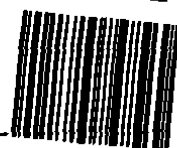


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 68781

D D I
E DE
ON

Radicación

00058781

Fecha (ACD)

2003-08-04 16 17 39

Trámite

602 PATENTES D

Dependencia

2020 DIVISION DE ASUNTOS ECONOMICOS

Folio 5 de 5

REGISTRO 411 PRESENTAC

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

NOVARTIS AG

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No 94-76, OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1 WERNER BREITENSTEIN, 2 KENJI HAYAKAWA, 3 GENJI IWASAKI,

4 TAKANORI KANAZAWA, 5 TATSUHIKO KASAOKA, 6 SHINICHI KOIZUMI,

7 SHINICHIRO MATSUNAGA, 8 MOTOWO NAKAJIMA, 9 JUNICHI SAKAKI

Identificación

Dirección

1 BASILEA, SUIZA, 2 HYOGO, JAPÓN, 3 IBARAKI, JAPÓN, 4 IBARAKI,

JAPÓN, 5 IBARAKI, JAPÓN, 6 IBARAKI, JAPÓN, 7 IBARAKI, JAPÓN,

Ciudad

8 HYOGO, JAPÓN, 9 KARAGAWA, JAPÓN

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

DERIVADOS DE ACIDO HIDROXAMICO SUSTITUIDOS POR ARILSULFONAMIDO, COMPUES-

TOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PROCEDIMIENTOS PARA SU APLICACIÓN Y

PREPARACIÓN

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI



NO



TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA



UNIONISTA



(33) País GRAN BRETAÑA

Fecha AGOSTO 9, 1999

(31) No Solicitud 99186843

Para publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses y partir de la fecha de la presente solicitud

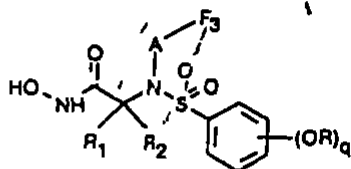
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 JS

2352/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proveer un derivado de ácido α aminohidroxámico de la fórmula I



en donde

R₁ es hidrógeno anillo sustituido o insustituido alquilo inferior anilalquilo 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 (tio sulfonil o sulfonil) alquilo inferior aminoalquilo inferior o mono- o di alquilo inferior aminoalquilo inferior

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior

R₃ es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido anillo carbocíclico sustituido o insustituido anillo heterocíclico sustituido o insustituido heterocíclico sustituido o insustituido o alquilo inferior

A es alqueno 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 cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O S y N o

alqueno de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo 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 cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O S y N o

y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables del mismo Igualmente se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos para su aplicación y preparación

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No 17 398

☒

Los poderes debidamente otorgados o mención de su protocolización ante la SIC No 17 398

☒

Recibo de la tasa respectiva No 38 961

☒

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

☐

Si se reivindica prioridad Andina

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista

Copia certificada de la primera solicitud

☐

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

Traducción simple

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propiedad según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

☐

Otros documentos

☐

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

FIRMA

NOMBRE

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

CC 39 779 452 Usaquén.

TP No 68.228

2352



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 38,961
FECHA JUNIO 21 DE 2000

***** CONSIGNACION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion CC258781 CC220200 Folios 167
Fecha (A/C) 2000-08-04 16 17 39
Tramite 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 4.1 PRESENTAC
Dependencia 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

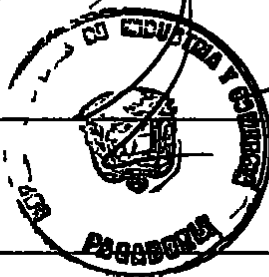
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL			
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110 6	1585050	3,040,000 00

***** CONCEPTO *****

CAJ	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	608,000 00
SON	SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS		

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°

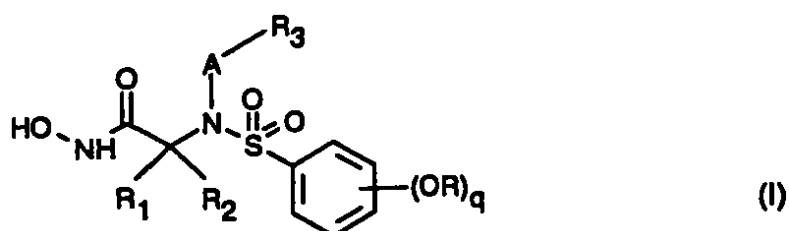


Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogota D C Colombia

DERIVADOS DE ACIDO HIDROXAMICO SUSTITUIDOS POR ARILSULFONAMIDO

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

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,

10 R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, heterociclilo 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 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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, o

20 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, nitro, aciloxilo inferior,

25

trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N,

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

10 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

15 En una modalidad preferida de la invención, R₁ ó R₂ representa hidrógeno En otra modalidad preferida de la invención, R₁ y R₂ representan ambos hidrógeno

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

20 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

25

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, de preferencia fenilo insustituido,

O fenilo mono-, di-, o tri-sustituido por 1, 2, ó 3 radicales seleccionados a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, 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 fenilo sustituido por radicales heterocíclicos como se definen más adelante, en particular pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o alquilo inferior que está sustituido por radicales heterocíclicos como se definen más adelante, especialmente imidazolilo, triazolilo, quinolinilo, o morfolinilo,

o 1- ó 2-naftilo

Se prefiere fenilo insustituido, o fenilo monosustituido por alcoxilo inferior, fenoxilo, fenilo, halógeno, o trifluoro-

metilo Se prefiere particularmente fenilo, o fenilo monosustituido por alcóxido 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, triaza, 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 tri-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 funcionales), 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 sulfamóilo, 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 carbamóilo, ureído, o guanidino, que pueden o no llevar 1 ó 2 radicales de hidrocarburo, y grupos ciano.

R_3 como arilo carbocíclico sustituido es de preferencia fenilo sustituido por halógeno, alcoxilo inferior, alquilo inferior, dialquilamino inferior, triazolilo, especialmente 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, ó 1,2,3-triazolilo, imidazolilo, por ejemplo 1-imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, pirrolilo, furilo, en particular 3-furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, y triazolilalquilo inferior.

