present in the compound if necessary being protected by easily detachable protective groups in a suitable solvent first with triphenylphosphine an alcohol of the structure III



in which A and R_3 are as defined above for compounds of formula I and diethyl azodicarboxylate free functional groups present in this compound if necessary being protected by easily detachable protective groups or, in accordance with the principle of latent functionality being in a form which can be converted into the functional groups and then to cleave the product of the reaction from the polymer resin and if necessary for the preparation of a salt converting a resulting free compound of the formula I into a salt or if necessary for preparation of a free compound converting a resulting salt of a compound of the formula I into the free compound

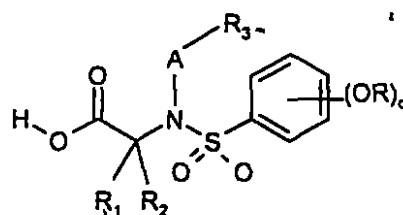
17 A compound of the formula II



in which R , q , R_1 and R_2 are as defined above for compounds of the formula I and the black circular plane indicates that the compound is bound to a polymer resin free functional groups present in the compound if necessary being protected by easily detachable protective groups or a salt thereof

18 A compound of the formula IV

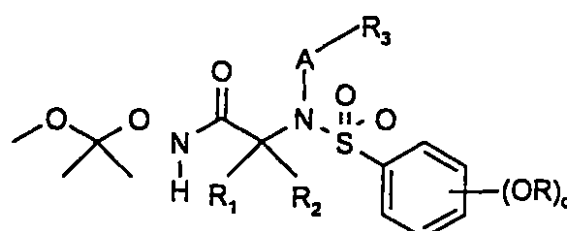
(IV)



20/3

in which R, q, A, R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups or a salt thereof

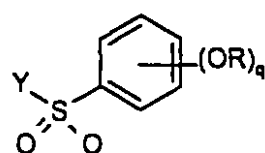
19 A compound of the formula V



(V)

in which R, q, A, R₁, R₂ and R₃ are as defined above for compounds of the formula I free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups or a salt thereof

20 A compound of the formula VIII



(VIII)

in which R is as defined above for compounds of the formula I or hydrogen, q is as defined above for compounds of the formula I and Y is halogen free functional groups present in the compound, if necessary being protected by easily detachable protective groups

35

- 64 -

or a salt thereof

(Emblema)

(Logotipo)

205

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
Gales del Sur
NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquel con el que se registro inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la inclusión como, la ultima parte del nombre con las

palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en ²⁹⁵
Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este
certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se
tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-
registró

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad
publica limitada" pueden ser reemplazadas por s p l , spl,
S P L , ó SPL

El re-registro segun la Ley de Sociedades no
constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta
a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de
sociedades

Firma (Firmado)

Fecha

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes)

207

1/77

(Ilegible)

(Ilegible)

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda

LA OFICINA DE PATENTES

09 DE AGOSTO DE 1999

RECIBIDO PERSONALMENTE

)

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma)

1 Su referencia Caso 4-31108P1

2 Numero de Solicitud de Patente

(La Oficina de Patentes llenara esta parte)

9918684 3

9 de agosto de 1999

- 3 Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante (*subraye todos los apellidos*)

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Numero ADP de Patentes (*si lo conoce*)

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, de el pais/estado de su incorporación

SUIZA

- 4 Título de la invención

Compuestos Orgánicos

- 5 Nombre de su agente (*si tiene alguno*)

B A YORKE & CO

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia (*incluyendo el código postal*)

COOMB HOUSE, 7 ST JOHN'S ROAD

205 205

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Numero ADP de Patentes (si lo conoce)

1800001

- 6 Si está declarando prioridad a partir de una o mas solicitudes de patente anteriores, de el pais y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (si lo conoce) cada numero de solicitud
- País - - -
- Numero de solicitud de prioridad (si lo sabe) - - -
- Fecha de presentacion (dia/mes/año) - - -
- 7 Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el numero y la fecha de presentacion de la solicitud anterior
- Numero de solicitud anterior - - -
- Fecha de presentacion (dia/mes/año) - - -
- 8 ¿Es una declaracion de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Si" en el caso de que
- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, o

- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo

Ver la nota (d))

Si

- 9 Anote el numero de páginas para cualquiera de los siguientes articulos que esté presentando con esta forma No cuente las copias del mismo documento

Paginas de continuación de esta forma	--
Descripción	56
Reivindicaciones	8
Resumen	--
Dibujo(s)	--

- 10 Si tambien esta presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos

Documentos de prioridad	--
Traducción de documentos de prioridad	--
Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente (Forma de Patentes 7/77)	--
Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77)	Una
Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77)	--

Cualesquiera otros documentos (por favor
especifique) --

11 Solicitamos la concesión de una patente con base en
esta solicitud

Firma B A Yorke & Co
(Firmado)

Fecha 9 de agosto de 1999

12 Nombre y numero telefónico diurno de la persona para
hacer contacto en el Reino Unido

SRA E CHEETHAM

0181 560 5847

Advertencia

Despues de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicacion de la invencion, de acuerdo con la Seccion 22 de la Ley de Patentes de 1977 Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera Ademas, si usted vive en el Reino Unido, la Seccion 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se

hayan dado instrucciones que prohiban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones

Notas

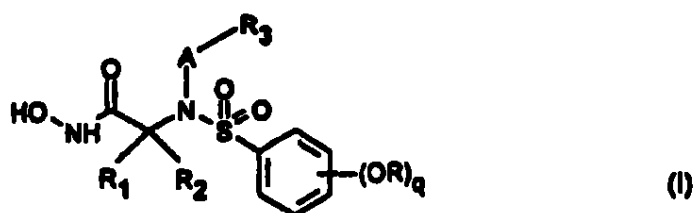
- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505
- b) Escriba sus respuestas en letras mayusculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver pagina de continuacion" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes

Compuestos Orgánicos

21/2 209

La invención se refiere a derivados de ácido hidroxámico sustituidos por arilsulfonamido, a procesos e intermediarios novedosos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados, a composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores selectivos de MMP2, al uso de los derivados de ácido hidroxámico como medicamentos, a un método para el tratamiento de enfermedades dependientes de MMP, en particular MMP2, en particular enfermedades hiperproliferativas, o condiciones en mamíferos que respondan a la inhibición de MMP, en particular MMP2, utilizando inhibidores selectivos de MMP2, en particular los derivados de ácido hidroxámico de la fórmula I, o a composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores selectivos de MMP2, en particular los derivados de ácido hidroxámico de la fórmula I

La invención se refiere en particular a derivados de ácido alfa-amino-hidroxámico de la fórmula I



en donde

R₁ es hidrógeno, arilo sustituido o insustituido, alquilo

inferior, arilalquilo inferior carbocíclico sustituido o insustituido, alquilo inferior heterocíclico sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior sustituido o insustituido, hidroxialquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

A es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es de 1 a 5,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, acilóxilo inferior, trifluorometóxilo, o ciano, alquénilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, acilóxilo inferior, trifluorometóxilo, o ciano,

y a derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Los compuestos de la fórmula I son inhibidores de las me-

taloproteinasas degradantes de matriz (MMP), y son útiles para el tratamiento de condiciones relacionadas con las mismas

q es de preferencia de 1 a 3, como regla 1 ó 2, de preferencia 1. Solamente si es posible por razones estéricas, q también puede ser 4 ó 5. Si q es 1, o está, por ejemplo, en la posición 3, OR está, por ejemplo, en la posición 3, o de preferencia en la posición 4.

Las definiciones generales utilizadas en la presente tienen el siguiente significado dentro del alcance de la presente invención, a menos que se especifique de otra manera.

Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, o yodo. De preferencia es flúor o cloro.

A menos que se informe de otra manera, en la presente divulgación, los radicales orgánicos designados como "inferiores", contienen no más de 7, de preferencia no más de 4 átomos de carbono.

Arilo representa arilo carbocíclico o heterocíclico.

Un grupo alquilo inferior está ramificado o no ramificado, y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y representa, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, e isobutilo.

Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo fenilo,

O fenilo mono-, di-, o tri-sustituido por 1, 2, ó 3 radicales seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo in-

ferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo, opcionalmente sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, o trifluorometilo, o fenilo disustituido en los átomos de carbono adyacentes por alquilendioxilo inferior, tal como metilendioxilo,

o 1- ó 2-naftilo

Se prefiere fenilo insustituido, o fenilo monosustituido por alcoxilo inferior, fenoxilo, fenilo, halógeno, o trifluorometilo. Se prefiere particularmente fenilo, o fenilo monosustituido por alcoxilo inferior, halógeno, o trifluorometilo.

Arilalquilo inferior carbocíclico representa de preferencia arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, en donde el arilo carbocíclico tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo bencilo o fenil-(etilo, propilo, o butilo), cada uno insustituido o sustituido sobre el anillo de fenilo como se define bajo arilo carbocíclico anteriormente, de una manera conveniente bencilo opcionalmente sustituido.

Los radicales heterocíclicos son, en particular, radicales aza, tia, oxa, tiaza, oxaza, o diaza, mono- o bi-cíclicos, de un carácter aromático, y los radicales heterocíclicos correspondientes parcialmente, o en particular, completamente saturados de este tipo, siendo posible que estos radicales estén mono-, di-, o poli-sustituidos por grupos funcionales. Estos radicales se enlazan con el resto de la molécula por medio de un

enlace C-C, y en particular radicales monocíclicos o bicíclicos con 1 átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en particular radicales aromáticos de este tipo, por ejemplo 2-pirrilo, ó 3-pirrilo, piridilo, por ejemplo 2-, 3-, o 4-piridilo, y además tienilo, por ejemplo 2-, ó 3-tienilo, o furilo, por ejemplo 2-furilo, los radicales bicíclicos análogos con 1 átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, son, por ejemplo, indolilo, tal como 2- ó 3-indolilo, quinolilo, tal como 2- ó 4-quinolilo, isoquinolilo, tal como 3- ó 5-isoquinolilo, benzofuranilo, tal como 2-benzofuranilo, cromenilo, tal como 3-cromenilo, o benzotienilo, tal como 2- ó 3-benzotienilo. Los radicales monocíclicos y bicíclicos adecuados con más de 1 heteroátomo son, por ejemplo, imidazolilo, tal como 2-imidazolilo, pirimidinilo, tal como 2- ó 4-pirimidinilo, oxazolilo, tal como 2-oxazolilo, isoxazolilo, tal como 3-isoxazolilo, o tiazolilo, tal como 2-tiazolilo, o bencimidazolilo, tal como 2-bencimidazolilo, benzoxazolilo, tal como 2-benzoxazolilo, o quinazolilo, tal como 2-quinazolinilo. También son adecuados los radicales análogos correspondientes parcialmente, o en particular, completamente saturados, tales como 2-tetrahidrofurilo, 4-tetrahidrofurilo, 2- ó 3-pirrolidilo, 2-, 3-, ó 4-piperidilo, y también 2- ó 3-morfolinilo, 2- ó 3-tiomorfolinilo, 2-piperazinilo, y los radicales de N,N'-bis-alquilo inferior-2-piperazinilo.

Un radical heterocíclico puede estar sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes (grupos funciona-

les), los siguientes sustituyentes son particularmente adecuados: grupos hidroxilo libres, eterificados, o esterificados, grupos mercapto y tioalquilo inferior, y tiofenilo sustituido e insustituido, átomos de halógeno, grupos oxo, que están en la forma de formilo (es decir aldehído), y grupos ceto, y también los acetales o cetales correspondientes, grupos ácido y nitro, grupos amino primarios, secundarios, y de preferencia terciarios, grupos amino primarios o secundarios, grupos acidamino, y grupos diacilamino protegidos por grupos protectores convencionales, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, tales como grupos sulfamoilo, o grupos sulfo presentes en forma de sal. Todos estos grupos funcionales no debe estar sobre el átomo de carbono de donde venga la valencia libre, y de preferencia están separados de él por dos 2 ó inclusive más átomos de carbono. El radical heterocíclico también puede llevar grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, tales como grupos carboxilo presentes en forma de sal, o grupos carboxilo esterificados, grupos carbamoilo, ureído, o guanidino, que pueden o no llevar 1 ó 2 radicales de hidrocarburo, y grupos ciano.

R₃ como arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrazolilo, imidazolilo, tienilo, o

cualquiera de estos radicales sustituido por alquilo inferior o halógeno Piridilo representa 2-, 3-, ó 4-piridilo Tienilo representa 2- ó 3-tienilo, convenientemente 2-tienilo Quinolilo representa de preferencia 2-, 3-, ó 4-quinolilo, convenientemente 2-quinolilo Isoquinolilo representa de preferencia 1-, 3-, ó 4-isoquinolilo Benzopiraniilo, benzotiopiraniilo representan de preferencia 3-benzopiraniilo ó 3-benzotiopiraniilo, respectivamente Tiazolilo representa de preferencia 2- ó 4-tiazolilo, convenientemente 4-tiazolilo Triazolilo es de preferencia 2- ó 5-(1,2,4-triazolilo) Tetrazolilo es de preferencia 5-tetrazolilo Imidazolilo es de preferencia 4-imidazolilo De preferencia, arilo heterocíclico representa piridilo Puede estar sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes como se definen para los radicales heterocíclicos anteriores

Alquilo inferior heterocíclico representa de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono heterocíclico de cadena recta o ramificada, en donde el heterocíclico tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo 2-, 3-, ó 4-piperidilmetilo, o (2- ó 3-morfolinil)-(etilo, propilo, o butilo)

Cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono representa un hidrocarburo cíclico saturado insustituido o sustituido por alquilo inferior que contiene de 3 a 7 átomos de carbono de carbono del anillo, y es convenientemente ciclopentilo o ciclo-

hexilo insustituido o sustituido por alquilo inferior

Cicloalquilalquilo inferior representa de preferencia (ciclopentil- o ciclohexil)-(metilo ó etilo)

Un grupo alcoxilo inferior (o alquilo oxilo) de preferencia contiene de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente de 1 a 3 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, o más convenientemente metoxilo

Un grupo tioalquilo inferior de preferencia contiene de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente de 1 a 3 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, tioetilo, tiopropilo, isotiopropilo, o más convenientemente tiometilo

Un grupo alquilsulfinilo inferior de preferencia contiene de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente de 1 a 3 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, o más convenientemente metilsulfinilo

Un grupo alquilsulfonilo inferior de preferencia contiene de 1 a 4 átomos de carbono, convenientemente de 1 a 3 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, o más convenientemente metilsulfonilo

Un grupo aciloxilo inferior contiene de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, acetoxilo, propanoilo oxilo, o butanoilo oxilo

Los derivados de acilo de profármaco son de preferencia

aquéllos derivados a partir de un ácido carbónico orgánico, un ácido carboxílico orgánico, o un ácido carbámico

Un derivado de acilo que se derive a partir de un ácido carboxílico orgánico es, por ejemplo, alcanoílo inferior, fenilalcanoílo inferior, o aroílo insustituido o sustituido, tal como benzoílo

Un derivado de acilo que se derive a partir de un ácido carbónico orgánico es, por ejemplo, alcóxicarbonilo que está insustituido o sustituido por un radical aromático, o es cicloalcóxicarbonilo que está insustituido o sustituido por alquilo inferior

Un derivado de acilo que se derive a partir de un ácido carbámico es, por ejemplo, aminocarbonilo que está sustituido por alquilo inferior, arilalquilo inferior, arilo, alquileno inferior, o alquileno inferior interrumpido por O ó S

Acilamino representa de preferencia alcanoilamino inferior o alcóxicarbonilamino inferior

Alquileno de 1 a 3 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, metileno, etileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1-dimetiletileno, propileno, 1,2-dimetilpropileno, 2,2-dietilpropileno, ó 1-metil-2-etilpropileno. Alquileno de 1 a 3 átomos de carbono de preferencia está insustituido. Más preferiblemente representa metileno o etileno

El radical de alquilo de 2 a 7 átomos de carbono R está ramificado o no ramificado, contiene de 2 a 7 átomos de carbo-

no, y de preferencia está mono- o di-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano. De una manera más preferible, está monosustituido por halógeno, más preferiblemente por cloro o flúor. El radical de alquilo de 2 a 7 átomos de carbono R representa, por ejemplo, 7-fluoroheptilo, 7-cloroheptilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 5-cloropentilo, 5-nitropentilo, 5-cianopentilo, 5-fluoropentilo, 4-fluoropentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-acetoxipentilo, 4-clorobutilo, 4-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3,4-diclorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4-acetoxibutilo, 4-propioniloxibutilo, 4-nitrobutilo, 4-cianobutilo, 4-trifluorometoxibutilo, 3,4-dicianobutilo, 4,4-dicianobutilo, 4-acetiloxi-2,2-dimetilbutilo, 4-fluoro-1-metilbutilo, 1-etil-4-fluorobutilo, 3-cloropropilo, 3-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-cianopropilo, 3-trifluorometoxipropilo, 2,3-dicloropropilo, 3-cloro-1,2-dimetilpropilo, 2-cloro-3-fluoropropilo, 3-ciano-1,2-dimetilpropilo, 2-ciano-3-fluoropropilo, 2-nitro-3-fluoropropilo, 2-ciano-3-cloropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cianoetilo. De preferencia, el radical de alquilo de 2 a 7 átomos de carbono R contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y no está ramificado. De preferencia, los sustituyentes se localizan en la posición terminal. De una manera más preferible, el radical de alquilo de 2 a 7 átomos de carbono R representa 4-clorobutilo, 4-fluorobutilo, 3-cloropropilo, 3-fluoropropilo.