En una modalidad altamente preferida de la invención, R_3 representa arilo carbocíclico sustituido, en cuya modalidad, arilo carbocíclico sustituido es fenilo que de preferencia está sustituido en la posición 4, de preferencia por triazolilo, en

particular 1,2,4-triazol-1-ilo

R₃ como arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirani^o, benzotiopirani^o,
5 lo, 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 Benzopirani^o, benzotiopirani^o representan de preferencia 3-benzopirani^o ó 3-benzotiopirani^o, respectivamente Tiazolilo representa de preferencia
15 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
20

R₃ heterocíclico representa radicales heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados, que comprenden entre 3 y 10 átomos de carbono, y 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N
25

De preferencia, R₃ heterocíclico se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, y tetrahidropirranilo. Puede estar sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes, como se definen para los radicales heterocíclicos anteriores. De preferencia, está insustituido o sustituido por alquilo inferior.

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 ciclohexilo 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, propanoiloilo, o butanoiloilo

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, alcanóilo inferior, fenilalcanóilo 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 cicloalcoxycarbonilo 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, alquilen inferior, o alquilen inferior interrumpido por O ó S

Acilamino representa de preferencia alcanoilamino inferior o alcoxycarbonilamino inferior

Alquilen 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-diethylpropileno, ó 1-metil-2-etilpropileno. Alquilen 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 carbono, y de preferencia está mono- o di-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior. De una manera más preferible, está monosustituido por halógeno, más preferiblemente por cloro o flúor, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de car-

bono, más preferiblemente ciclopropilo, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos, en particular un heteroátomo, seleccionado a partir del grupo que consiste en O, S, y N, por ejemplo furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, o piridinilo. 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, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilbutilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 3-furilmetilo, ó 2-(3-furil)etilo. 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, 6 3-fluoropropilo

4 R como un radical de alqueno de 3 a 7 átomos de carbono
5 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-acetoxy-2-butenilo, 2-
10 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
15 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, 6 2-propenilo, más preferiblemente 3-butenilo

R como un radical de alquino de 3 a 7 átomos de carbono
20 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,
25

3-butinilo, 5-cloro-2-pentinilo, 2-pentinilo, 5-fluoro-3-pentinilo, 5-cloro-3-pentinilo, 3-pentinilo, 4-hexinilo, 6 4-heptinilo, de preferencia representa 2-propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 6 3-pentinilo De preferencia, el triple enlace
5 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,
10 sales catiónicas, tales como sales de metal alcalino y alcalinotérreo, 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
15 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

20 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,
25 sina, 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 metabolismo 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 parenteral-

mente, 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} molar 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 de-
tiene mediante la adición de EDTA 10 mM y la Sustancia P7-11 se
cuantifica en cromatografía de líquidos de alto rendimiento RP-
8 La IC₅₀ para la inhibición de la actividad de estromelisina
5 y K₁ se calculan a partir de la reacción de control sin el in-
hibidor

El efecto de los compuestos de la invención in vivo se
puede determinar en conejos Normalmente, se dosifican oral-
mente 4 conejos con un compuesto hasta 4 horas antes de inyec-
10 tarse intra-articularmente en ambas rodillas (N=8) con 40 uni-
dades de estromelisina humana recombinante disuelta en Tris 20
mM, CaCl₂ 10 mM, y NaCl 0.15 M a un pH de 7.5 Dos horas des-
pués, se sacrifican los conejos, se recolecta el lavado sino-
vial, y los fragmentos de sulfato de queratano (KS) y glicosa-
15 minoglicano 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 , Klinworth, G K , Caterson, B , Pachman,
L M , Glickman, P , Katz, R , Huff, J , Keuttner, K E , Arthr
20 Rheum 28, 1367-1376 (1985)) Los glicosaminoglicanos sulfata-
dos se miden digiriendo primero el lavado sinovial con hialuro-
nidasas 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
25 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 macrófaga (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 CaCl_2 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 IC_{50} 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 sulfóxido 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 20 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 10µM 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 (IC_{50}) de la actividad en la reacción 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

20

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 , Shina-

25

gawa, 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 ADNsA I, se preparan los cuerpos de inclusión a partir de las células cosechadas utilizando el re-

gulador 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 inmunomanchado. 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 con-

diciones, las proteínas recombinantes permanecen solubles, y se pliegan correctamente

MMP1 (Colagenasa 1)

5 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, 10 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)

15 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 20 siembran a 8×10^5 en platos de 10 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 25 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 microgramos/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 aminofenilmercúrico, 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 com-

pleta 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-
 5 CAGCCTAGCCAGTCGGATTGAT, 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 EcoRI/Xho 1 del vector pFAST BAC 1 (pBAC-MMP2) (Collier,
 10 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 bácmido de r-proMMP2. El ADN
 15 bácmido 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
 20 confirma mediante cimoografía 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
 25 celulares. La proMMP2 recombinante, se absorbe en gelatina. Se-

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 regulador 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.

10 MMP9

La MMP9 se prepara a partir del medio de cultivo de células de leucemia monocíticas humanas THP1 tratadas con TPA. Las células THP1 se mantienen en un cultivo de DMEM/F-12 con suero fetal de becerro al 10 por ciento, y se estimulan para producir pro-MMP9 con TPA (1 nM) en un medio exento de suero durante 48 horas. Todos los procedimientos de purificación se realizan a 4°C. Un litro del medio de cultivo se concentra hasta 100 mililitros mediante Centricon (Amicon), y se aplica a una columna (1 x 8 centímetros) de gelatina-Sepharose (Pharmacia) equilibrada con Tris-Cl 50 mM (pH = 8.0), NaCl 300 mM. La fracción que contiene pro-MMP9 se eluye con sulfóxido de dimetilo al 10 por ciento en Tris-Cl 50 mM (pH 8.0) NaCl 300 mM, luego se dializa contra Tris-Cl 50 mM (pH de 7.5), NaCl 150 mM. La fracción se concentra mediante Centricon, y se somete a cromatografía en columna de Sephadex G200 (2 x 20 centímetros) equili-

brada con Tris-Cl 50 mM (pH = 7.5) conteniendo NaCl 150 mM. La pro-MMP9 purificada se almacena a -80°C como un suministro, y se utiliza la cantidad necesaria de la proforma para la activación. La pro-MMP9 se activa con acetato de aminofenilmercurio 1 mM (APMA, ICN Pharmaceuticals) en Tris-Cl 50 mM (pH=7.5) conteniendo NaCl 150 mM, CaCl₂ 10 mM, y Brij-35 al 0.05 por ciento (regulador de ensayo de MMP) durante 18 horas a 37°C, y el APMA se remueve mediante una extensa diálisis con el regulador de ensayo de MMP. La MMP9 activada se almacena congelada a -80°C hasta usarse.

Ensayo de MMP9

Luego se utiliza la MMP-9 activada (82 kDa) para rastrear compuestos. Se utiliza un péptido fluorogénico, ácido 2-N-metilaminobenzoico (Nma)-Gly-Pro-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Gln-Lys-N^F-(2,4-dinitrofenil) (Dnp)-NH₂ (Peptide Institute, Osaka, Japón) como el único sustrato en todos los ensayos de MMP en este estudio a 25 µM. Se preparan soluciones de suministro del sustrato en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento, en una concentración de 1.0 mM. Los ensayos se realizan en Regulador de Ensayo de MMP. La mezcla de reacción se agrega por duplicado a las cavidades apropiadas de una placa de microflúor de 96 cavidades, y se incuba previamente a 37°C durante 30 minutos. La reacción se inicia mediante la adición de 0.5 nM de MMP9 activada. Se preparan soluciones de suministro de cada inhibidor

mediante disolución en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento
Se agregan inhibidores en la mezcla de ensayo a partir de la
solución diluida con sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento
preparada a partir de las soluciones de suministro Se agrega
5 un volumen igual de sulfóxido de dimetilo a los controles La
concentración final de sulfóxido de dimetilo de las soluciones
de inhibidor y sustrato es del 50 por ciento El incremento
de fluorescencia se monitorea a 460 nanómetros con excitación a
355 nanómetros Se selecciona un punto del tiempo sobre una
10 parte lineal de la curva para determinar la actividad Los re-
sultados de la inhibición se expresan como la concentración de
inhibidor que produce una inhibición del 50 por ciento (IC_{50})
de la actividad en la reacción de control

15 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 tumora-
les metastasizadas en el pulmón de ratones sin pelo con células
20 tumorales inyectadas intravenosamente, o utilizando células de
melanoma B16-F10 midiendo los nódulos tumorales del pulmón des-
pués de la inyección intravenosa de células tumorales en los
ratones BDF1

HT1080 transfectados con EGFP Se inyectaron ratones sin
25 pelo en la vena de la cola, con una suspensión de células tumo-

rales [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)

5 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

10 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

15 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

20 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

25

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 melanoma 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 tumores 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 enfermedad periodontal. También endometriosis, choque séptico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, y similares, se pueden tratar mediante los compuestos de la fórmula I

Las aplicaciones oculares de los compuestos de la invención incluye el tratamiento de inflamación ocular, ulceraciones corneas, 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 metaloproteína 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 metaloproteinasa de matriz en la placas ateroscleróticas de conejo, se puede determinar mediante cimoografía *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. Los aneurismas aórticos abdominales representan una condición degenerativa crónica asociada con un riesgo de ruptura de amenaza la vida. El desarrollo de aneurisma se puede suprimir mediante los compuestos de la fórmula I.

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 especialmente a compuestos de la fórmula I, en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo inferior,

arilo carbocíclico, monocíclico o bicíclico que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior,

arilo heterocíclico mono-, o bi-cíclico que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y los grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoilo, ureído, guanidino, y ciano,

arilo carbocíclico-alquilo inferior que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluoro-

metilo, o alquilendioxilo inferior en la fracción carbocíclica,
alquilo inferior heterocíclico sustituido o insustituido,
que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyen-
tes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que
5 consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterifi-
cados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo susti-
tuidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la
forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a ceta-
les o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y ter-
10 ciario, acilamino, diacilamino, y los grupos sulfo no modifica-
dos o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y
funcionalmente modificados, carbamofilo, ureído, guanidino, y
ciano, en la fracción heterocíclica,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono que está insusti-
15 tuido o sustituido por alquilo inferior,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior,
que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo infe-
rior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo in-
20 ferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-
aminoalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno ó alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está
insustituido o sustituido por alquilo inferior,

25 arilo carbocíclico que está insustituido o mono-, di-, o tri-

sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior,

arilo heterocíclico, que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos en insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupo formilo y ceto, los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoilo, ureído, guanidino, y ciano,

heterociclilo que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupos oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo

libres y funcionalmente modificados, carbamofilo, ureído, guanidino, y ciano,

o alquilo inferior,

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

q es de 1 a 5, y

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono que están mono-,
di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior,
trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de car-
10 bono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1
ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste
en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo
inferior, o

alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7
15 átomos de carbono, que en cada caso está insustituido o mono-,
di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior,
trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de car-
bono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1
ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste
20 en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo
inferior,

y sus derivados de profármaco farmacéuticamente acepta-
bles, y sales farmacéuticamente aceptables

Se prefiere un compuesto de la fórmula I en donde

25 R₁ es hidrógeno, arilo sustituido o insustituido, alquilo

inferior, arilo carbocíclico-alquilo inferior 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 alquilenos 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, 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, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

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

Además, se prefiere un compuesto de la fórmula I, en don-

de

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o

arilo carbocíclico-alquilo inferior que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxi-
5 lo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior en la fracción carbocíclica,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