R como un radical de alqueno de 3 a 7 átomos de carbono puede estar ramificado o no ramificado, y contiene de 3 a 7 átomos de carbono. R como un radical de alqueno de 3 a 7 átomos de carbono representa, por ejemplo, 2-propenilo, 2-clorometil-2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-cloro-2-butenilo, 4-fluoro-2-butenilo, 4-acetoxi-2-butenilo, 2-isobutenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 5-cloro-2-pentenilo, 5-fluoro-3-pentenilo, 5-nitro-3-pentenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 3-cloro-5-hexenilo, 4-hexenilo, 6 6-heptenilo. De preferencia, R como un radical de alqueno de 3 a 7 átomos de carbono contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y está insustituido. El doble enlace de preferencia se localiza en la posición terminal. De preferencia, R como un radical de alqueno de 3 a 7 átomos de carbono representa 4-pentenilo, 3-butenilo, ó 2-propenilo, más preferiblemente 3-butenilo.

R como un radical de alquino de 3 a 7 átomos de carbono puede estar ramificado o no ramificado, y contiene de 3 a 7 átomos de carbono. De preferencia, R como un radical de alquino de 3 a 7 átomos de carbono contiene de 3 a 5 átomos de carbono, y está insustituido. R como un radical de alquino de 3 a 7 átomos de carbono representa, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-ciano-2-butinilo, 4-nitro-2-butinilo, 3-butinilo, 5-cloro-2-pentinilo, 2-pentinilo, 5-fluoro-3-pentinilo, 5-cloro-3-pentinilo, 3-pentinilo, 4-hexinilo, ó 4-heptinilo, de preferencia representa 2-propinilo, 2-butinilo,

2-pentinilo, ó 3-pentinilo De preferencia, el triple enlace se localiza en la posición terminal En particular, se pueden obtener buenos resultados con compuestos en donde R sea 2-propinilo

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la invención son sales formadas con bases, es decir, sales catiónicas, tales como sales de metal alcalino y alcali-notérreo, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como de amonio, tales como sales de amonio, trimetilamonio, dietilamonio, y tri-(hidroximetil)-metilamonio

De una manera similar, también son posibles las sales de adición de ácido, tales como de ácidos minerales, de ácidos carboxílicos orgánicos, y sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido maleico, en el entendido de que un grupo básico, tal como piridilo, constituye aparte de la estructura

Los compuestos de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicamente útiles En particular, exhiben acciones inhibidoras específicas que son de interés farmacológico

Los miembros de la familia enzimática de metaloproteinasas degradantes de matriz (MMP), tales como gelatinasa, estromelina, y colagenasa, están implicados en diferentes procesos biológicos, por ejemplo en la degradación de la matriz del tejido (por ejemplo colapso de colágeno) y en muchas condiciones patológicas que involucran tejido conectivo anormal y metabo-

lismo de matriz de membrana de basamento, tales como artritis (por ejemplo osteoartritis y artritis reumatoide), ulceración del tejido (por ejemplo, ulceración córnea, epidérmica, y gástrica), sanado anormal de heridas, enfermedad periodontal, enfermedad ósea (por ejemplo, enfermedad de Paget y osteoporosis), metástasis o invasión tumoral, psoriasis, así como infección por VIH (J Leuk, Biol 52(2) 244-248, 1992), arteroesclerosis, dilatación ventricular, y restenosis en angioplastia

La metaloelastasa de macrófagos es una metaloproteinasa degradante de matriz adicional que está involucrada en la degradación de elastina, y se ha implicado en condiciones patológicas, por ejemplo desórdenes pulmonares, tales como enfisema y COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

La selectividad es en general una característica conveniente de los compuestos farmacológicamente activos, debido a que los efectos secundarios de los fármacos que comprendan compuestos selectivos son más pequeños comparándose con los fármacos que comprendan compuestos menos selectivos. Debido a que la familia de MMPs consiste en varias enzimas diferentes que están involucradas en diferentes procesos biológicos, es deseables tener inhibidores selectivos de MMPs singulares o subgrupos de la familia de enzimas MMP

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la metaloproteinasa degradante de matriz tal como gelatinasa, estromelisin, y metaloelastasa de

macrófagos, y las metaloproteinasas de matriz de tipo de membrana, tales como MT1-MMP y MT2-MMP. Son particularmente útiles como inhibidores de MT1-MMP y MMP2 (gelatinasa A)

Se reporta que un número de péptidos interactúan con materia biológica como enzimas, células, o receptores implicados en los procesos patológicos o en las enfermedades. Los péptidos tienen el inconveniente de hidrolizarse fácilmente bajo condiciones fisiológicas, especialmente las condiciones fisiológicas que se van a encontrar en la sangre o en el estómago de los animales de sangre caliente. Los compuestos de la fórmula I tiene la ventaja de no ser péptidos. Los compuestos de la fórmula I son inhibidores de MMP2 que no son péptidos.

En las pruebas farmacológicas generalmente conocidas en la técnica se evalúan los efectos benéficos, y se ilustran en la presente

Las propiedades anteriormente mencionadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo ratas, conejillo de indias, perros, conejos, u órganos y tejidos aislados, así como preparaciones enzimáticas de mamífero. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente o parenteralmente, de una manera conveniente oralmente, por ejemplo como una suspensión o en una solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede ser de concentraciones entre aproximadamente 10^{-5} mo-

lar y 10^{-10} molar La dosificación in vivo puede ser, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1 y 100 miligramos/kilogramo

La actividad anti-inflamatoria se puede determinar en modelos animales de inflamación y artríticos convencionales conocidos en la materia, por ejemplo el modelo de artritis adyuvante en ratas, y el modelo de artritis inducida por colágeno II en ratones (Mediators of Inflamm 1 273-279 (1992))

Una prueba para determinar la inhibición de la actividad de estromelisina se basa en su hidrólisis de la Sustancia P, utilizando un procedimiento modificado de Harrison y colaboradores (Harrison, R A , Teahan J , y Stein R , Anal Biochem 180, 110-113 (1989)) En este ensayo, la Sustancia P se hidroliza mediante estromelisina humana recombinante para generar un fragmento, la Sustancia P7-11, que se puede cuantificar mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento En un ensayo típico, una solución de suministro 10 mM de un compuesto que se vaya a probar, se diluye en el regulador de ensayo hasta 50 mM, se mezcla a 1:1 con 8 miligramos de estromelisina humana recombinante (porcentaje molar, 45-47 kDa, 2 unidades, en donde 1 unidad produce 20 milimoles de Sustancia P7-11 en 30 minutos), y se incuba junto con Sustancia P0 5 mM en un volumen final de 0.125 mililitros durante 30 minutos a 37°C La reacción se detiene mediante la adición de EDTA 10 mM y la Sustancia P7-11 se cuantifica en cromatografía de líquidos de alto rendimiento RP-

8 La IC_{50} para la inhibición de la actividad de estromelisina y K_i se calculan a partir de la reacción de control sin el inhibidor

El efecto de los compuestos de la invención in vivo se puede determinar en conejos. Normalmente, se dosifican oralmente 4 conejos con un compuesto hasta 4 horas antes de inyectarse intra-articularmente en ambas rodillas (N=8) con 40 unidades de estromelisina humana recombinante disuelta en Tris 20 mM, $CaCl_2$ 10 mM, y NaCl 0.15 M a un pH de 7.5. Dos horas después, se sacrifican los conejos, se recolecta el lavado sinovial, y los fragmentos de sulfato de queratano (KS) y glicosaminoglicano sulfatado (S-GAG) liberados en la articulación, se cuantifican. El sulfato de queratano se mide mediante un ELISA de inhibición, utilizando el método de Thonar (Thonar, E J - M A , Lenz, M E , Klinsworth, G K , Caterson, B , Pachman, L M , Glickman, P , Katz, R , Huff, J , Keuttner, K E , Arthr Rheum 28, 1367-1376 (1985)). Los glicosaminoglicanos sulfatados se miden digiriendo primero el lavado sinovial con hialuronidasa de *Streptomyces*, y luego midiendo el enlace del tinte DMB utilizando el método de Goldberg (Goldberg, R L y Kolibas, L , Connect Tiss Res 24, 265-275 (1990)). Para un estudio intravenoso, se solubiliza un compuesto en 1 mililitro de PEG-400, y para un estudio oral, se administra un compuesto en 5 mililitros de almidón de maíz fortificado por kilogramo de peso del cuerpo.

La actividad inhibidora de metaloelastasa de macrófagosa (MME) se puede determinar midiendo la inhibición de la degradación de [³H]-elastina por la metaloelastasa de macrófagos de ratón recombinante truncada como sigue

Aproximadamente 2 nanogramos de metaloelastasa de macrófagos de ratón truncada recombinante (FASEB Journal Volumen 8, A151, 1994), purificada mediante cromatografía en columna de Q-Sepharose, se incuban con los compuestos de prueba en las concentraciones deseadas en la presencia de CaCl₂ 5 nM, NaCl 400 nM, [³H]elastina (60,000 cpm/tubo), y Tris 20 mM, pH de 8.0, a 37°C durante la noche. Las muestras se centrifugan en un microcentrífugo a 12,000 rpm durante 15 minutos. Se cuenta una alícuota del sobrenadante en un contador de scintilación para cuantificar la [³H]elastina degradada. Las IC₅₀ se determinan a partir de un rango de concentraciones de los compuestos de prueba, y se obtiene el porcentaje de inhibición de la actividad enzimática.

Las actividades inhibidoras de los compuestos de la fórmula I sobre MT1-MMP, MMP1 (colagenasa 1), y MMP2 (gelatinasa A), se pueden determinar como sigue

Se preparan soluciones de suministro de sustrato (MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂, Knight, C G, Willenbrock, F, Murphy, G, A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases, FEBS lett, 296, 263-266, (1992)), en sulfoxido de dimetilo al 100 por

ciento, en una concentración de 1 0 mM. Se preparan soluciones de suministro de inhibidores en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento. El inhibidor se diluye en los ensayos a partir de una solución en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento, y los controles sustituyen un volumen igual de sulfóxido de dimetilo, de tal manera que la concentración de sulfóxido de dimetilo final de las diluciones de inhibidor y sustrato en todos los ensayos es del 6 0 por ciento. Los ensayos se realizan en regulador de ensayo (NaCl, 150 mM, CaCl₂, 10 mM, Tris-Cl 50 mM, pH de 7 5, Brij-35 al 0 05 por ciento) conteniendo sulfóxido de dimetilo al 6 0 por ciento, una vez que se diluyen en él el sustrato y el inhibidor. La concentración de sustrato utilizada en los ensayos es de 10 μ M. La prueba se realiza a 37°C. Los cambios de fluorescencia se monitorean utilizando una longitud de onda de excitación de 320 nanómetros, y una longitud de onda de emisión de 340 nanómetros. La mezcla de reacción se agrega por duplicado a las cavidades apropiadas de una placa de microflúor de 96 cavidades. La mezcla de reacción se incuba previamente con el inhibidor durante 30 minutos, la reacción se inicia mediante la adición de enzima MMP, y se mide la intensidad de fluorescencia durante 10 minutos. Se selecciona un punto del tiempo que esté sobre la parte lineal de la curva, para determinar la actividad. Los resultados de inhibición se expresan como las concentraciones de inhibidor que produzcan una inhibición del 50 por ciento (IC₅₀) de la actividad en la reac-

ción de control (no inhibida) En esta prueba, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacológicamente aceptables tienen una concentración inhibidora IC_{50} [micromoles/litro] de 0 0001 y 0 030, usualmente de 0 0002 a 0 010, para MMP2, y una concentración inhibidora IC_{50} [micromoles/litro] de 0 0005 y 0 125, usualmente de 0 001 a 0 05, para MT1-MMP Los compuestos de la fórmula I exhiben una concentración inhibidora IC_{50} para MMP1 (colagenasa 1) que es hasta 1000 veces más alta que la IC_{50} para MT1-MMP, en general de aproximadamente 40 veces a 200 veces más alta Los compuestos de la fórmula I exhiben una concentración inhibidora IC_{50} para MMP1 que es hasta 5000 veces más alta que la IC_{50} para MMP2, y para la mayoría de los compuestos de la fórmula I, es de aproximadamente 100 veces a 2000 veces más alta

La enzima utilizada en la prueba anterior se prepara como sigue

MT1-MMP

Plásmido El dominio catalítico del fragmento de ADN que codifica una longitud completa del gen MT1-MMP humano [del profesor Motoharu Seiki, Instituto de Ciencia Médica, La Universidad de Tokio, Sato, H , Takino, T , Okada, Y , Cao, J , Shingawa, A , Yamamoto, E , y Seiki, M Nature (Londres), 370 61-65, 1994)], se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Los cebadores utilizados son como sigue

CTCCATATGTACGCCATCCAGGGTCTCAA el cebador en sentido, que incluye un sitio *NdeI* en el extremo 5' para un codón de inicio ATG, y CTCGGATCCTCACCCATAAAGTTGCTGGAT-GCC para el cebador antisentido que posee un sitio *BamHI* con un codón de paro TGA (1). El producto resultante de la reacción en cadena de la polimerasa de un fragmento de 519 pares de bases se subclonan entre los sitios únicos *NdeI* y *BamHI* de pET11a (Stratagene). La secuencia del dominio catalítico de MT1-MMP (CD-MT1-MMP) se verifica mediante el estuche de secuenciamiento de ciclo de terminador de tinte ABI PRISMTM con el secuenciador de ADN ABI PRISMTM 377 (Perkin Elmer).

Expresión y Purificación El CD-MT1-MMP subclonado se utiliza para transfectar *E. coli* cepa BL21[DE3] (Hanahan, D. J. Mol. Biol. 1983, 166(4) 557-80) y se expresa como materiales de cuerpos de inclusión insolubles. Los transfectantes se cultivan a 37°C en 50 mililitros de medio Luria-Bertani (LB) en la presencia de 50 gramos/mililitro de ampicilina, a una densidad celular de OD₆₀₀=0.6-1.0, y se induce la producción de CD-MT1-MMP con isopropil 1-D-galactopiranosida 1 mM (IPTG). Después de los tratamientos con 5 miligramos/mililitro de lisozima y 10 microgramos/mililitro de ADNasa I, se preparan los cuerpos de inclusión a partir de las células cosechadas utilizando el regulador detergente que contiene NaCl 0.2 M, ácido desoxicolico al 1 por ciento en peso/volumen, y Nonidet P-40 al 1 por ciento por volumen/volumen. La solubilización se logra volviendo a

suspender los cuerpos de inclusión en el regulador de solubilización compuesto de urea 6M, 2-mercaptoetanol 100 mM, y Tris-Cl 20 mM, pH de 8.5. La enzima se purifica y se vuelve a naturalizar utilizando 10 mililitros de una columna Q-Sepahrose (Amersham Pharmacia Biotech) equilibrada con CaCl_2 5 mM, NaN_3 al 0.02 por ciento por volumen/volumen, en Tris-Cl 20 mM, pH de 7.5. Después de lavar con 3 volúmenes del mismo regulador, las proteínas enlazadas se eluyen con 2 volúmenes de un gradiente lineal de NaCl 0.5-1.0 M. Las fracciones recolectadas (de 1 mililitro cada una) se dializan durante 6 horas en regulador equilibrado. La columna Superdex G200 (1 x 15 centímetros) (Amersham Pharmacia) se equilibra en Tris-Cl 20 mM, pH de 7.5, CaCl_2 5 mM, NaN_3 al 0.02 por ciento. La muestra desalada se aplica a una columna Superdex G200, y se pasa por cromatografía a 0.5 mililitros/minuto. Se recolectan fracciones de 1 mililitro, y se analizan alícuotas de 30 mililitros mediante inmuno-manchado. Las fracciones que muestran la pureza más alta se agrupan, se concentran en una celda agitada Amicon con una membrana YM2, y se almacenan a -80°C .

La proteína eluida se dializa dos veces contra 5 litros de regulador de CaCl_2 5 mM, ZnSO_4 0.5 mM, Tris-Cl 20 mM, pH de 7.5, luego se concentra en una celda agitada Amicon con una membrana YM2. Bajo estas condiciones, las proteínas recombinantes permanecen solubles, y se pliegan correctamente.

MMP1 (Colagenasa 1)

Plásmido El ADNc para colagenasa humana se genera mediante reacción en cadena de la polimerasa del ADNc derivado a partir de ARN aislado de células humanas U937 (ATCC# CRL-2367) Los cebadores utilizados para generar este ADNc son AAGAAGCT-TAAGGCCAGTATGCACAGCTTTCCT y AAGGCGGCCGCACACCTTCTTTGGACTCACACCA, que corresponden a los nucleótidos 58 a 1526 de la secuencia de ADNc reportada, número de acceso de GenBank X05231 El fragmento de ADNc resultante se subclona en el sitio Not I de un vector de expresión de mamífero pBPV-MMT (Matthias, P y colaboradores J Mol Biol 1986, 187(4) 557-68)

Se cultivan células C127 (línea celular tumoral mamaria de ratón-ATCC) en un Medio Esencial Modificado por Dulbecco complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 por ciento, y una solución 1X de antibiótico-antimicótico a 37°C en una incubadora de CO₂ humidificada Las células se siembran a 8×10^5 en platos de 100 milímetros, y se transfectan utilizando un método de precipitación en fosfato de calcio 5 horas antes de la transfección, el medio es reemplazado con medio fresco Cada plato se transfecta con 15 microgramos del vector de expresión Las células se lavan dos veces con PBS de 16 a 18 horas después de la transfección, y se incuban en un medio de cultivo durante 48 horas adicionales Luego se seleccionan los clones mediante incubación con el antibiótico relacionado con neomicina G418, en una concentración de 400 micro-

gramos/mililitro El medio de los clones seleccionados se analiza para determinar la expresión de colagenasa mediante un ensayo enzimático

Expresión y Purificación 16 litros de medio de cultivo se concentran hasta 1.6 litros, y la enzima se aísla mediante los procedimientos descritos por Wilhelm y colaboradores (Proc Natl Acad Sci (EUA) 1987, 84 6725-29) El producto final se purifica adicionalmente en una columna de filtración de gel Superose G-75 (Pharmacia/LKB, Piscataway, NJ) equilibrada en el regulador de ensayo que contiene NaCl 0.15 M La enzima se agrupa y se almacena en alícuotas a -70°C La procolagenasa recombinante (43-45 kDa) se activa con APMA 1 mM (acetato aminofenilmercurio, ICN Pharmaceuticals) durante 2 horas a 37°C, y el APMA se remueve mediante una extensa diálisis contra el regulador de ensayo que contiene NaCl 0.15 M La enzima activada (aproximadamente 36 kDa) se almacena congelada a -70°C hasta que se usa

MMP2 (Gelatinasa A)

Plásmido El ADNc para proMMP2 humana es suministrado por el profesor Motoharu Seiki, Instituto de Ciencia Médica, la Universidad de Tokio El ADNc que codifica una longitud completa sobre pro-MMP2 humana, se genera mediante reacción en cadena de la polimerasa del ADNc derivado a partir de ARN aislado de células humanas HT1080 (ATCC# CCL121) Los cebadores para

genera este ADNc son GAATTCGATGGAGGCGCTAATGGCCCGG y CTCGAGTCAG-CAGCCTAGCCAGTCGGATTTGAT, que corresponden a la pro-MMP2 humana de longitud completa de la secuencia de ADNc reportada, Número de Acceso de GenBank J03210 El fragmento resultante de la reacción en cadena de la polimerasa de 2 0 Kb se clona en el sitio EcoR1/Xho 1 del vector pFAST BAC 1 (pBAC-MMP2) (Collier, I E , Wilhelm, S M Eisen, A Z , Marmer, B L , Grant, G A , Seltzer, J L ,Kronberger, A , He, C , Bauer, E A y Goldberg, G I J Biol Chem , 263 6579-6587, 1988)

Expresión y Purificación Para la expresión de baculovirus de r-proMMP2, la pBAC-MMP2 se transforma en células competentes DH10BAC para producir un ADN bácido de r-proMMP2 El ADN bácido recombinante se transfecta en células de insecto cultivadas (células Tn) con reactivo Cellfectin (Gibco BRL) Los baculovirus recombinantes se purifican en placa hasta la homogeneidad, y se utilizan para generar suministros de alta titulación del baculovirus recombinante La expresión r-proMMP2 se confirma mediante cimografía de gelatina

Los fluidos del cultivo de células Tn infectadas con baculovirus se centrifugan y se filtran a través de un filtro de un tamaño de poros de 0 22 milímetros para remover los desechos celulares La proMMP2 recombinante, se absorbe en gelatina Sepharose 4B (Pharmacia Biotech) en regulador de equilibrio de Tris-HCl 25 mM (pH de 7 5), NaCl 1 M, CaCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0 05 por ciento, a 4°C Después de lavar los gránulos con re-

gulador de equilibrio, se eluye la r-proMMP2 con regulador de equilibrio conteniendo sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento. La enzima se almacena a 4°C hasta su activación. Para el ensayo, la proMMP2 purificada se activa con APMA 1 mM durante 1 hora a 37°C.

El efecto antitumoral de los compuestos de la fórmula I también se puede demostrar, por ejemplo, *in vivo*, en modelos de metástasis, utilizando células HT1080 transfectadas con EGFP, midiendo la intensidad de fluorescencia de las células tumorales metastasizadas en el pulmón de ratones sin pelo con células tumorales inyectadas intravenosamente, o utilizando células de melanoma B16-F10 midiendo los nódulos tumorales del pulmón después de la inyección intravenosa de células tumorales en los ratones BDF1.

HT1080 transfectados con EGFP. Se inyectaron ratones sin pelo en la vena de la cola, con una suspensión de células tumorales [2×10^6 células/0.1 mililitros de PBS (suero regulado con fosfato)]. Los animales se dosificaron con los compuestos oralmente a la -1 hora y a las +5 horas en relación con el tiempo de la inyección de células en el primer día (día 0). Después de esto, los animales se dosificaron dos veces al día, primero a las 9-10:30 a.m. y segundo a las 5:30-7:00 p.m. Los compuestos se administraron como una suspensión en carboximetilcelulosa al 1 por ciento (Wako, Japón) en una dosis de 60 miligramos/kilogramo, dos veces al día. Al grupo de control se

le administró el vehículo solo. En el día 17, se removieron los pulmones de los ratones después de sacrificar a los animales. Los tejidos pulmonares removidos se dividieron en pedazos de aproximadamente 2 a 3 milímetros de diámetro, y luego se suspendieron aproximadamente 100 miligramos de tejidos en 0.2 mililitros de suero regulado con fosfato en los tubos microcentrífugos, seguido por una homogeneización ligera y centrifugación. Las células se lavaron tres veces con 1 mililitro de reactivo lisante (NH_4Cl 150 mM, EDTA-4 Na 0.1 mM, KHCO_3 10 mM, pH de 7.4), hasta la lisis de los glóbulos rojos sanguíneos, y dos veces con 1 mililitro de suero regulado con fosfato a temperatura ambiente. Después del lavado final, las células se lisaron con 0.5 mililitros de Triton al 1 por ciento en suero regulado con fosfato. Después de la centrifugación a 15,000 rpm durante 5 minutos, se transfirieron 0.23 mililitros de cada sobrenadante a la cavidad de una multiplaca de 96 cavidades. La intensidad de la fluorescencia se determinó utilizando el lector de placa de fluorescencia (Cytoflour II) en la longitud de onda de excitación y emisión de 485 y 530 nanómetros, respectivamente. La fluorescencia obtenida se normalizó por pulmón utilizando el peso húmedo del pulmón. En esta prueba, se determinó una reducción en la fluorescencia del 74 por ciento comparándose con el vehículo solo, para el compuesto del Ejemplo 68.

Se estudió el modelo de metástasis experimental de melano-

ma B16-F10, siguiendo el método de Fidler. Se cosecharon células mediante tripsinización, y se lavaron una vez con un medio que contenía suero, y tres veces con suero regulado con fosfato frío, y luego se guardaron sobre hielo. Los ratones se inyectaron en la vena de la cola con una suspensión de células tumorales (2×10^5 células/0.1 mililitros de suero regulado con fosfato). Los animales se dosificaron con los compuestos oralmente a la -1 hora, +5 horas, 23 horas, y 29 horas, en relación con el tiempo de la inyección de células en los primeros dos días (días 0, 1). Después de esto, los animales se dosificaron una vez al día en la mañana. Los compuestos se administraron como una suspensión en carboximetilcelulosa al 1 por ciento (Wako, Japón) en una dosis de 120 miligramos/kilogramo/dosificación. Al grupo de control se le administró vehículo solo. En día 14, se removieron los pulmones de los ratones después de sacrificar a los animales, y se contaron los números de nódulos tumorales manualmente después de fijarse con una solución de Bouin (ácido pícrico al 2 por ciento en agua destilada, solución reguladora neutra de formaldehído al 10 por ciento, ácido acético = 15:5:1). En esta prueba, se determinó una reducción en el número de nódulos tumorales del 47 por ciento, comparándose con el vehículo solo, para el compuesto del Ejemplo 68.

El efecto antitumoral de los compuestos de la invención se puede determinar, por ejemplo, midiendo el crecimiento de tumo-

res humanos implantados subcutáneamente en ratones Balb/c sin pelo tratados de acuerdo con la metodología bien conocida en la técnica, en comparación con los ratones tratados con placebo. Los tumores ilustrativos, por ejemplo, son carcinoma BT20 y MCF7 de pecho humano dependiente del estrógeno, carcinoma T24 de vejiga humana, carcinoma Colo 205 de colon humano, adenocarcinoma A549 de pulmón humano, y carcinoma NIH-OVCAR3 de ovario humano.

El efecto sobre la angiogénesis del tumor se puede determinar, por ejemplo, en ratas implantadas con carcinoma Walker 256 en gránulos para estimular la angiogénesis a partir de los vasos del limbo, como es descrito por Galardy y colaboradores, *Cancer Res* 54, 4715 (1994).

Los compuestos de la fórmula I inhiben la degradación de matriz, y por consiguiente, son muy altamente adecuados para el tratamiento de enfermedades que respondan a la inhibición de la actividad de las enzimas MT1-MMP y MMP2. Aquí se puede mencionar en particular la osteoporosis, y también otras enfermedades en cuyo curso tenga una parte la resorción ósea por los osteoclastos, por ejemplo hipercalcemia inducida por tumor, enfermedad de Paget, o el tratamiento de metástasis óseas, y también los procesos inflamatorios en las articulaciones y huesos, y los procesos degenerativos en el tejido cartilaginoso. En particular, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de tumores benignos o malignos que respondan a la

inhibición de las enzimas MT1-MMP y MMP2, por ejemplo cáncer de pecho, pulmón, vejiga, colon, ovario, cerebro, y piel, mediante la inhibición del crecimiento tumoral, de las metástasis tumorales, del progreso del tumor, o de invasión y/o angiogénesis tumoral. Pueden ocasionar regresión del tumor, y prevenir el crecimiento de micrometástasis.

Otras condiciones que se van a tratar con los compuestos de la invención incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, desórdenes bronquiales (tales como asma, mediante la inhibición de la degradación de elastina), condiciones ateroscleróticas (por ejemplo, mediante la inhibición de la ruptura de las placas ateroscleróticas), así como síndrome coronario agudo, ataques cardíacos, (isquemia cardíaca), embolias (isquemia cerebral), restenosis después de angioplastia, y también ulceraciones vasculares, ectasia, y aneurismas. Las condiciones adicionales que se van a tratar con los compuestos de la invención son desórdenes desmielinadores inflamatorios del sistema nervioso, en donde esté involucrada la destrucción o pérdida de mielina (tales como esclerosis múltiple), neuritis óptica, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), esclerosis difusa y transicional (enfermedad de Schilder), y encefalomyelitis diseminada aguda, también neuropatías periféricas desmielinadoras, tales como síndrome de Landry-Guillain-Barre-Strohl para defectos motores, también ulceración del tejido (por ejemplo, ulceración epidérmica y gástrica), sanado anormal de heridas, y en-

fermedad periodontal También endometriosis, choque séptico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, y similares

Las aplicaciones oculares de los compuestos de la invención incluye el tratamiento de inflamación ocular, ulceraciones córneas, pterigio, queratitis, queratoconus, glaucoma de ángulo abierto, retinopatías, y también su uso en conjunto con cirugía de refracción (láser o de incisión) para minimizar los efectos adversos

Se ha reportado que ciertos inhibidores de metaloproteínasa también inhiben la producción y liberación del factor de necrosis tumoral (TNF), por ejemplo TNF- α que un mediador importante de inflamación Por consiguiente, los compuestos de la invención son agentes anti-inflamatorios potenciales en mamíferos

El efecto de los compuestos de la invención sobre condiciones ateroscleróticas se puede evaluar utilizando placas ateroscleróticas a partir de conejos alimentados con colesterol que contengan metaloproteinasas de matriz activadas, como es descrito por Sukhova y colaboradores, Circulation 90, I 404 (1994) El efecto inhibidor sobre la actividad de la enzima metaloproteínasa de matriz en la placas ateroscleróticas de conejo, se puede determinar mediante cinografía *in situ*, como es descrito por Galis y colaboradores, J Clin Invest 94, 2493 (1994), e indica ruptura de placa

El efecto sobre los aneurismas vasculares, por ejemplo la inhibición de formación de aneurisma, se puede determinar en modelos experimentales, tales como ratones transgénicos Apo-E y/o ratones knockout del receptor LDL

El efecto sobre restenosis y remodelación vascular se puede evaluar en el modelo de arteria carótida con globo de rata

El efecto sobre los desórdenes desmielinantes de sistema nervioso, tales como esclerosis múltiple, se puede evaluar midiendo la reversión de la encefalomiелitis autoimmune experimental en ratones, por ejemplo, como es descrito por Gijbels y colaboradores, J Clin Invest 94, 2177 (1994)

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula I, en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo carbocíclico-alquilo inferior sustituido o insustituido,

R₂ es hidrógeno ó alquilo inferior,

R₃ es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está sustituido o insustituido, arilo carbocíclico que está sustituido o sustituido,

O arilo heterocíclico sustituido o insustituido por alquilo inferior,

A es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es de 1 ó 2,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono que están mono-,

di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano,

y sus derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables

Se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo carbocíclico-alquilo inferior sustituido o insustituido,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, fenilo, que está insustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, aminoalquilo inferior, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, o halógeno, piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, o alquilo inferior,

A es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es de 1 o 2,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano, alquenilo de 3 a 7 átomos de car-

bono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

La invención se refiere en particular a compuestos de la fórmula I, en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es fenilo, en donde está insustituido o monosustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino inferior, carbamoilo, trifluorometilo, tioalquilo inferior, o halógeno, piridilo o alquilo inferior,

A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es 1 ó 2,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, alquenoilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