10 R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior, arilo carbocíclico, que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, dialquilamino inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxitriazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazo-
15 lilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, y triazolilalquilo inferior, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior,
20 arilo heterocíclico, que está insustituido o sustituido por 1, 2, 6 más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, ete-
rificados y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, gru-
25 pos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupos

oxo, que están en la forma d grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoílo, ureído, guanidino, y ciano,

heterociclilo que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoílo, ureído, guanidino, y ciano, o

alquilo inferior,

A es alquilenos 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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1

ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior, o

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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

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

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

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₃ 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 1 ó 2, y

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

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren son aquellos en donde

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

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₃ 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,
15 nitro, amino, alquilamino inferior, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, o halógeno, piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, o alquilo inferior;

20 A es alquilenos 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,
25 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, o ciano,

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

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 que está insustituido o monosustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino inferior, carbamóilo, 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, o ciano, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido, o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido,

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

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,

5 R_3 es fenilo monosustituido por alcóxido inferior o halógeno, o alquilo inferior,

A es alquileo de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

10 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

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

R_1 es hidrógeno,

R_2 es hidrógeno,

20 R_3 es fenilo monosustituido por alcóxido 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-

25

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 alcóxilo 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

Son muy preferidos los compuestos de la fórmula I en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

fenilo que está insustituido o mono- o di-sustituido por alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidróxilo, nitró, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, carbamóilo, tri-

fluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, halógeno, triazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, 5 imidazolilalquilo inferior, triazolilalquilo inferior,

piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, que en cada caso están insustituídos o sustituidos por alquilo inferior o halógeno,

10 heterociclilo que está insustituído o sustituido por alquilo inferior, y que se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, y tetrahidropiranilo,

A es metileno o etileno,

15 q es 1,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituído por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 20 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituído o sustituido por alquilo inferior, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituído o mono-, di-, o tri-sustituído por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos 25

de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

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

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

10 R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo que está insustituido o mono- o di-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior, halógeno, triazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 15 piperidinilo, tetrazolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, triazolilalquilo inferior,

piridilo, que está insustituido o sustituido por halógeno, heterociclilo, que está insustituido y que se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, y tetrahidropiranilo,

A es metileno,

q es 1,

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

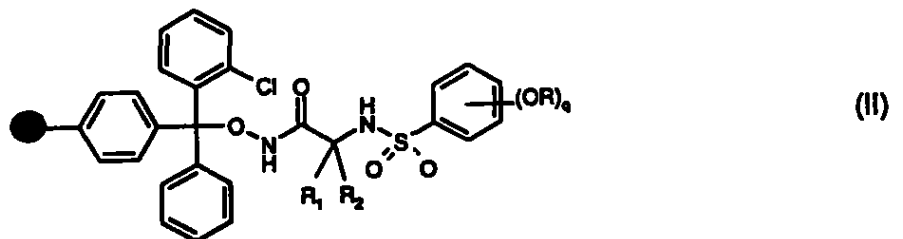
alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono insustituido, en donde el triple enlace se localiza terminalmente,

o alquilo de 3 a 5 átomos de carbono no ramificado, que está terminalmente monosustituido o trisustituido por halógeno, o terminalmente monosustituido por furilo o ciclopropilo, y a derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

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

15



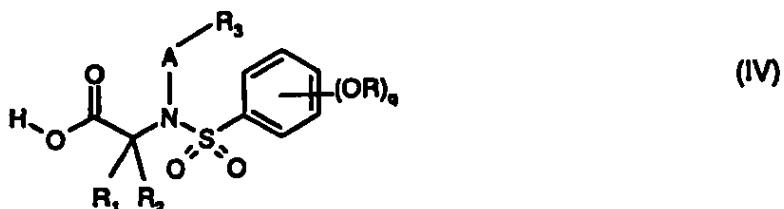
en donde R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores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

trahidrofurano, primero con trifenilfosfina, u alcohol de la estructura III,



en donde A y R₃ son como se definen anteriormente para los
 5 compuestos de la fórmula I, y azodicarboxilato de dietilo, es-
 tando 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
 10 grupos funcionales, y luego disociar el producto de la reacción
 a partir de la resina polimérica mediante una reacción adicio-
 nal con ácido trifluoroacético en un solvente adecuado, por
 ejemplo diclorometano, o

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



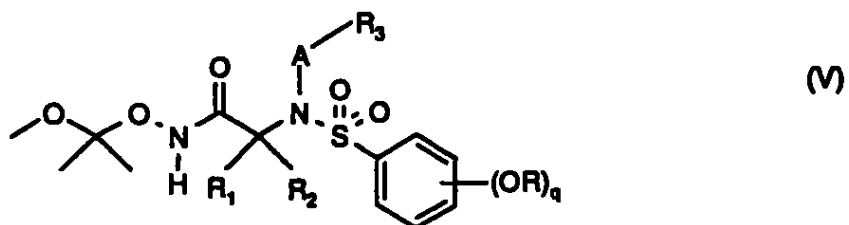
20

en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen ante-
 riormente para los compuestos de la fórmula I, estando los gru-
 pos funcionales libres presentes en el compuesto, si es neces-
 rio, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,
 25 en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano, primero con

cloruro de oxalilo en dimetilformamida, y luego con hidroxilamina en una mezcla de agua y tetrahidrofurano, o

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

5



10 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,

15 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

20 Los procesos b) y c) son los preferidos para los compuestos de la fórmula I en donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno, al