En particular, se prefieren los compuestos de la fórmula I

en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcoxilo inferior o halógeno, o alquilo inferior,

A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono- o tri-sustituido por halógeno, alqueno de 3 a 7 átomos de carbono insustituido, o alquino de 3 a 7 átomos de carbono insustituido,

y sus derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Una modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I en donde

R_1 es hidrógeno,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcoxilo inferior o halógeno,

A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

R es alqueno de 3 a 5 átomos de carbono insustituido, en donde el doble enlace se localiza terminalmente, o alquino de 3 a 5 átomos de carbono insustituido en donde el triple en-

lace se localiza terminalmente,

y a sus derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

R_1 es hidrógeno,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcoxilo inferior o halógeno,

A es metileno o etileno,

q es 1,

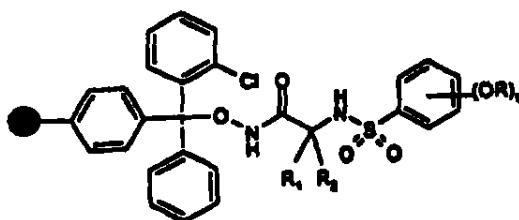
R es alquilo de 3 a 5 átomos de carbono no ramificado que está monosustituido terminalmente por halógeno,

y a sus derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de la fórmula I y sus derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables y sus sales farmacéuticamente aceptables, se preparan mediante procesos conocidos por sí mismos, por ejemplo

a) mediante la reacción de un compuestos de la fórmula

II



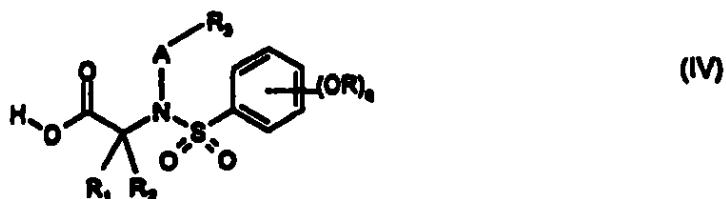
(II)

en donde R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, en un solvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, primero con trifenilfosfina, un alcohol de la estructura III,



en donde A y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y azodicarboxilato de dietilo, estando lo grupos funcionales libres presentes en este compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, o, de acuerdo con el principio de la funcionalidad latente, estando en una forma que se pueda convertir en los grupos funcionales, y luego disociar el producto de la reacción a partir de la resina polimérica mediante una reacción adicional con ácido trifluoroacético en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, o

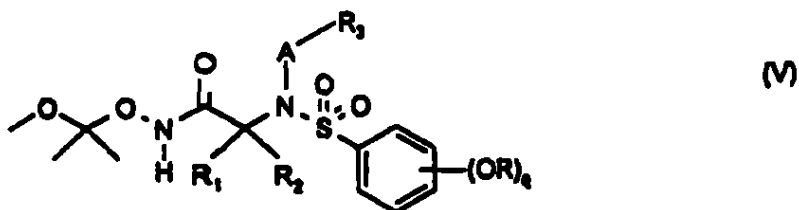
b) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula IV



240
245

en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, primero con cloruro de oxalilo en dimetilformamida, y luego con hidroxilamina en una mezcla de agua y tetrahydrofurano, o

c) mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V



en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, en un solvente adecuado, por ejemplo etiléster de ácido acético, con cloruro de hidrógeno acuoso,

y, después llevar a cabo el proceso a), b), ó c), y de separar los grupos protectores presentes y si es necesario, de convertir los grupos funcionales en la forma final de acuerdo

con la fórmula I si es necesario para la preparación de una sal, convertir un compuesto libre resultante de la fórmula I en una sal, o si es necesario para la preparación de un compuesto libre, convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula I en el compuesto libre

Los procesos b) y c) son los preferidos para los compuestos de la fórmula I en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, al mismo tiempo

Los procesos anteriores se describen con mayor detalle en seguida

Las sustancias finales de la fórmula I pueden contener sustituyentes que también se pueden utilizar como grupos protectores en las sustancias de partida para la preparación de otras sustancias finales de la fórmula I. A menos que sea evidente de otra manera a partir del contexto, "grupos protectores" en este texto, por consiguiente, son solamente aquéllos grupos fácilmente separables que no sean un constituyente de la sustancia final deseada particular de la fórmula I

Los grupos protectores, su introducción, y su separación, se describen, por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, Nueva York 1973, y en "Methoden der organischen Chemie" [Métodos de Química Orgánica], Houben-Weyl, 4a edición, volumen 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 y en T W Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York 1981. Es característico

de los grupos protectores que se pueden separar fácilmente, es decir, sin que tengan lugar reacciones secundarias indeseables, por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también bajo condiciones fisiológicas

Como regla, no es necesaria la protección de los grupos funcionales libre en el material de partida de la fórmula II. Si se desea, puede haber grupos carboxilo o amino libres en los radicales R, R₁, R₂, ó R₃ de un compuesto de la fórmula II, III, IV, ó V, presentes en una forma protegida. Sin embargo, también pueden haber presentes grupos funcionales, tales como, en particular, grupos salientes, por ejemplo halógeno o toluensulfonato, de acuerdo con el principio de la funcionalidad latente, en una forma que se pueda convertir en uno de los grupos funcionales de acuerdo con la fórmula I. Por lo tanto, un grupo amino protegido, por ejemplo incorporado en el radical R, se puede liberar primero mediante la separación del grupo protector de amino, y luego el grupo amino libre se puede convertir en halógeno por medio de una azida de una manera conocida por sí misma.

Un grupo amino protegido puede estar, por ejemplo en la forma de un grupo acilamino, arilmetilamino, mercaptoamino etericificado, o 2-acil-alquen-1-il-amino inferior.

En un grupo acilamino correspondiente, acilo es, por ejemplo el radical de acilo de un ácido carboxílico orgánico que tenga, por ejemplo, no más de 18 átomos de carbono, en parti-

cular un ácido alcancarboxílico que esté insustituido o sustituido, por ejemplo por halógeno o arilo, o de un ácido benzoico que esté insustituido o sustituido, por ejemplo por halógeno, alcoxilo inferior, o nitro, o de un medio-éster de ácido carbónico. Estos grupos acilo son, por ejemplo, alcanóilo inferior, tal como formilo, acetilo, o propionilo, haloalcanóilo inferior, tal como 2-haloacetilo, en particular 2-cloro-, 2-bromo-, 2-yodo-, 2,2,2-trifluoro- ó 2,2,2-tricloro-acetilo, benzoílo que está insustituido o sustituido, por ejemplo por halógeno, alcoxilo inferior, o nitro, por ejemplo benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-metoxibenzoílo, ó 4-nitrobenzoílo, o alcoxicarbonilo inferior que está ramificado en la posición 1 del radical de alquilo inferior, o adecuadamente sustituido en la posición 1 ó 2, en particular teralcoxicarbonilo inferior, por ejemplo terbutiloxycarbonilo, arilmetoxycarbonilo con 1 ó 2 radicales de arilo, que de preferencia son fenilo que está insustituido o mono- o poli-sustituido, por ejemplo por alquilo inferior, en particular teralquilo inferior, tal como terbutilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, hidroxilo, halógeno, por ejemplo cloro, y/o nitro, tal como benciloxycarbonilo insustituido o sustituido, por ejemplo 4-nitro-benciloxycarbonilo, o difenilmetoxycarbonilo insustituido o sustituido, por ejemplo benzhidriloxycarbonilo, o di-(4-metoxifenil)-metoxycarbonilo, aroilmetoxycarbonilo, en donde el grupo aroílo de preferencia es benzoílo que está insustituido o sustituido, por ejemplo por

halógeno, tal como bromo, por ejemplo fenaciloxicarbonilo, 2-haloalcoxycarbonilo inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-bromoetoxycarbonilo, ó 2-yotoetoxycarbonilo, ó 2-(sililo trisustituido)-etoxycarbonilo, en donde los sustituyentes, independientemente unos de otros, cada uno son un radical de hidrocarburo alifático, aralifático, cicloalifático, o aromático que no tiene más de 15 átomos de carbono, y que está insustituido o sustituido, por ejemplo sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo, halógeno, o nitro, tal como el alquilo inferior insustituido o sustituido correspondiente, fenilalquilo inferior, cicloalquilo, o fenilo, por ejemplo 2-trialquilsililetoxycarbonilo inferior, tal como 2-trimetilsililetoxycarbonilo, ó 2-(di-n-butilmetilsilil)-etoxycarbonilo o 2-triarilsililetoxycarbonilo, tal como 2-trifenilsililetoxycarbonilo

En un grupo arilmetilamino que es un grupo mono-, di-, o en particular, tri-arilmetilamino, los radicales de arilo son, en particular, radicales de fenilo sustituidos o insustituidos. Estos grupos son, por ejemplo, bencil-, difenilmetil-, y en particular, trietilamino

Un grupo mercapto eterificado en un grupo amino protegido con este radical es en particular tioarilo o ariltioalquilo inferior, en donde arilo es en particular fenilo que está insustituido o sustituido, por ejemplo por alquilo inferior, tal como metilo o terbutilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo,

halógeno, tal como cloro, y/o nitro. Un grupo protector de amino correspondiente es, por ejemplo, 4-nitrotiofenilo.

En un radical de 2-acil-alqu-1-en-1-ilo inferior, que se puede utilizar como un grupo protector de amino, acilo es, por ejemplo, el radical correspondiente de un ácido alcancarboxílico inferior, de un ácido benzoico que está insustituido o sustituido, por ejemplo por alquilo inferior, tal como metilo o terbutilo, alcoxilo inferior, tal como metoxilo, halógeno, tal como cloro, y/o nitro, o en particular, de un medio-éster de ácido carbónico, tal como un medio-éster de alquilo inferior de ácido carbónico. Los grupos protectores correspondientes son, en particular, 1-alcanoílo inferior-prop-1-en-2-ilo, por ejemplo 1-acetil-prop-1-en-2-ilo, ó 1-alcoxilo inferior-carbonil-prop-1-en-2-ilo, por ejemplo 1-etoxycarbonil-prop-1-en-2-ilo.

Los grupos protectores de amino preferidos son radicales de acilo de los medio-ésteres de ácido carbónico, en particular terbutiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, que está insustituido o sustituido, por ejemplo como se define, por ejemplo 4-nitrobenciloxycarbonilo o difenilmetoxycarbonilo, ó 2-haloalcoxilo inferior-carbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, y además tritilo o formilo.

Los grupos carboxilo protegidos preferidos son, por ejemplo terbutoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, o difenilmetoxycarbonilo que están insustituidos o sustituidos, ó 2-trimetilsilil-etoxycarbonilo.

La reacción entre el derivado de la fórmula II y el alcohol de la fórmula III se puede realizar en solventes inertes adecuados. Si es posible, con base en la naturaleza física del alcohol de la fórmula III, sin embargo, la reacción también se puede realizar sin un solvente extraño, y el alcohol de la fórmula III se emplea en un gran exceso, por ejemplo, 100 veces la cantidad equivalente, tanto como el reactivo y como el solvente. La reacción se realiza con agitación y bajo una atmósfera de argón o nitrógeno. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos específicos, la reacción se realiza a una temperatura entre 0°C y 90°C, de preferencia entre +20°C y +60°C, por ejemplo a temperatura ambiente o a 50°C. Opcionalmente se realiza en un tubo de alta presión. Después de un período de, por ejemplo, entre 12 y 24 horas, se puede agregar trifenilfosfina adicional, azodicarboxilato de dietilo, y también alcohol de la fórmula III. El producto de la primera etapa de reacción se filtra y se lava con tetrahidrofurano, un alcohol, por ejemplo 2-propanol, y diclorometano. La disociación del producto a partir de la resina polimérica se realiza mediante el tratamiento del producto de reacción con el ácido trifluoroacético en diclorometano durante 15 a 30 minutos a una temperatura entre 20°C y 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente o 30°C.

La reacción de disociación del compuesto de la fórmula V se puede realizar en solventes inertes adecuados, como etiléster de ácido acético o tetrahidrofurano. El solvente también

puede ser agua pura o una mezcla de agua con otro solvente, dependiendo de la solubilidad del compuesto de la fórmula V, en cuyo caso, el solvente de agua también sería el reactivo. La reacción normalmente se realiza a temperatura ambiente, pero también se puede llevar a cabo a temperaturas entre 0°C y 100°C, dependiendo de la reactividad del compuesto de la fórmula V. Normalmente, la reacción de disociación se realiza con cloruro de hidrógeno acuoso, pero también se pueden emplear en su lugar otros ácidos de Bronsted y ácidos de Lewis, como por ejemplo, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico diluido, ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de boro, o cationes de metal.

Los grupos protectores que no sean un constituyente del producto final deseado de la fórmula I, se separan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de solvólisis, en particular hidrólisis, alcoholólisis, o acidólisis, o por medio de reducción, en particular hidrogenólisis o reducción química, si es necesario en etapas o de una manera simultánea. La separación de los grupos protectores se puede realizar antes, después, o simultáneamente con la disociación del producto a partir de la resina polimérica.

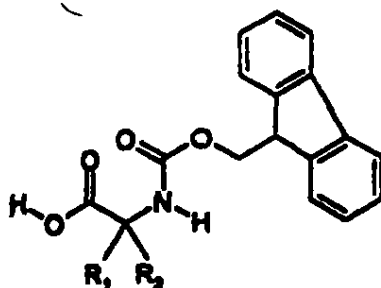
Un grupo amino protegido se libera de una manera conocida por sí misma, y, dependiendo de la naturaleza de los grupos protectores, de diversas maneras, de preferencia por medio de solvólisis o reducción. El 2-halo-alcoxycarbonilamino inferior (si es apropiado después de la conversión de un grupo 2-

bromoalcoxycarbonilamino inferior en un grupo 2-yodoalcoxycarbonilamino inferior), el aroilmetoxycarbonilamino, o el 4-nitrobenciloxycarbonilamino, se puede dividir, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente reductor químico adecuado, tal como zinc, en la presencia de un ácido carboxílico adecuado, tal como ácido acético acuoso. El aroilmetoxycarbonilamino también se puede dividir mediante tratamiento con un reactivo nucleofílico, de preferencia formador de sal, tal como tiofenolato de sodio, y el 4-nitrobenciloxycarbonilamino también se puede dividir mediante tratamiento con una ditionita de metal alcalino, por ejemplo ditionita de sodio. El difenilmtoxycarbonilamino sustituido o insustituido, el teralcoxycarbonilamino inferior, o el sililetoxycarbonilamino 2-trisustituido, se puede dividir mediante tratamiento con un ácido adecuado, por ejemplo ácido fórmico, o trifluoroacético, el benciloxycarbonilamino sustituido o insustituido se puede dividir, por ejemplo, por medio de hidrogenólisis, es decir, mediante tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, tal como un catalizador de paladio, y el triarilmetilamino o formilamino se puede dividir, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido tal como un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico, o un ácido orgánico, por ejemplo ácido fórmico, acético, o trifluoroacético, si es apropiado en la presencia de agua, y se puede liberar un grupo amino protegido por un grupo sililo orgánico, por ejemplo, por

medio de hidrólisis o alcoholólisis. Un grupo amino protegido por 2-haloacetilo, por ejemplo 2-cloroacetilo, se puede liberar mediante el tratamiento con tiourea en la presencia de una base o con una sal de tiolato, tal como un tiolato de metal alcalino, de urea, y la subsecuente solvólisis, tal como alcoholólisis o hidrólisis, del producto de condensación formado. Un grupo amino protegido por sililetoxicarbonilo 2-sustituido también se puede convertir en el grupo amino libre mediante su tratamiento con una sal de ácido fluorhídrico que suministre aniones de fluoruro.