25

mismo tiempo

Los procesos anteriores se describen con mayor detalle en seguida

Las sustancias finales de la fórmula I pueden contener
5 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
10 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
15 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
20 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.
25 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 particular 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, haloalcanoílo 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, alcóxilo inferior, o nitro, por ejemplo benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-metoxibenzoílo, ó 4-nitrobenzoílo, o alcóxí-
5 carbonilo inferior que está ramificado en la posición 1 del radical de alquilo inferior, o adecuadamente sustituido en la posición 1 ó 2, en particular teralcóxicarbonilo inferior, por ejemplo terbutíloxicarbonilo, arílmtoxícarbonilo con 1 ó 2 radicales de arilo, que de preferencia son fenilo que está insus-
10 tituido o mono- o poli-sustituido, por ejemplo por alquilo inferior, en particular teralquilo inferior, tal como terbutilo, alcóxilo inferior, tal como metóxilo, hidróxilo, halógeno, por ejemplo cloro, y/o nitro, tal como bencíloxicarbonilo insustituido o sustituido, por ejemplo 4-nitro-bencíloxicarbonilo, o
15 difenílmtoxícarbonilo insustituido o sustituido, por ejemplo benzhidríloxicarbonilo, o di-(4-metoxifenil)-metoxícarbonilo, aroílmtoxícarbonilo, en donde el grupo aroílo de preferencia es benzoílo que está insustituido o sustituido, por ejemplo por halógeno, tal como bromo, por ejemplo fenacíloxicarbonilo, 2-
20 haloalcóxicarbonilo inferior, por ejemplo 2,2,2-tricloro-etoxícarbonilo, 2-bromoetoxícarbonilo, ó 2-yotoetoxícarbonilo, ó 2-(sililo trisustituido)-etoxícarbonilo, en donde los sustituyentes, independientemente unos de otros, cada uno son un radical de hidrocarburo alifático, aralifático, cicloalifático,
25 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,

5 en particular, 1-alcanoílo inferior-prop-1-en-2-ilo, por ejemplo 1-acetil-prop-1-en-2-ilo, ó 1-alcóxilo 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
10 terbutiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, que está insustituido o sustituido, por ejemplo como se define, por ejemplo 4-nitrobenciloxycarbonilo o difenilmetoxycarbonilo, ó 2-haloalcóxilo inferior-carbonilo, tal como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, y además tritilo o formilo

15 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
20 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
25 cantidad equivalente, tanto como el reactivo y como el solven-

te 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

5 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
10 separación de los grupos protectores se puede realizar antes, después, o simultáneamente con la disociación del producto a partir de la resina polimérica

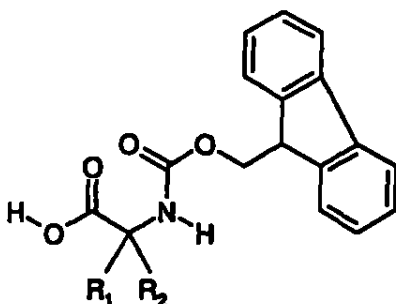
Un grupo amino protegido se libera de una manera conocida por sí misma, y, dependiendo de la naturaleza de los grupos
15 protectores, de diversas maneras, de preferencia por medio de solvólisis o reducción El 2-halo-alcoxycarbonilamino inferior (si es apropiado después de la conversión de un grupo 2-bromoalcoxycarbonilamino inferior en un grupo 2-yodoalcoxycarbonilamino inferior), el aroilmtoxycarbonilamino,
20 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 aroilmtoxycarbonilamino también se puede dividir mediante tratamiento con un
25

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 difenilmetoxicarbonilamino sustituido o insustituido, el teralcoxycarbonilamino inferior, o el sililetoxicarbonilamino 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

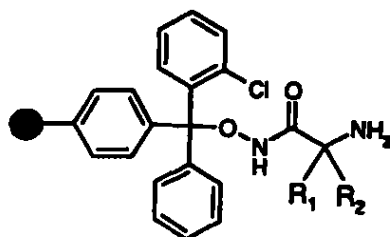
En la primera etapa, un compuesto de la fórmula VI



(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-benzotrizin-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-etildí-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



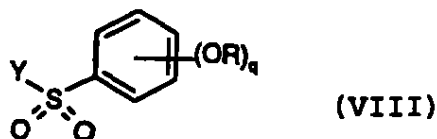
(VII)

en donde el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, y en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I

Si R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, 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 R_1 y R_2 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 temperatura 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 R_1 y R_2 son ambos hidrógeno

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

5



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-etildi-isopropilamina, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano

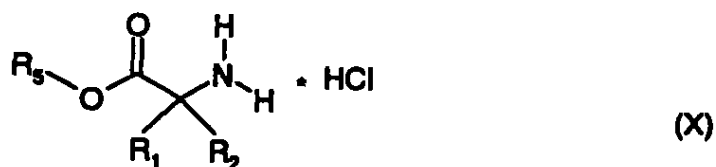
El material de partida de la fórmula V se obtiene como sigue

En la primera etapa, un compuesto de la fórmula IX



en donde R₃ como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, R₄ es hidrógeno o alquilo inferior, y D es alquilenos 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°C, de preferencia entre 0°C y +5°C, con un compues-

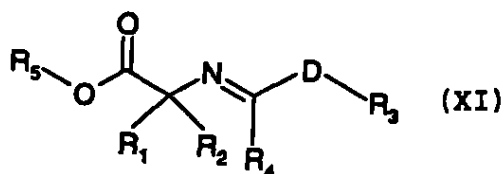
to de la fórmula X



5

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

10



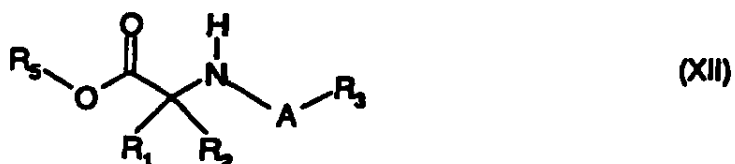
15

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, R_5 es metilo o etilo, y D es alquileno de 1 a 2 átomos de carbono

20

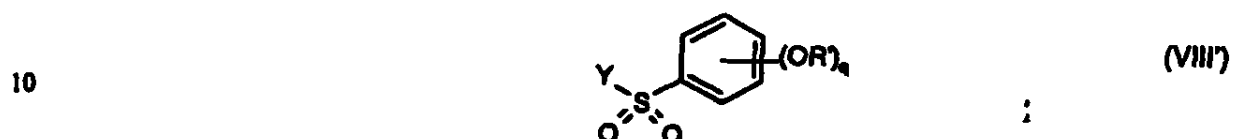
En la segunda etapa, el compuesto de la fórmula XI se hace reaccionar con borohidruro de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, a una temperatura entre -15°C y 5°C , de preferencia entre -10°C y 0°C , u otro agente donador de hidrógeno, para proporcionar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