El material de partida de la fórmula II se obtiene como sigue

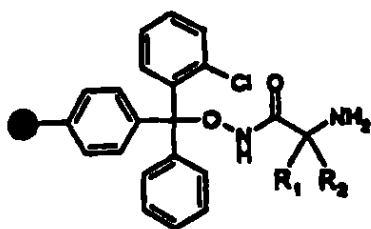
En la primera etapa, un compuesto de la fórmula VI



(VI)

en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, se hace reaccionar primero con un reactivo de acoplamiento como tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TDBTU) ó hexafluorofosfato de

O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-bis-(tetrametilen)-uronio, en la presencia de dimetilacetamida y una amina adecuada, por ejemplo N-etildi-isopropilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, y luego a temperatura ambiente con una resina de amino-oxi-2-clortritil-poliestireno. La resina de aísla y se agita 2 ó 3 veces durante un período de 15 a 60 minutos, por ejemplo de 30 minutos, con una solución recién preparada de diclorometano/piperidina, para proporcionar un compuesto de la fórmula VII



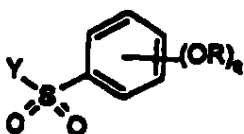
(VII)

en donde el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, y en donde R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I

Si R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, de preferencia la primera etapa se realiza como sigue la resina de amino-oxi-2-clortritil-poliestireno se mezcla en un solvente adecuado, tal como diclorometano, con un compuesto de la fórmula VI, en donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, en la presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y 1,3-di-isopropilcarbodi-imida, y luego la mezcla resultante se trata con N-etil-di-isopropilamina a tem-

peratura ambiente La resina obtenida se aísla y se agita dos veces durante un período de 15 a 45 minutos, por ejemplo de 20 minutos, con una solución recién preparada de diclorometano/piperidina, para proporcionar un compuesto de la fórmula VII, en donde el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, y en donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno

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

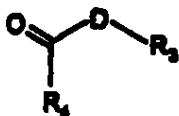


(VIII)

en donde R y q son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es un grupo saliente adecuado, de preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, opcionalmente en la presencia de 4-dimetilaminopiridina, y una amina adecuada, por ejemplo N-etildí-isopropilamina, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano

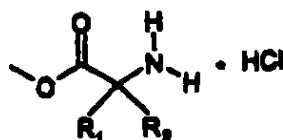
El material de partida de la fórmula V se obtiene como sigue

En la primera etapa, un compuesto de la fórmula IX

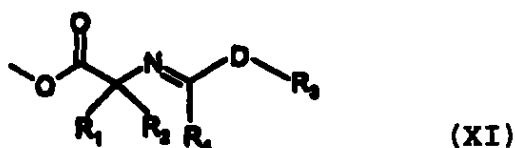


(IX)

en donde R_1 como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior, y D es alquileno de 1 a 2 átomos de carbono, insustituido o sustituido por alquilo inferior, se hace reaccionar en un solvente adecuado, por ejemplo cloruro de metileno, a una temperatura entre -10°C y $+15^{\circ}\text{C}$, de preferencia entre 0°C y $+5^{\circ}\text{C}$, con un compuesto de la fórmula X



en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, en la presencia de trietilamina u otra amina adecuada y MgSO_4 , para proporcionar un compuesto de la fórmula XI



en donde R_1 , R_2 , y R_3 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, R_4 es hidrógeno o alquilo inferior, y D es alquileno de 1 a 2 átomos de carbono

En la segunda etapa, el compuesto de la fórmula XI se hace

reaccionar con borohidruro de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, a una temperatura entre -15°C y 5°C , de preferencia entre -10°C y 0°C , u otro agente donador de hidrógeno, para proporcionar un compuesto de la fórmula XII



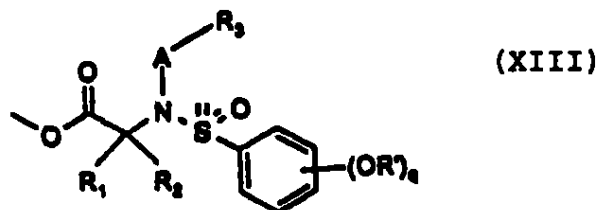
en donde A, R_1 , R_2 , y R_3 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I

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



en donde R' es hidrógeno, q es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es un grupo saliente adecuado, de preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, en la presencia de una amina adecuada, por ejemplo trietilamina, para dar un compuesto de la fórmula XIII

233
242
249
259

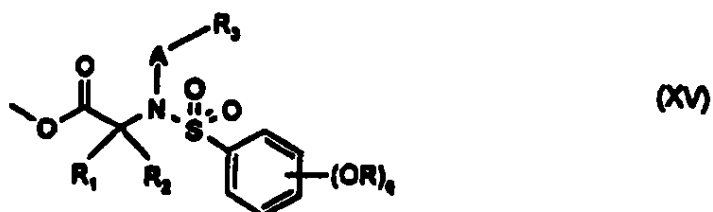


en donde R' es hidrógeno y q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I. Un compuesto de la fórmula VIII', en donde R' es hidrógeno, se puede preparar mediante la reacción de sal sódica del ácido hidroxibencensulfónico con cloruro de tionilo en dimetilformamida u otro solvente adecuado, a una temperatura de 60°C a 70°C, de preferencia de 65°C.

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



en donde R es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es un grupo saliente adecuado, de preferencia halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, en la presencia de K₂CO₃, a temperatura ambiente en un solvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida, para proporcionar un compuesto de la fórmula XV



en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen ante-

riormente para los compuestos de la fórmula I

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

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



(XVI)

y una carbodi-imida, como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida, en la presencia de 1-hidroxibenzotriazol-triazol, en un solvente adecuado, como dimetilformamida, a una temperatura entre -5°C y +10°C, de preferencia entre 0°C y 5°C, para dar un compuesto de la fórmula V, en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I

Condiciones generales del proceso

Los compuestos libres de la fórmula I que se pueden obtener mediante el proceso, y que tienen propiedades formadoras de sal, se pueden convertir en sus sales de una manera conocida

por sí misma, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos o derivados adecuados de los mismos, por ejemplo mediante la adición del ácido en cuestión al compuesto de la fórmula I disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo un éter, tal como un éter cíclico, en particular dioxano, y especialmente tetrahidrofurano. Los compuestos de la fórmula I con grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxilo libres, se tratan, por ejemplo, con una base adecuada, por ejemplo un hidróxido, carbonato, o bicarbonato, para la formación de sal.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención, se pueden separar en los isómeros individuales de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, los racematos se pueden separar mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros, y la preparación de la mezcla diaestereomérica así obtenida, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionaria.

Las reacciones anteriormente mencionadas se pueden realizar bajo condiciones de reacción conocidas por sí misma, en ausencia de, o usualmente en la presencia de, solventes o diluyente, de preferencia aquéllos que sean inertes hacia los reactivos utilizados y que los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación (por ejemplo, pentóxido de fósforo), o agentes neutralizantes, por ejemplo bases, en particular bases de nitrógeno, tales como clorhidrato de trietilamina, dependiendo de la naturaleza de la reacción.

y/o de los participantes en la reacción, a una temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en la escala de temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente 200°C , de preferencia de aproximadamente -20°C a aproximadamente 150°C , por ejemplo en el punto de ebullición del solvente utilizado, o a temperatura ambiente, bajo presión atmosférica, o en un recipiente cerrado, si es apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno

Se prefieren las condiciones de reacción mencionadas específicamente en cada caso

Los solventes y diluyentes son, por ejemplo agua, alcoholes, por ejemplo hidróxidos de alquilo inferior, tales como metanol, etanol, propanol, o en particular butanol, dioles, tales como etilenglicol, trioles, tales como glicerol, o alcoholes arílicos, tales como fenol, amidas de ácido, por ejemplo amidas del ácido carboxílico, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, o 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), ácido carboxílicos, en particular ácido fórmico y ácido acético, amidas de ácidos inorgánicos, tales como triamida de ácido hexametilfosfórico, éteres, por ejemplo éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxano, o éteres acíclicos, tales como dietiléter o dimetiléter de etilenglicol, hidrocarburos halogenados, tales como haloalcanos inferiores, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, cetonas, tales como acetona, nitrilos, tales como acetonitrilo, anhídridos de ácido, tales

como anhídridos acético, ésteres, tales como acetato de etilo, bisalcansulfinas, tales como sulfóxido de dimetilo, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como piridina, hidrocarburos, por ejemplo alcanos inferiores, tales como heptano, o aromáticos, tales como benceno, tolueno, o xileno(s), o mezclas de estos solventes, siendo posible que se seleccionen los solventes adecuados en cada caso para las reacciones anteriormente mencionadas

Para el procesamiento de los compuestos de la fórmula I que se pueden obtener, o sus sales, se utilizan los procesos acostumbrados, por ejemplo solvólisis de los reactivos excesivos, recristalización, cromatografía, por ejemplo cromatografía de división, de iones, o de gel, en particular cromatografía de líquidos de alta presión de preparación, división entre una fase de solvente inorgánico y orgánico, una o varias extracciones, en particular después acidificación, o incremento de la basicidad, o del contenido de sal, secado sobre sales hidroscolópicas, digestión, filtración, lavado, disolución, evaporación (si es necesario al vacío o bajo un alto vacío), destilación, cristalización, por ejemplo de los compuestos resultantes en la forma de un aceite o del licor madre, siendo también posible que el producto se siembre con un cristal del producto final, o una combinación de dos o más de los pasos de procesamiento mencionados, los cuales también se pueden emplear repetidamente

Los materiales de partida y los intermediarios se pueden

utilizar en la forma pura, por ejemplo, después del procesamiento, como se mencionó al final, en una forma parcialmente purificada, o de otra manera, por ejemplo, directamente como un producto crudo

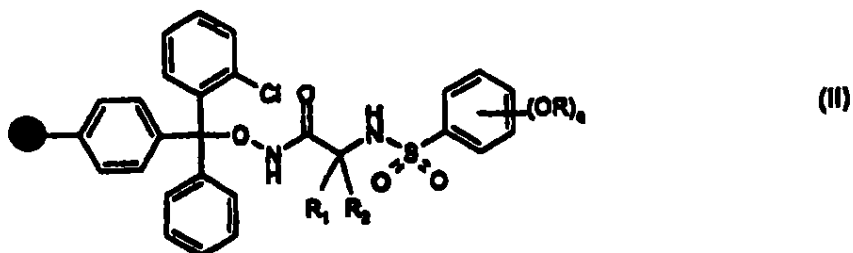
Como un resultado de la estrecha relación entre los compuestos de la fórmula I en la forma libre y en la forma de sales, los compuestos libres y sus sales, anteriormente y más adelante, se deben entender de una manera apropiada y conveniente, cuando sea apropiado, para también significar las sales o los compuestos libres correspondientes, si los compuestos contienen grupos formadores de sal

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

En el proceso de la presente invención de preferencia se emplean las sustancias de partida que conduzcan a los compuestos novedosos de la fórmula I descritos anteriormente como particularmente valiosos

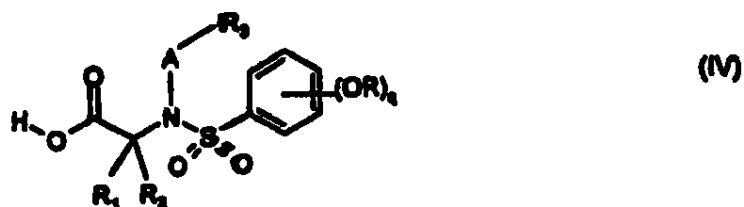
La invención también se refiere a las formas de modalidad del proceso en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier etapa del proceso como la sustancia de partida, y se realizan los pasos del proceso faltantes, o en donde se forme una sustancia de partida bajo las condiciones de reacción, o se utilice en la forma de un derivado, por ejemplo una sal de la misma

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula II



en donde R, q, R₁, y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres protegidos, si es necesario, por grupos protectores fácilmente separables, los cuales se pueden utilizar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I

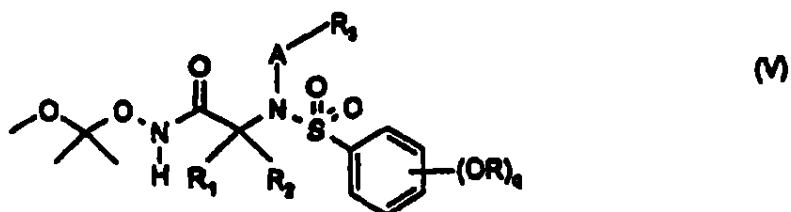
La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula IV



en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libre presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

los cuales se pueden utilizar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula V



en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, los cuales se pueden utilizar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I

La invención también se refiere a los compuestos de la fórmula VIII



en donde R es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, o hidrógeno, q es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es halógeno, estando los grupos funcionales libres presentes en el compues-

to, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, los cuales se pueden utilizar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I

La presente invención también se refiere a métodos para utilizar los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas de los mismos, en mamíferos, para inhibir las metaloproteinasas degradantes de matriz, por ejemplo estromelisina, gelatinasa, y metaloelastasa de macrófagos, para inhibir la degradación de la matriz del tejido, y para el tratamiento de las condiciones dependientes de metaloproteinasa degradante de matriz, se describen en la presente, por ejemplo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, también tumores (crecimiento, metástasis, progreso, o invasión de tumor), desórdenes pulmonares (por ejemplo enfisema), y similares, descritas en la presente. Los tumores, (carcinomas) incluyen cáncer de pecho, pulmón, vejiga, colon, próstata, y ovario de mamífero, y cáncer de piel, incluyendo melanoma y sarcoma de Kaposi

Además, la invención se refiere a un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades, especialmente aquellas descritas en la presente, asociadas con MMP2, el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que lo necesiten, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor selectivo de MMP2, o de una sal farmacéu-

ticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor selectivo de MMP2

En particular, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquéllas descritas en la presente, y más especialmente una enfermedad tumoral, asociadas con MMP2, el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos que lo necesiten, una cantidad antiperproliferativamente efectiva de un inhibidor selectivo de MMP2, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor selectivo de MMP2

El término "inhibidor selectivo de MMP2" como se utiliza en la presente, significa un compuesto que exhibe una concentración inhibidora IC_{50} para la enzima MMP1 que es cuando menos 100 veces más alta que la concentración inhibidora IC_{50} para la enzima MMP2, determinada mediante los métodos descritos en la presente. De preferencia, el inhibidor selectivo de MMP2 exhibe una concentración inhibidora IC_{50} para la enzima MMP1 que es cuando menos 1000 veces más alta que la IC_{50} para la enzima MMP2. De una manera más preferible, el inhibidor selectivo de MMP2 exhibe una concentración inhibidora IC_{50} para la enzima MMP1 que es cuando menos 2000 veces más alta que la IC_{50} para la enzima MMP2. El término "que no es péptido", como se utiliza en la presente, significa un compuesto sin una subestructura que comprenda un enlace químico entre una amina alifática y un

ácido carboxílico

Además, la invención se refiere a un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades, especialmente aquéllas descritas en la presente, asociadas con MMPs el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que lo necesiten, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto

La invención se refiere en particular a un método para el tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufran de una enfermedad hiperproliferativa, especialmente una enfermedad tumoral, y en particular una enfermedad hiperproliferativa que responda a la inhibición de MMP2 ó MT1-MMP, cuyo método comprende administrar una cantidad antihiperproliferativamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o de un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o al uso de un compuesto de la fórmula I para este tratamiento

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la inhibición de MMP2 ó MT1-MMP, o de ambas enzimas, en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, o en la preparación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, en par-

ticular para la quimioterapia de tumores

Dependiendo de la especie, edad, condición individual, modo de administración, y del cuadro clínico particular, se administran dosis efectivas, por ejemplo dosis diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 gramos, de preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 gramos de un compuesto de la presente invención, a un animal de sangre caliente de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los desórdenes anteriormente mencionados, del ingrediente activo, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para administración tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o parenteral, y los cuales pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Para administración oral, se utilizan especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicerol, y/o lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, o sales del mismo tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio y magnesio, almidones, tales como almidón de maíz, de trigo, o de arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o poli-

vinilpirrolidona, y se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, tintes, saborizantes, y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones parenteralmente administrables, o en la forma de soluciones para infusión. Estas soluciones de preferencia son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas que, por ejemplo, en el caso de las composiciones liofilizadas que comprendan al ingrediente activo solo o junto con un vehículo, por ejemplo manitol, se puedan formar antes de usarse. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar, y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Las presentes composiciones farmacéuticas, que, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas, tales como antibióticos, y preparadas de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución, o liofilización, y comprenden de aproximadamente el 1 por ciento al 95 por ciento, especialmente de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento de ingredientes activos.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención

27/5
272

sin limitar su alcance Las temperaturas se dan en grados centígrados Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 y 100 mmHg (= 20-133 mbar) La estructura de los productos finales, de los intermediarios, y de los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópica (por ejemplo, MS, IR, RMN) Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica

Los nombres cortos y las abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados

Abreviaturas

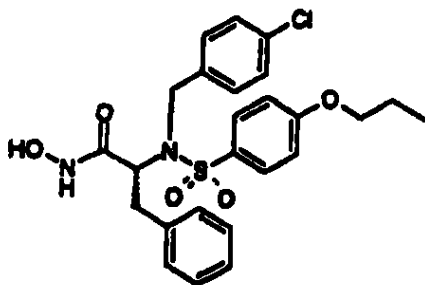
AcOEt	etiléster de ácido acético
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
ES	electrorociado
h	hora(s)
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
Me	metilo
min	minutos
MS	espectrometría de masas
RMN	resonancia magnética nuclear

t a	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TPTU	tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridin)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
WSCD	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodi-imida

Abreviaturas para los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear

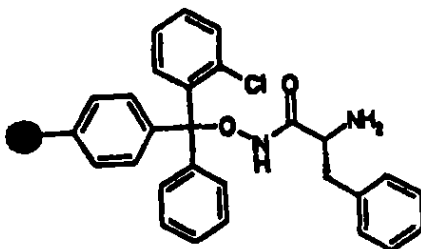
b	amplia
d	doblete
J	constante de acoplamiento
m	multiplete
q	cuarteto
s	singlete
t	triplete
ppm	partes por millón
TMS	tetrametilsilano

Ejemplo de Referencia 1:



La resina de la etapa 1 2 (90 miligramos, aproximadamente 0 06 milimoles), se le agregan sucesivamente, bajo una atmósfera de argón, trifenilfosfina (238 miligramos, 0 91 milimoles) en tetrahidrofurano seco (0 5 mililitros), y alcohol 4-clorobencílico (129 miligramos, 0 91 milimoles) Finalmente, se agrega lentamente azodicarboxilato de dietilo limpio (0 141 mililitros, 0 91 milimoles) Después de agitar durante 15 horas a 50°C, la suspensión se filtra, y la resina se lava con tetrahidrofurano (2 veces) La reacción se repite dos veces con reactivos frescos La pasta se filtra, y la resina se enjuaga con tetrahidrofurano, (2 veces), alternando con 2-propanol y tetrahidrofurano (3 veces), y diclorometano (3 veces) El producto se disocia del soporte mediante el tratamiento de la resina con una solución de TFA (95 por ciento)/diclorometano 5 95 (volumen/volumen) durante 20 minutos a 30°C Después de la filtración, se realiza una segunda disociación análoga El residuo obtenido después de la filtración y remoción del solvente se purifica mediante HPLC de preparación para dar (R)-2-[(4-clorobencil)-(4-propoxibencensulfonil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, MS (ES+) 503 (M+H)⁺

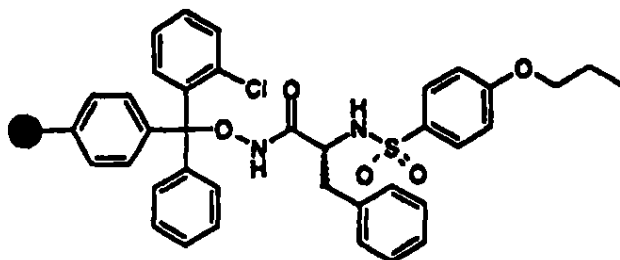
Etapas 1 1 (R)-2-amino-N-hidroxi-3-fenil-propionamida enlazada con polímero



A una solución de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-fenilalanina (2.09 gramos, 5.4 milimoles) en diclorometano seco/DMA 1:1 (20 mililitros), se le agregan TPTU (1.76 gramos, 5.94 milimoles) y N-etildí-isopropilamina (1.02 mililitros, 5.94 milimoles). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se agrega a una resina de amino-oxi-2-clorotrietil-poliestireno (2.8 gramos, 2.7 milimoles, Tetrahedron Lett 1997, 38, 3311-3314), y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtra, y la resina se lava alternando con DMA y diclorometano (3 veces). Se repite el procedimiento de acoplamiento descrito con una mezcla recién preparada de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-fenilalanina (2.09 gramos, 5.4 milimoles), TPTU (1.76 gramos, 5.94 milimoles), y N-etildí-isopropilamina (1.02 mililitros, 5.94 milimoles) en diclorometano/DMA, 1:1 (20 mililitros). Después de 16 horas, la suspensión se filtra, y la resina se lava con DMA (2 veces), alternando con H₂O y DMA (2 veces), alternando con 2-propanol y tetrahidrofurano (3 veces), tetrahidrofurano (2 veces) y diclorometano (3 veces). La resina así obtenida se agita durante 30 minutos con una solución recién preparada de diclorometano/piperidina, 8:2 (25 mililitros). Después de la filtración, se repite este proceso 2 veces con soluciones frescas de diclorometano/piperidina. La suspensión se filtra, la resina se la-

va con diclorometano (2 veces), alternando con 2-propanol y diclorometano (2 veces), diclorometano (3 veces), y se seca al vacío, proporcionando de esta manera (R)-2-amino-N-hidroxi-3-fenil-propionamida enlazada con polímero

Etapa 1 2 (R)-N-hidroxi-3-fenil-2-(4-propoxi-bencensulfonilamino)-propionamida enlazada con polímero



A 400 miligramos (aproximadamente 0.33 milimoles) de la resina de la etapa 1.1, se les agregan sucesivamente diclorometano seco (2 mililitros), 4-dimetilaminopiridina (4 miligramos, 0.033 milimoles), cloruro de 4-propoxi-bencensulfonilo (309.8 miligramos, 1.32 milimoles) disuelto en diclorometano seco (1 mililitro), y N-etildisopropilamina (0.28 mililitros, 1.64 milimoles). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtra y la resina se lava con diclorometano (3 veces), alternando con DMA y H₂O (2 veces), ácido cítrico acuoso 0.2M, alternando con DMA y H₂O (2 veces), alternando con 2-propanol y tetrahidrofurano (3 veces), y con di-

clorometano (4 veces) La resina se seca bajo presión reducida para proporcionar la (R)-N-hidroxi-3-fenil-2-(4-propoxi-bencensulfonilamino)-propionamida enlazada con polímero

Ejemplo 2 a 57

De una manera análoga al Ejemplo 1, se obtienen los siguientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos 2 a 57

Ejemplo	Compuesto	MS (ES+) (M+H) ⁺
2	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(4-fluorobencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	473
3	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxibencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	485
4	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxibencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	485
5	(R)-2-{(4-clorobencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida	473
6	(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-	457

	hidroxí-3-metil-butíramida	
7	(R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencen-sulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-3-metil-butíramida	469
8	(R)-2-{(4-clorobencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-3-metil-butíramida	487
9	(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-3-metil-butíramida	471
10	(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencen-sulfonil-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-metil-butíramida	483
11	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-nil)-(4-cloro-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-metil-butíramida	467
12	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-nil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-metil-butíramida	451
13	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-nil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-metil-butíramida	463
14	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-nil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-	463

	hidroxí-3-metil-butíramida	
15	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-propionamida	457
16	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-propionamida	457
17	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-propionamida	445
18	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-propionamida	429
19	(R)-2-{[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-propionamida	441
20	(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-propionamida	443
21	(R)-2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-propionamida	455
22	(R)-2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-	455

	hidroxí-propionamida	
23	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-cloro-bencil)-amino]-N-hidroxí-propionamida	439
24	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-propionamida	435
25	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-propionamida	435
26	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	537
27	(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	521
28	(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	533
29	(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	533
30	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-	521

	hidroxí-3-fenil-propionamida	
31	(R)-2-[(4-fluorobencil)-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	505
32	(R)-2-[[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxibencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	517
33	(R)-2-[[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxibencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	517
34	(R)-2-[(4-clorobencil)-[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	535
35	(R)-2-[(4-fluorobencil)-[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	519
36	(R)-2-[[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxibencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	531
37	(R)-2-[[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxibencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	531
38	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-clorobencil)-amino]-N-	515

	hidroxí-3-fenil-propionamida	
39	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	499
40	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	511
41	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-3-fenil-propionamida	511
42	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxí-4-metil-valeramida	503
43	(R)-2-{[4-(3-clororo-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxí-4-metil-valeramida	487
44	(R)-2-{[4-(3-clororo-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-4-metil-valeramida	499
45	(R)-2-{[4-(3-clororo-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxí-4-metil-valeramida	499
46	(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoro-	487

	propoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	
47	(R) -2- { (4-fluoro-bencil) - [4- (3-fluoro- propoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	471
48	(R) -2- { [4- (3-fluoro-propoxi) -bencen- sulfonil] - (3-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	483
49	(R) -2- { [4- (3-fluoro-propoxi) -bencen- sulfonil] - (4-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	483
50	(R) -2- { (4-cloro-bencil) - [4- (4-fluoro- butoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	501
51	(R) -2- { (4-fluoro-bencil) - [4- (4-fluoro- butoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	485
52	(R) -2- { [4- (4-fluoro-butoxi) -bencen- sulfonil] - (3-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	497
53	(R) -2- { [4- (4-fluoro-butoxi) -bencen- sulfonil] - (4-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-4-metil-valeramida	497
54	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-	481

	nil) - (4-cloro-bencil) -amino] -N-hidroxi-4-metil-valeramida	
55	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil) - (4-fluoro-bencil) -amino] -N-hidroxi-4-metil-valeramida	465
56	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil) - (3-metoxi-bencil) -amino] -N-hidroxi-4-metil-valeramida	477
57	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil) - (4-metoxi-bencil) -amino] -N-hidroxi-4-metil-valeramida	477

Ejemplo 58

La resina de la etapa 58 2 (70 miligramos, aproximadamente 0 045 milimoles) se trata bajo una atmósfera de argón, con diclorometano seco (0 8 mililitros), trifenilfosfina (150 miligramos, 0 57 milimoles), y alcohol 3-metoxibencílico (0 07 mililitros, 0 56 milimoles) Finalmente, se agrega azodicarboxilato de dietilo limpio (0 088 mililitros, 0 56 milimoles) a temperatura ambiente Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la pasta se filtra, y la resina se enjuaga con diclorometano (3 veces), alternando con 2-propanol y diclorometano (3 veces), y diclorometano (3 veces) El producto

285
284

se disocia del soporte mediante el tratamiento de la resina con una solución de TFA (95 por ciento)/diclorometano 5 95 (volumen/volumen) El residuo obtenido después de la filtración y remoción del solvente, se purifica mediante HPLC de preparación, para dar 2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida, MS (ES+) 441 (M+H)⁺

Etapas 58 1 2-amino-N-hidroxi-acetamida enlazada con polímero

A una suspensión de resina de amino-oxi-2-clorotritil-poliestireno (3 0 gramos, 3 15 milimoles) en diclorometano seco (30 mililitros), se le agrega una mezcla de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-glicina (3 40 gramos, 11 4 milimoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1 27 gramos, aproximadamente 8 33 milimoles), y 1,3-di-isopropilcarbodi-imida (1 3 mililitros, 8 34 milimoles) en diclorometano seco (20 mililitros) La mezcla resultante se trata con N-etildí-isopropilamina (1 41 mililitros, 8 24 milimoles), y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas Después de la filtración, la resina se lava con dimetilformamida (2 veces), alternado con H₂O y dimetilformamida (3 veces), alternando con tetrahidrofurano y 2-propanol (3 veces), tetrahidrofurano (2 veces) y diclorometano (3 veces) Se repite el procedimiento de acoplamiento con una mezcla fresca de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-glicina (3 03 gra-

mos, 10 2 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (1 26 gramos, aproximadamente 8 23 milimoles), 1,3-di-isopropilcarbodi-imida (1 4 mililitros, 8 98 milimoles), y N-etildi-isopropilamina (1 41 mililitros, 8 24 milimoles) en diclorometano seco (30 mililitros) Después de agitar durante 16 horas, la suspensión se filtra, y el polímero se lava como se describió anteriormente La resina así obtenida se trata con una solución recién preparada de diclorometano/piperidina, 8 2 (100 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se separa mediante filtración Este proceso se repite dos veces con una solución fresca de diclorometano/piperidina La resina se lava con diclorometano (2 veces), alternando con 2-propanol y diclorometano (2 veces), diclorometano (2 veces), 2-propanol (2 veces), y se seca al vacío, proporcionando de esta manera la 2-amino-N-hidroxi-acetamida enlazada con polímero

Etapas 58 2 2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida enlazada con polímero

A la resina de la etapa 58 1 (350 miligramos, aproximadamente 0 3 milimoles), se le agregan sucesivamente cloruro de 4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonilo (306 miligramos, 1 15 milimoles) en diclorometano seco (4 mililitros), y N-etildi-isopropilamina (0 24 mililitros, 1 40 milimoles) en diclorometano seco (4 mililitros) Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtra, y la resina se

lava con diclorometano (2 veces), dimetilformamida (2 veces), alternando con H₂O y dimetilformamida (3 veces), alternando con tetrahidrofurano y 2-propanol (3 veces), diclorometano (3 veces) La resina se seca bajo presión reducida para proporcionar la 2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida enlazada con polímero

De una manera análoga al Ejemplo 58, se obtienen los siguientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos 59 a 67

Ejemplo	Compuesto	MS (ES+) (M+H) ⁺
59	2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida	431
60	2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida	443
61	2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-acetamida	447
62	2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-acetamida	415
63	2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfo-	427

	n11] - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-acetamida	
64	2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (3-fluoro-propoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-acetamida	431
65	2 - { (4-fluoro-bencil) - [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-acetamida	429
66	2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-acetamida	445
67	2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-cloro-bencil) - amino] - N-hidroxi-acetamida	425

Ejemplo 68

A una solución de 48 81 gramos (0 114 moles) de ácido {[4 - (3-cloro-propoxi) - bencensulfonil - (4-metoxi-bencil) - amino] - acético en 500 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agregan por goteo 19 56 mililitros (0 228 moles) de cloruro de oxalilo y 0 88 mililitros (0 011 moles) de dimetilformamida a 0-5°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agita durante 1 hora a 0-5°C, y 1 hora a temperatura ambiente. A una solución de 226 mililitros (3 42 moles) de hidroxilamina al 50 por ciento en H_2O (Al-

289
~~272~~

drich) en 1200 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega una solución del cloruro de ácido anterior recién preparado en CH_2Cl_2 , durante 45 minutos de -10°C a -5°C , a través de un tubo de teflón, utilizando presión de gas N_2 . La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos de -5°C a 0°C , y se filtra a través de papel filtro, para remover los precipitados insolubles. El filtrado se diluye con H_2O , y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida. El producto se recolecta por filtración, y se lava con éter para dar 43.03 gramos de 2-
 {[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-
 N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl_3) 2.2-2.35 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H), 4.21 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (s, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.85 (d, 2H $J=9.04\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=9.04\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=9.04\text{Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 8.82 (br s, 1H)

Etapas 68.1

A una solución de 77.46 gramos (0.617 moles) del clorhidrato de metiléster de glicina en CH_2Cl_2 , se le agregan sucesivamente 92 mililitros (0.66 moles) de trietilamina, una solución de 60 gramos (0.44 moles) de p-anisaldehído en 50 mililitros de CH_2Cl_2 , y 40 gramos de MgSO_4 , a $0-5^\circ\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y

290
~~273~~

se lava con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentra bajo presión reducida, y luego la mezcla cruda se diluye con AcOEt. La solución de AcOEt se filtra nuevamente para remover el clorhidrato de trietilamina, y el filtrado se diluye con tolueno, y se concentra bajo presión reducida (remoción azeotrópica de H_2O) para dar 91.3 gramos del metiléster del ácido [(4-metoxibenciliden)-amino]-acético como cristales amarillo claro, RMN (C_6D_6) 3.18 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.69 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.70 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.79 (s, 1H).