25

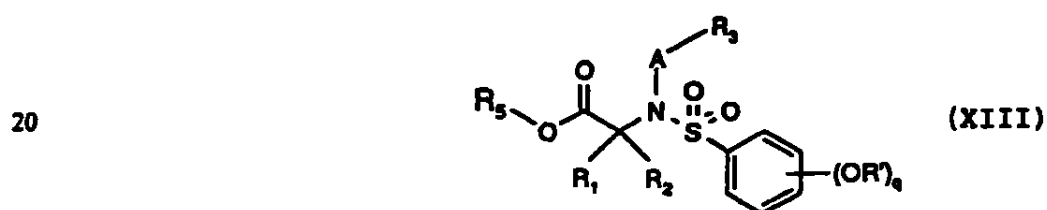


5 en donde A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y R₅ es metilo o etilo

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



10 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



20 en donde R' es hidrógeno y q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y R₅ es metilo o etilo Un compuesto de la fórmula VIII', en donde

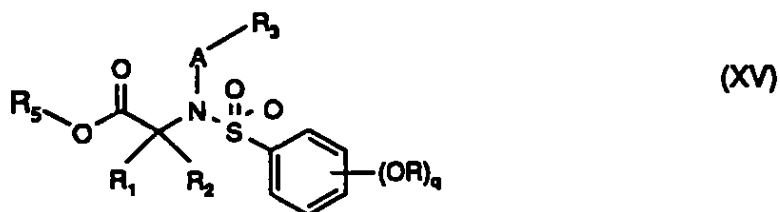
R' es hidrógeno, se puede preparar mediante la reacción de sal sódica del ácido hidroxibencensulfónico con cloruro de tionilo en dimetilformamida u otro solvente adecuado, a una temperatura de 60°C a 70°C, de preferencia de 65°C

5 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

15



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

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 solvientes, por ejemplo una mezcla de tetrahidrofurano, un alco-

25

hol, 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

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

20

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

25

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 tetrahydrofurano. 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 re-

ducida, 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
5 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

10 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
15 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,
20 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
25 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
5 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
10 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 extraccio-
15 nes, en particular después acidificación, o incremento de la basicidad, o del contenido de sal, secado sobre sales hidrosκό-
picas, 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
20 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
25 utilizar en la forma pura, por ejemplo, después del procesa-

miento, 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

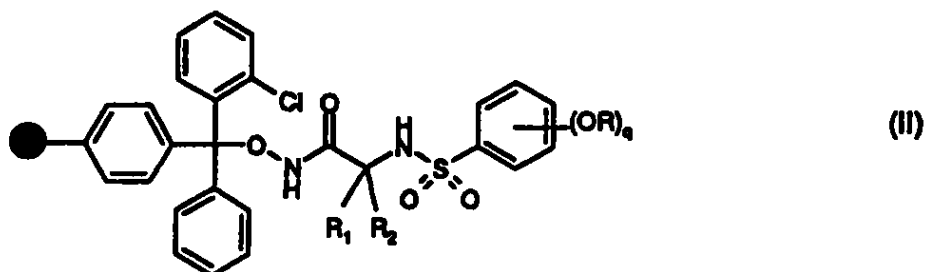
Los compuestos, incluyendo su sales, también se pueden obtener en la forma de hidratos, o sus cristales pueden incluir, por ejemplo, al solvente utilizado para la cristalización

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



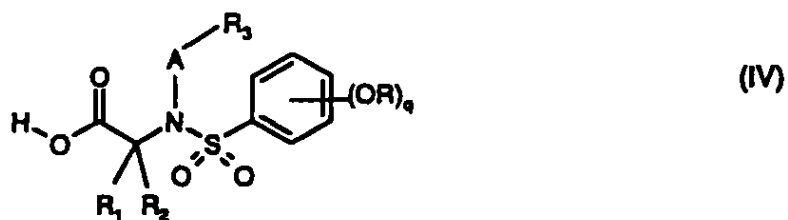
5

10

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

15

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



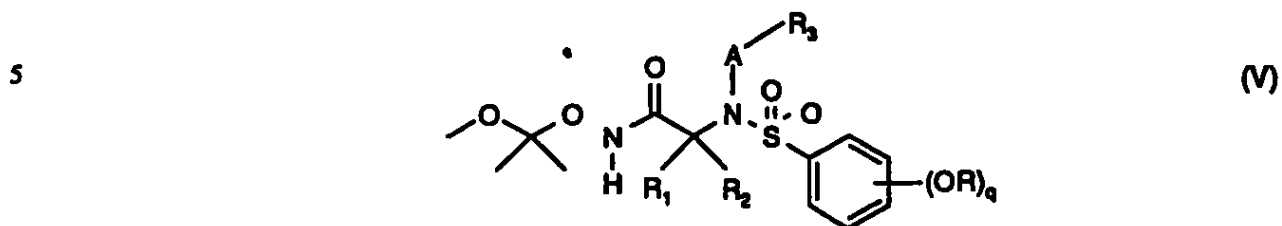
20

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

25

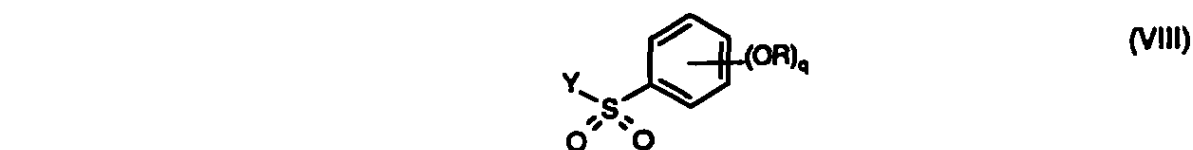
preparación de los compuestos de la fórmula I