Etapas 68.2

A una solución de 91.3 gramos (0.441 moles) de metiléster del ácido [(4-metoxibenciliden)-amino]-acético en 500 mililitros de tetrahidrofurano, y 1000 mililitros de MeOH, se le agregan en porciones 20 gramos (0.529 moles) de borohidruro de sodio de -10°C a 0°C . La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos de -10°C a 0°C , y se apaga con NH_4Cl saturado. Después de la adición de agua helada, la mezcla se concentra hasta $\frac{1}{4}$ del volumen total, y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H_2O y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida para dar el metiléster del ácido (4-metoxibencilamino)-acético, RMN (CDCl_3) 1.87 (br s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=8.56\text{Hz}$).

Etapa 68 3

A una solución de 30 97 gramos (0 148 moles) del metiléster del ácido (4-metoxi-bencilamino)-acético en 200 mililitros de dioxano y 200 mililitros de H₂O, se le agregan 25 mililitros (0 178 moles) de una solución en trietilamina de 43 9 gramos (0 163 moles) de cloruro de 4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonilo en 100 mililitros de dioxano, a 0-5°C La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 3 horas La mezcla de reacción se neutraliza con HCl 1N, y se extrae con AcOEt Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida para dar el metiléster del ácido {[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-acético, RMN (CDCl₃) 2 25-2 35 (m, 2H), 3 56 (s, 3H), 3 75 (t, 2H, J=6 04Hz), 3 79 (s, 3H), 3 9 (s, 2H), 4 2 (t, 2H, J=6 04Hz), 4 39 (s, 2H), 6 84 (d, 2H, J=8 56Hz), 6 99 (d, 2H, J=9 08Hz), 7 16 (d, 2H, J=9 08Hz), 7 83 (d, 2H, J=8 56Hz)

Etapa 68 4

A una solución de 59 7 gramos (0 135 moles) del metiléster del ácido {[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-acético en 500 mililitros de MeOH, se le agregan 500 mililitros de tetrahidrofurano y 200 mililitros de H₂O, 11 3 gramos de LiOH H₂O (0 27 moles) a 0-5°C La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 4 horas La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y se

diluye con H₂O y AcOEt. Después de acidificar con HCl 2N a 0-5°C, la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, y se concentran bajo presión reducida para dar el ácido {[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino]-acético, RMN (CDCl₃) 2 25-2 29 (m, 2H), 3 75 (t, 2H, J=6Hz), 3 79 (s, 3H), 3 91 (s, 2H), 4 19 (t, 2H, J=6Hz), 4 38 (s, 2H), 6 84 (d, 2H, J=8 56Hz), 6 99 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 13 (d, 2H, J=9 04Hz), 7 82 (d, 2H, J=9 04Hz)

Ejemplo 69

Una solución de 0 22 gramos de 2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-(1-etoxi-1-metil-etoxi)acetamida en 30 mililitros de AcOEt, se trata con 7 mililitros de HCl acuoso 5N durante 10 minutos a temperatura ambiente, y la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan NaHCO₃ saturado y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida, para dar sólidos que se lavan con éter para proporcionar la 2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxí-acetamida, RMN (CDCl₃) 1 83-2 05 (m, 4H), 3 69 (s, 2H), 3 78 (s, 3H), 4 09 (t, 2H, J=5 56Hz), 4 25 (s, 2H), 4 48 (t, 1H, J=5 52Hz), 4 55-4 65 (m, 1H), 6 84 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 00 (d, 2H, J=9 04Hz), 7 02 (br s, 1H), 7 15 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 77 (d, 2H, J=8 56Hz), 8 85 (br s, 1H)

Etapas 69 1

Una solución de 31.4 mililitros (430 milimoles) de cloruro de tionilo, y 0.2 mililitros (2.58 milimoles) de dimetilformamida, se agregó rápidamente a 10 gramos (43 milimoles) de sal sódica del ácido 4-hidroxibencensulfónico bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agita a 65°C durante 6 horas. Al final de este tiempo, la mezcla de reacción móvil, casi homogénea, se vierte sobre hielo con agitación vigorosa. Se produce una capa inferior oleosa, la cual se disuelve en 100 mililitros de CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 , y la solución orgánica combinada se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra bajo presión reducida para dar 8.19 gramos del cloruro de 4-hidroxibencensulfonilo, RMN ($CDCl_3$) 5.3 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J=9.08$ Hz) 7.94 (d, 2H, $J=9.08$ Hz).

Etapas 69 2

A una solución de 8.7 gramos (45.2 milimoles) del cloruro de 4-hidroxibencensulfonilo en 80 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agrega por goteo una solución de 6.75 gramos (32.3 milimoles) del metiléster del ácido (4-metoxi-bencilamino)-acético en 20 mililitros de CH_2Cl_2 y 12 mililitros (79.2 milimoles) de trietilamina, a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con HCl acuoso 1N frío, y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavan con H_2O y salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran bajo presión

15
294
287

reducida El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente AcOEt CH₂Cl₂=50 1 ~ 5 1) para dar el metiléster del ácido [(4-hidroxibencensulfonyl)-(4-metoxibencil)-amino]-acético, RMN (CDCl₃) 3 57 (s, 3H), 3 79 (s, 3H) 3 90 (s, 2H), 4 40 (s, 2H), 5 59 (s, 1H), 6 84 (d, 2H, J=8 6Hz), 6 93 (d, 2H, J=10 64Hz), 7 15 (d, 2H, J=8 6Hz), 7 82 (d, 2H, J=10 64Hz)

Etapas 69-3

A una suspensión de 1 gramo (2 74 milimoles) del metiléster del ácido [(4-hidroxibencensulfonyl)-(4-metoxibencil)-amino]-acético, y 1 14 gramos (8 22 milimoles) de K₂CO₃ en 8 mililitros de dimetilformamida, se le agregan por goteo 0 59 mililitros (5 47 milimoles) de 1-bromo-4-fluorobutano a temperatura ambiente Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H₂O, y se extrae con AcOEt Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt n-hexano = 3 1), para dar el metiléster del ácido {[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonyl]-(4-metoxibencil)-amino}-acético, RMN (CDCl₃) 1 86-1 96 (m, 4H), 3 57 (s, 3H), 3 79 (s, 3H), 3 90 (s, 2H), 4 08 (t, 2H, J=6 04Hz), 4 39 (s, 2H), 4 46 (t, 1H, J=6 04Hz), 4 55-4 65 (m, 1H), 6 83 (d, 2H, J=8 56Hz), 6 97 (d, 2H, J=9 08Hz), 7 15 (d,

2H, J=8 56Hz), 7 82 (d, 2H, J=9 08Hz)

Etapas 69 4

A una solución de 1 04 gramos (2 37 milimoles) del metil-éster del ácido {[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-acético en 15 mililitros de tetrahidrofurano, 15 mililitros de MeOH, y 7 mililitros de H₂O, se le agregan en porciones 0 24 gramos (5 7 milimoles) de monohidrato de LiOH, y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0-5°C Después de agitar durante 3 5 horas adicionales, la mezcla de reacción se acidifica con HCl acuoso 1N, y se extrae con AcOEt Los extractos combinados se lavan con salmuera, y se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida para dar el ácido {[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-acético, RMN (CDCl₃) 1 86-1 96 (m, 4H), 3 79 (s, 3H), 3 90 (s, 2H), 4 08 (t, 2H, J=5 52Hz), 4 38 (s, 2H), 4 48 (t, 1H, J=6 04Hz), 4 55-4 65 (m, 1H), 6 84 (d, 2H, J=8 56Hz), 6 98 (d, 2H, J=9 08Hz), 7 14 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 81 (d, 2H, J=9 08Hz)

Etapas 69 5

A una solución de 20 gramos (123 milimoles) de N-hidroxiftalimida en 360 mililitros de CH₃CN, se le agregan en porciones 26 42 mililitros (276 milimoles) de 2-metoxipropeno y 42 36 miligramos (0 246 milimoles) del ácido p-toluensulfónico anhidro a temperatura ambiente Después de agitar durante 1

hora, la mezcla se diluye con 25 mililitros de NaHCO_3 saturado, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae con EtOAc , y la capa orgánica se lava con H_2O y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra bajo presión reducida para dar 21.84 gramos de 2-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-isoindol-1,3-diona como un sólido blanco, RMN (CDCl_3) 1.57 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 7.75 (dd, 2H, $J=5.56\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$), 7.83 (dd 2H, $J=5.56\text{Hz}$, $J=3.0\text{Hz}$)

Etapas 69-6

A una solución de 21.8 gramos (92.8 milimoles) de la 2-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-isoindol-1,3-diona en 200 mililitros de CH_2Cl_2 , y 70 mililitros de MeOH , se le agregan por goteo 191.2 mililitros (191.2 milimoles) de hidrazina 1M en tetrahidrofurano durante 40 minutos a $0-5^\circ\text{C}$. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra para remover los precipitados insolubles. El filtrado se concentra bajo presión reducida, y se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con NaOH al 10 por ciento, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida para dar O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina, RMN (CDCl_3) 1.36 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H)

Etapas 69-7

A una solución de 0.425 gramos (1 milimol) del ácido {[4-

(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil-(4-metoxi-bencil)-amino}-acético deseado, y 0 27 gramos (2 milimoles) de HOBT en 4 mililitros de dimetilformamida, se le agregan sucesivamente una solución de 0 116 gramos de O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina en 1 mililitros de dimetilformamida, y 0 23 gramos de WSCD a 0-5°C, y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de agitar durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con H₂O, y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente AcOEt n-hexano = 1 1), para dar la 2-{[4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-(1-etoxi-1-metil-etoxi)acetamida, RMN (CDCl₃) 1 35 (s, 6H), 1 83-2 0 (m, 4H), 3 29 (s, 3H), 3 70 (s, 2H), 3 78 (s, 3H), 4 08-4 11 (m, 2H), 4 32 (s, 2H), 4 47-4 49 (m, 1H), 4 60 (br s, 1H), 6 80 - 6 90 (m, 2H), 6 95 - 7 05 (m, 2H), 7 10-7 25 (m, 2H), 7 79(d, 2H, J=9 06Hz), 8 46 (br s, 1H).

De una manera análoga al Ejemplo 69, se obtienen los siguientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos 70 a 76

Ejemplo 70

2-{[4-(4-clorobutoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida,

RMN (CDCl₃) 1 95-2 05 (m, 4H), 3 55-3 65 (m, 2H), 3 68 (s, 2H), 3 77 (s, 3H), 4 07 (br s, 2H), 4 25 (s, 2H), 6 84 (d, 2H,

J=8 56Hz), 6 99 (d, 2H, J=9 04Hz), 7 00 (br s, 1H), 7 15 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 77 (d, 2H, J=9 04Hz), 8 84 (br s, 1H)

Ejemplo 71:

{(4-metoxi-bencil)-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 2 01-2 15 (m, 2H), 2 25-2 40 (m, 2H), 3 70 (s, 2H), 3 79 (s, 3H), 4 10 (t, 2H, J=6 04Hz) 4 26 (s, 2H), 6 73 (br s, 1H), 6 85 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 01 (d, 2H, J=9 08Hz), 7 15 (d, 2H, J=8 56 Hz), 7 78 (d, 2H, J=9 08Hz), 8 83 (br s, 1H)

Ejemplo 72

{[4-(4-fluoropropoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 2 15-2 30 (m, 2H), 3 70 (s, 2H), 3 79 (s, 3H), 4 18-4 20 (t, 2H, J=6 04Hz), 4 26 (s, 2H), 4 61 (t, 1H, J=5 56Hz), 4 73 (t, 1H, J=5 52Hz), 6 53 (br s, 1H), 6 85 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 03 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 15 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 78 (d, 2H, J=8 56Hz), 8 82 (br s, 1H)

Ejemplo 73

[(4-but-3-en-1-iloxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 2 50-2 65 (m, 2H), 3 70 (s, 2H), 3 79 (s, 3H), 4 09 (t, 2H, J=7 04Hz), 4 26 (s, 2H), 5 13-5 22 (m, 2H), 5 75-5 95 (m, 1H), 6 56 (br s, 1H),

6 84 (d, 2H, J=8 56 Hz), 7 01 (d, 2H, J=9 04Hz), 7 15 (d, 2H, ³⁸²
J=8 56Hz), 7 76 (d, 2H, J=9 04Hz), 8 83 (br s, 1H)

Ejemplo 74

2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-piridin-3-ilmetil-amino}-N-hidroxi-acetamida, RMN (DMSO-d₆) 2 20-2 22 (m, 2H), 3 78 (s, 2H), 3 71-3 90 (m, 4H), 4 22 (s, 2H), 4 51 (s, 2H), 7 17 (d, 2H, J=8 08Hz), 7 84 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 95 (br s, 1H), 8 47 (d, 2H, J=7 08 Hz), 8 80 (br s, 1H), 8 87 (s, 1H), 10 97 (br s, 1H)

Ejemplo 75

[(4-metoxi-bencil)-[4-prop-2-iniloxi-bencensulfonil]-amino]-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 3 61 (s, 2H), 3 75 (s, 3H), 4 31 (s, 2H), 4 90 (d, 2H, J=2 0Hz), 6 90 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 10-7 20 (m, 4H), 7 85 (d, 2H, J=8 56 Hz), 8 89 (br s, 1H), 10 51 (br s, 1H)

Ejemplo 76

[(4-metoxi-bencil)-[4-but-2-iniloxi-bencensulfonil]-amino]-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 1 85 (s, 3H), 3 59 (s, 2H), 3 74 (s, 3H), 4 29 (s, 2H), 6 88 (d, 2H, J=8 56Hz), 7 11-7 20 (m, 4H), 7 82 (d, 2H, J=9 04Hz), 8 87 (br s, 1H), 10 48 (br s, 1H)

Ejemplo 77

A una solución de 0 697 gramos (0 719 milimoles) del etil-éster del ácido [4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(2,2-dimetil-propil)-amino-acético, y 0 248 gramos (3 57 milimoles) de sal de clorhidrato de hidroxilamina en 6 mililitros de MeOH, se le agrega NaOMe recién preparado a partir de 0 25 gramos (6 247 milimoles) de NaH en MeOH a 0°C Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua helada, y se extrae con AcOEt Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt n-hexano ≈ 3 1), para dar 2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(2,2-dimetil-propil)-amino-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 0 98 (s, 9H), 2 20-2 35 (m, 2H), 2 95 (s, 2H), 3 69 (s, 2H), 3 75 (t, 2H, J=6 12 Hz), 4 20 (t, 2H, J=5 76Hz), 7 03 (d, 2H, J=8 92Hz), 7 06 (br s, 1H), 7 76 (d, 2H, J=8 92Hz), 9 54 (br s, 1H)

Etapas 77 1

A una solución de 3 5 gramos (13 milimoles) de cloruro de 4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonilo en 100 mililitros de CH₂Cl₂, se le agregan por goteo una solución de 1 62 gramos (18 56 milimoles) de neopentilamina en 15 mililitros de CH₂Cl₂ y 2 59 mililitros (18 56 milimoles) de trietilamina a 0-5°C Después de agitar durante 2 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de

30/-
30/-

reacción se neutraliza con HCl acuoso 1N, y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida para dar 4-(3-cloropropoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-bencensulfonamida. RMN (CDCl_3) 0.879 (s, 9H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.66 (d, 2H, $J=6.88\text{Hz}$), 3.76 (t, 2H, $J=6.28\text{Hz}$), 4.20 (t, 2H, $J=5.84\text{Hz}$), 4.35-4.465 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$), 7.77 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$).

Etapas 77.2

A una suspensión de 0.197 gramos (4.93 milimoles) de NaH en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega una solución de 1 gramo (3.13 milimoles) de 4-(3-cloropropoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-bencensulfonamida en 10 mililitros de tetrahidrofurano en porciones a 0°C , y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la solución se le agregan 0.55 mililitros (4.93 milimoles) de acetato de bromoetilo, y la mezcla de reacción se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente, se neutraliza con HCl acuoso 1N, y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt n-hexano = 1/6), para dar el etiléster del ácido [4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonil]-(2,2-dimetil-propil)-amino-acético, RMN (CDCl_3) 0.96 (s, 9H), 1.20 (t, 3H,

J=7 0Hz), 2 20- 2 30 (m, 2H), 3 08 (s, 2H), 3 75 (t, 2H, J=6 24Hz), 4 02 (s, 2H), 4 08 (q, 2H, J=7 0Hz), 4 17 (t, 2H, J=5 82Hz), 6 96 (d, 2H, J=8 92Hz), 7 76 (d, 2H, J=8 92Hz)

Ejemplo 78 Intermediarios Adicionales

Los compuestos descritos en la presente se utilizan como intermediarios en diferentes etapas de la preparación de los compuestos de la fórmula I

78 1 Compuestos de la fórmula VII

Los compuestos enlazados con polímero (R)-2-amino-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-amino-N-hidroxi-propionamida, y (R)-2-amino-N-hidroxi-4-metil-valeramida, se sintetizan a partir de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-valina, N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-alanina, y N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-leucina y resina de amino-oxi-2-clorotritil-poliestireno, en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 1, Etapa 1 1

78 2 Compuestos de la fórmula II

Los compuestos enlazados con polímero (R)-2-[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluorobutoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, (R)-2-(4-but-3-en-1-ilo-xi-bencensulfonilamino)-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, (R)-2-

[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencensulfonilamino)-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-propionamida,, (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencensulfonilamino)-N-hidroxi-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloro-propil)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida, y (R)-2-(4-but-3-en-1-iloxi-bencensulfonilamino)-N-hidroxi-4-metil-valeramida, se preparan en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 1, Etapa 1 2

Los compuestos enlazados con polímero 2-[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida, 2-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida y 2-[4-(but-3-en-1-iloxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-acetamida, se preparan en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 58, etapa 58 2

78 3 Compuestos de la fórmula VIII78 3 1 cloruro de 4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonilo

A una solución de 52 75 gramos (0 265 moles) de (3-cloropropoxi)-benceno en 100 mililitros de CH_2Cl_2 , se le agrega por goteo una solución de 19 4 mililitros (0 292 moles) del ácido clorosulfónico en 100 mililitros de CH_2Cl_2 a 0-5°C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas. A la mezcla se le agregan por goteo 29 6 mililitros (0 345 moles) de cloruro de oxazolidino, y 4 mililitros (0 052 moles) de dimetilformamida a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua helada, se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida para dar 58 5 gramos del cloruro de 4-(3-cloropropoxi)bencensulfonilo, RMN (CDCl_3) 2 26-2 36 (m, 2H), 3 76 (t, 2H, $J=6 04\text{Hz}$), 4 24 (t, 2H, $J=6 04\text{Hz}$), 7 06 (d, 2H, $J=9 08\text{Hz}$), 7 98 (d, 2H, $J=9 08\text{Hz}$)

Etapas 78 3 1 1 (3-cloro-propoxi)-benceno

A una suspensión de 44 gramos (0 318 moles) de K_2CO_3 en 300 mililitros de acetona, se le agregan sucesivamente 15 gramos (0 159 moles) de fenol, y 18 9 mililitros (0 191 moles) de 1-bromo-3-cloropropano a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se pone a reflujo durante 6 horas, y se con-

centra bajo presión reducida La mezcla cruda se diluye con NaOH acuoso 1N frío, y se extrae con AcOEt Los extractos combinados se lavan con H₂O, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida para dar 26 25 gramos de (3-cloropropoxi)-benceno (rendimiento del 83 por ciento), RMN (CDCl₃) 2 20-2 27 (m, 2H), 3 75 (t, 2H, J=6 04Hz), 4 11 (t, 2H, J=6 04Hz), 6 9-6 97 (m, 3H), 7 25-7 31 (m, 2H)

78 3 2 cloruro de 4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilo

Una mezcla agitada de la sal sódica del dihidrato del ácido 4-hidroxibencensulfónico (3 49 gramos, 15 milimoles) en etanol (15 mililitros) se trata sucesivamente a temperatura ambiente con NaOH 2N (7 5 mililitros, 15 milimoles), y 1-bromo-3-fluoro-propano (1 37 mililitros, 15 milimoles), y se pone a reflujo durante 15 horas El residuo cristalino obtenido después de remover el solvente se tritura con etano/H₂O (2 1), y se enfría 0°C El producto se filtra, se lava con etanol frío/H₂O (2 1), y se seca al vacío para dar la sal sódica del ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfónico Una mezcla de esta sal (2 89 gramos, 11 3 milimoles) y diclorometano (5 mililitros) se trata a temperatura ambiente con SOCl₂ (5 mililitros, 68 9 milimoles), y dimetilformamida (0 2 mililitros) Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, el residuo se trata con agua helada, y la fase acuosa se extrae dos veces con dietiléter Las capas orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄,

se evaporan, y el residuo se seca al vacío, para dar el compuesto del título, RMN (CDCl₃) δ 7.98 y 7.04 (AA'BB', 4H), 4.77 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.08-2.25 (m, 2H)

78.3.3 cloruro de 4-(3-fluoro-butoxi)-bencensulfonilo

El compuesto del título se prepara por analogía con la síntesis del cloruro de 4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonilo descrito en el Ejemplo 78.3.2, RMN (CDCl₃) δ 7.96 y 7.02 (AA'BB', 4H), 4.64 (t, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 1.73-2.06 (m, 4H)

78.3.4 cloruro de 4-(but-3-eniloxi)-bencensulfonilo

Una mezcla agitada de la sal sódica del dihidrato del ácido 4-hidroxibencensulfónico (4.65 gramos, 20 milimoles) en etanol (20 mililitros), se trata sucesivamente a temperatura ambiente con NaOH 2N (10 mililitros, 20 milimoles), y 4-bromo-1-buteno (2.03 mililitros, 20 milimoles), y se pone a reflujo durante 15 horas. El solvente se destila parcialmente, y el residuo se enfría a 0°C. El producto cristalino se filtra y se lava con H₂O fría. El filtrado se concentra al vacío hasta que aparece un precipitado. Después de la adición de H₂O, la suspensión se enfría a 0°C, y se filtra. El residuo se enjuaga con H₂O fría, se combina con el primer cultivo de cristales, y se seca al vacío para dar la sal sódica del ácido 4-(but-3-eniloxi)-bencensulfónico. Una mezcla de esta sal (2.67 gramos,

10.7 milimoles) y diclorometano (5 mililitros) se trata a temperatura ambiente con SOCl_2 (5 mililitros, 68.9 milimoles) y dimetilformamida (0.2 mililitros). Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, el residuo se trata con agua helada, y la fase acuosa se extrae dos veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 , se evaporan, y el residuo se seca al vacío para dar el compuesto del título. RMN (CDCl_3) δ 7.96 y 7.02 (AA'BB', 4H), 5.77-5.99 (m, 1H), 5.09-5.26 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.51-2.66 (m, 2H).

Ejemplo 79 Cápsulas secas

Se preparan 3000 cápsulas, cada una de las cuales contiene 0.25 gramos de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos anteriores como ingrediente activo, como sigue

Composición

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

Proceso de preparación El ingrediente activo se pasa a través de una malla manual No. 30. El ingrediente activo, la lactosa,

el Avicel PH 102, y la Polyplasdone XL se mezclan durante 15 minutos en una mezcladora. La mezcla se granula con suficiente agua (aproximadamente 500 mililitros), se seca en un horno a 35°C durante la noche, y se pasa a través de una malla No 20.

El estearato de magnesio se pasa a través de una malla No 20, se agrega a la mezcla de granulación, y la mezcla se bate durante 5 minutos en una mezcladora. La mezcla se encapsula en cápsulas de gelatina dura No 0, cada una conteniendo una cantidad de la mezcla equivalente a 25 miligramos del ingrediente activo.

Ejemplo 87 Actividad in vitro

Se determinan las actividades inhibitoras de los compuestos de la fórmula I sobre MT1-MMP, MMP1, MMP2, y MMP9 en las pruebas *in vitro* descritas en la presente solicitud, y se dan en la Tabla I.

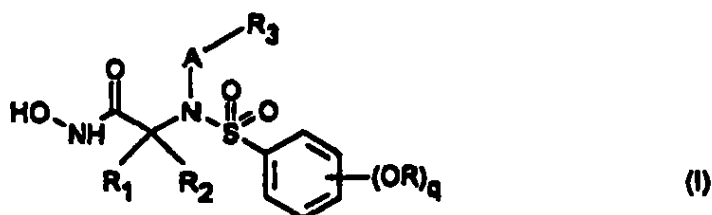
Tabla I

Ejemplo	MT1-MMP
	IC ₅₀ [μmol/litro]
13	0.0055
15	0.0037
30	0.0127
53	0.0092
75	0.0014

Lo que se reivindica es:

1 Un derivado de ácido α -aminohidroxámico de la fórmula

I



en donde

R_1 es hidrógeno, arilo sustituido o insustituido, alquilo inferior, arilalquilo inferior carbocíclico sustituido o insustituido, alquilo inferior heterocíclico sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior sustituido o insustituido, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

A es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o

sustituido por alquilo inferior,

q es de 1 a 5,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, alquénilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior, o arilo carbocíclico alquilo inferior sustituido o insustituido,

R₂ es hidrógeno ó alquilo inferior,

R₃ es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido,

arilo carbocíclico que está sustituido o insustituido,

arilo heterocíclico, que está sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

A es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es de 1 ó 2,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono que están mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior,

trifluorometoxilo, ciano, alqueno de 3 a 7 átomos de carbono o alquino de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitrógeno, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o anillo carbocíclico-alquilo inferior sustituido o insustituido,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, fenilo que está insustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitrógeno, amino, aminoalquilo inferior, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, o halógeno, piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, o alquilo inferior,

A es alqueno de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

q es 1 ó 2,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitrógeno, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano, alqueno de 3 a 7 átomos de car-

bono o alquínilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcóxilo inferior o halógeno, o alquilo inferior,

A es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono- o tri-sustituido por halógeno, alquénilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido, o alquínilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

R_1 es hidrógeno,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcóxilo inferior o haló-

geno,

A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

R es alqueno de 3 a 5 átomos de carbono insustituido, en donde el doble enlace se localiza terminalmente, o alquino de 3 a 5 átomos de carbono insustituido en donde el triple enlace se localiza terminalmente,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

R₁ es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

R₃ es fenilo monosustituido por alcoxilo inferior o halógeno,

A es metileno o etileno,

q es 1,

R es alquilo de 3 a 5 átomos de carbono no ramificado que está monosustituido terminalmente por halógeno,

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

7 Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de MMP2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor, junto con un vehículo farmacéutico

8 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéutico

9 Un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con MMP2, el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que lo necesiten, una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor selectivo de MMP2, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor selectivo de MMP2

10 Un método para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas asociadas con MMP2, el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos que lo necesiten, una cantidad antiperproliferativamente efectiva de un inhibidor selectivo de MMP2, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor selectivo de MMP2

11 Un método para el tratamiento de condiciones o enfermedades asociadas con MMPs el cual comprende administrar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que lo necesiten, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un deri-

vado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto

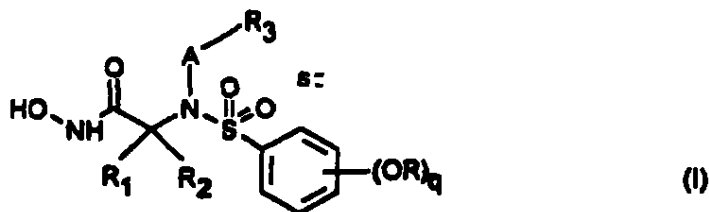
12 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para utilizarse en un método para el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal

13 Una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, la cual comprende una dosis antitumoralmente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéutico

14 El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse para quimioterapia de tumores

15 El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la quimioterapia de tumores

16 Un proceso para la preparación de un derivado de ácido α -aminohidroxámico de la fórmula I



en donde

R_1 es hidrógeno, arilo sustituido o insustituido, alquilo inferior, arilalquilo inferior carbocíclico sustituido o insustituido, alquilo inferior heterocíclico sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior sustituido o insustituido, hidroxialquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

A es alquileno de 1 a 3 átomos de carbono insustituido o sustituido por alquilo inferior,

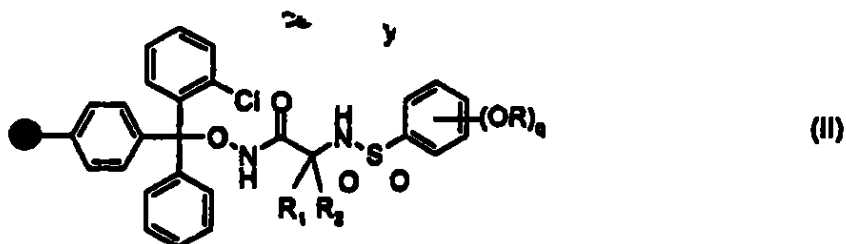
378
317

q es de 1 a 5,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, alquénilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano,

o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual comprende

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

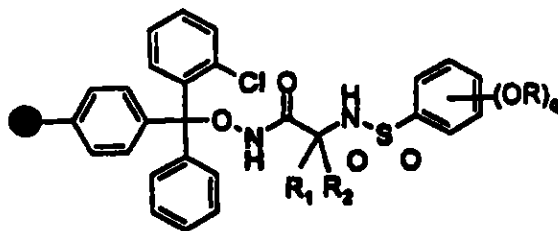


en donde R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, en un solvente adecuado, primero con tri-fenilfosfina, u alcohol de la estructura III,



en donde A y R₁ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y azodicarboxilato de dietilo, estando lo grupos funcionales libres presentes en este compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables, o, de acuerdo con el principio de la funcionalidad latente, estando en una forma que se pueda convertir en los grupos funcionales, y luego disociar el producto de la reacción a partir de la resina polimérica, y si es necesario, para la preparación de una sal, convertir un compuesto libre resultante de la fórmula I en una sal, o si es necesario para la preparación de un compuesto libre, convertir una sal resultante de un compuesto de la fórmula I en el compuesto libre

17 Un compuesto de la fórmula II

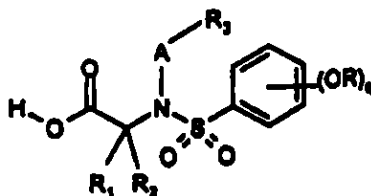


(II)

en donde R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

o una sal del mismo

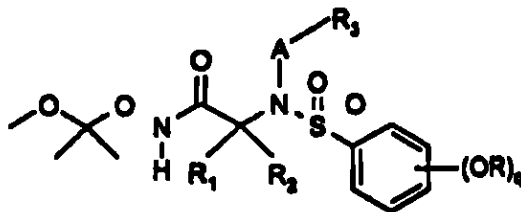
18 Un compuesto de la fórmula IV



en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

o una sal del mismo

19 Un compuesto de la fórmula V

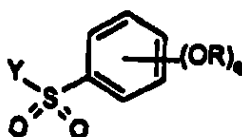


(M)

en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

o una sal del mismo

20 Un compuesto de la fórmula VIII

32A
320

(VIII)

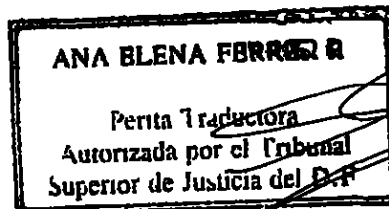
en donde R es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I o hidrógeno, q es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es halógeno, estando los grupos funcionales libre presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

o una sal del mismo

321

Yo, ANA ELENA FERRER RAMÍREZ, Perita Traductora Autorizada por el Tribunal Superior de Justicia del D F , y miembro de la Organizacion Mexicana de Traductores, A C , con domicilio en Av Claveria 224-205, Col Claveria, Mexico, D F 02080, Tels 5396 2669 y 5396 5201, certifico que el documento precedente es, a mi leal saber y entender, una traducción fiel y exacta del documento original en idioma ingles que tuve a la vista

Mexico, D F , 14 de agosto de 2000



Ana Elena Ferrer Ramirez

INFORME DE PROTOCOLO

325

Expediente 00-58781

Fecha 8 de Agosto del 2000

Se certifica que

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 202022



323

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogota D C

326

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

REFERENCIA	Radicación No	00-58781
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	1324
	Folios	001

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- El interesado debe informar la dirección del solicitante debido a que en el petitorio no aparece la misma (Art 27-b D 486/00)

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAYO 2001

202027/202022

Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail info@sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

~~3/35/2007~~