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



10 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

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



25 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 compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácil-

mente 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 farmacéu-
ticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas de los mismos, en mamíferos, para inhibir las metaloproteinasas degradantes de matriz, por ejemplo estromelisin, 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 aquéllas 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 farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente acepta-

ble 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 particular 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 polivinilpirrolidona, y se desea, desintegrantes, por ejemplo almi-

dones, ágar, ácido alginico, 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, 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 sin limitar su alcance. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evapora-

ciones 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

10

Abreviaturas

	AcOEt	etiléster de ácido acético
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMF	dimetilformamida
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ES	electrorociado
	h	hora(s)
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
20	Me	metilo
	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	t a	temperatura ambiente
25	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

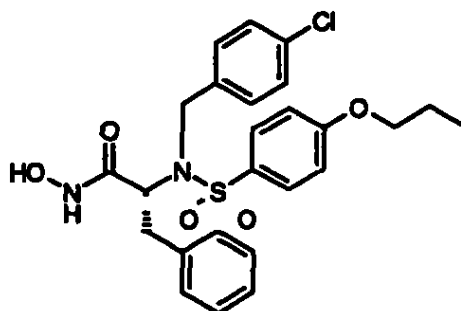
5

Abreviaturas para los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear

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

Ejemplo de Referencia 1:

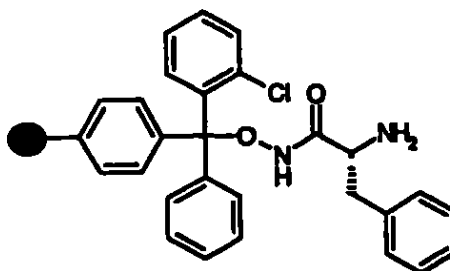
20



La resina de la etapa 1 2 (90 miligramos, aproximadamente
25 0 06 milimoles), se le agregan sucesivamente, bajo una atmósfe-

ra 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

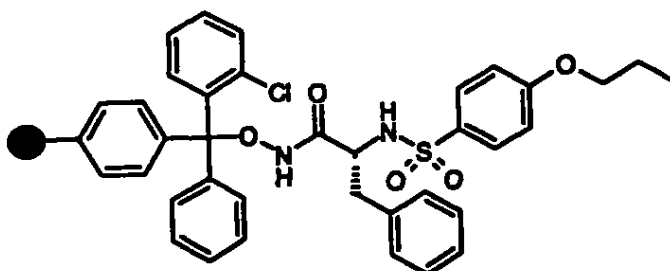


A una solución de N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-D-fenilalanina (2 09 gramos, 5 4 milimoles) en diclorometano seco/DMA 1 1 (20 mililitros), se le agregan TPTU (1 76 gramos, 5 94 milimoles) y N-etildi-isopropilamina (1 02 mililitros, 5 94 milimoles) Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se agrega 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-etildi-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 lava 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

Etapas 1 2 (R)-N-hidroxi-3-fenil-2-(4-propoxi-bencensul-
5 fonilamino)-propionamida enlazada con polímero

10



20

25

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 tetrahydrofurano (3 veces), y con diclorometano (4 veces). La resina se seca bajo presión reducida para proporcionar la (R)-N-hidroxi-3-fenil-2-(4-propoxi-bencen-

sulfonilamino)-propionamida enlazada con polímero

Ejemplo 2 a 57

De una manera análoga al Ejemplo 1, se obtienen los si-
5 guientes ácidos hidroxámicos de los Ejemplos 2 a 57

Ejemplo	Compuesto	MS (ES+) (M+H) ⁺
2	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensul- fonil]-(4-fluorobencil)-amino}-N- hidroxí-3-metil-butiramida	473
3	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensul- fonil]-(3-metoxibencil)-amino}-N- hidroxí-3-metil-butiramida	485
4	(R)-2-{[4-(3-cloropropoxi)-bencensul- fonil]-(4-metoxibencil)-amino}-N- hidroxí-3-metil-butiramida	485
5	(R)-2-{(4-clorobencil)-[4-(3-fluoro- propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N- hidroxí-3-metil-butiramida	473
6	(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro- propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N- hidroxí-3-metil-butiramida	457
7	(R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencen-	469

	sulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-3-metil-butiramida	
8	(R) - 2 - { (4-clorobencil) - [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-3-metil-butiramida	487
9	(R) - 2 - { (4-fluoro-bencil) - [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-3-metil-butiramida	471
10	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-3-metil-butiramida	483
11	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-cloro-bencil) - amino] - N-hidroxi-3-metil-butiramida	467
12	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-fluoro-bencil) - amino] - N-hidroxi-3-metil-butiramida	451
13	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (3-metoxi-bencil) - amino] - N-hidroxi-3-metil-butiramida	463
14	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-metoxi-bencil) - amino] - N-hidroxi-3-metil-butiramida	463
15	(R) - 2 - { [4 - (3-cloropropoxi) - bencensul-	457

	fonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-propionamida	
16	(R) - 2 - { [4 - (3-cloropropoxi) - bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-propionamida	457
17	(R) - 2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (3-fluoropropoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-propionamida	445
18	(R) - 2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (3-fluoropropoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-propionamida	429
19	(R) - 2 - { [4 - (3-fluoropropoxi) - bencensulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-propionamida	441
20	(R) - 2 - { (4-fluoro-bencil) - [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil] - amino} - N-hidroxi-propionamida	443
21	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil - (3-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-propionamida	455
22	(R) - 2 - { [4 - (4-fluorobutoxi) - bencensulfonil - (4-metoxi-bencil) - amino} - N-hidroxi-propionamida	455
23	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-	439

	nil) - (4-cloro-bencil) - amino] - N-hidroxi-propionamida	
24	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (3-metoxi-bencil) - amino] - N-hidroxi-propionamida	435
25	(R) - 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-metoxi-bencil) - amino] - N-hidroxi-propionamida	435
26	(R) - 2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (3-cloro-propoxi) - bencensulfonil] - amino } - N-hidroxi-3-fenil-propionamida	537
27	(R) - 2 - { [4 - (3-cloro-propoxi) - bencensulfonil] - (4-fluoro-bencil) - amino } - N-hidroxi-3-fenil-propionamida	521
28	(R) - 2 - { [4 - (3-cloro-propoxi) - bencensulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino } - N-hidroxi-3-fenil-propionamida	533
29	(R) - 2 - { [4 - (3-cloro-propoxi) - bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino } - N-hidroxi-3-fenil-propionamida	533
30	(R) - 2 - { (4-cloro-bencil) - [4 - (3-fluoro-propoxi) - bencensulfonil] - amino } - N-hidroxi-3-fenil-propionamida	521
31	(R) - 2 - { (4-fluoro-bencil) - [4 - (3-fluoro-	505

	propoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	
32	(R) -2- { [4- (3-fluoro-propoxi) -bencen- sulfonil] - (3-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	517
33	(R) -2- { [4- (3-fluoro-propoxi) -bencen- sulfonil] - (4-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	517
34	(R) -2- { (4-cloro-bencil) - [4- (4-fluoro- butoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	535
35	(R) -2- { (4-fluoro-bencil) - [4- (4-fluoro- butoxi) -bencensulfonil] -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	519
36	(R) -2- { [4- (4-fluoro-butoxi) -bencen- sulfonil] - (3-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	531
37	(R) -2- { [4- (4-fluoro-butoxi) -bencen- sulfonil] - (4-metoxi-bencil) -amino} -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	531
38	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil) - (4-cloro-bencil) -amino] -N- hidroxi-3-fenil-propionamida	515
39	(R) -2- [(4-but-3-eniloxi-bencensulfo-	499

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

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

55	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-N- hidroxí-4-metil-valeramida	465
56	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N- hidroxí-4-metil-valeramida	477
57	(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfo- nil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N- hidroxí-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 di-
 5 clorometano seco (0 8 mililitros), trifenilfosfina (150 mili-
 gramos, 0 57 milimoles), y alcohol 3-metoxibencílico (0 07 mi-
 lilitros, 0 56 milimoles). Finalmente, se agrega azodicarboxi-
 lato de dietilo limpio (0 088 mililitros, 0 56 milimoles) a
 temperatura ambiente Después de agitar durante 15 horas a
 10 temperatura ambiente, la pasta se filtra, y la resina se enjua-
 ga con diclorometano (3 veces), alternando con 2-propanol y di-
 clorometano (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 (volu-

men/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)-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 gramos, 10 2 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (1 26 gramos, aproximadamente 8 23 milimoles), 1,3-di-isopropilcarbodi-imida (1 4

(1.4 mililitros, 8.98 milimoles), y N-etildisopropilamina (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.

5 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
10 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.

15 Etapas 58.2 2-[4-(4-fluorobutoxi)-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)
20 en diclorometano seco (4 mililitros), y N-etildisopropilamina (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),
25 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

5 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)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida	427

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 (Aldrich) 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)

15

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 se lava con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentra bajo presión reducida, y luego la mezcla cruda se diluye con AcOEt . La solución

25

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 H₂O) para dar 91.3 gramos del metiléster del ácido [(4-metoxi-benciliden)-amino]-acético como cristales amarillo claro, RMN (C₆D₆) 3.18 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.69 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.70 (d, 2H, J=8.56Hz), 7.79 (s, 1H)

Etapas 68.2

A una solución de 91.3 gramos (0.441 moles) de metiléster del ácido [(4-metoxi-benciliden)-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 NH₄Cl saturado. Después de la adición de agua helada, la mezcla se concentra hasta ¼ del volumen total, y se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida para dar el metiléster del ácido (4-metoxi-bencilamino)-acético, RMN (CDCl₃) 1.87 (br s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.86 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.56Hz)

Etapas 68.3

A una solución de 30.97 gramos (0.148 moles) del metilés-

ter 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)

15

Etapas 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

25

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 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 $65^\circ C$ 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 $0^\circ C$. 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 reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente $AcOEt/CH_2Cl_2=50/1 \sim 5/1$)

para dar el metiléster del ácido [(4-hidroxibencensulfonil)-(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-hidroxibencensulfonil)-(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)-bencensulfonil]-(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 tetrahidrofufu-
 5 rano, 15 mililitros de MeOH, y 7 mililitros de H₂O, se le agre-
 gan 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 ex-
 10 tractos 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,
 15 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-
 20 hidroxifthalimida 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 NaHCO₃ saturado,
 25 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se extrae con

EtOAc, y la capa orgánica se lava con H₂O y salmuera, se seca sobre MgSO₄, 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 (CDCl₃) 1.57 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 5 7.75 (dd, 2H, J=5.56Hz, J=3.0Hz), 7.83 (dd 2H, J=5.56Hz, J=3.0 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 CH₂Cl₂ 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°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 MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida para dar O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina, RMN (CDCl₃) 1.36 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H) 10 15 20

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 25

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 5 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-{[4-10 (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), 15 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.

20 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, 25 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)-bencensul-
 fonil]-amino}-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 2 01-2 15 (m,
 5 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)

10 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),
 15 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

20 [(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,
 25 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),
5 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)

10 **Ejemplo 75**

[(4-metoxi-bencil)-[4-prop-2-iniloxi-bencensulfonil]-ami-
no]-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
15 s, 1H), 10 51 (br s, 1H)

Ejemplo 76.

[(4-metoxi-bencil)-[4-but-2-iniloxi-bencensulfonil]-ami-
no]-N-hidroxi-acetamida, RMN (CDCl₃) 1 85 (s, 3H), 3 59 (s,
20 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.

25 A una solución de 0 697 gramos (0 719 milimoles) del etí-

léster 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
5 (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),
10 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),
15 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,
20 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 reacción se neutraliza con HCl acuoso 1N, y se extrae con
25 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, $J=6$ 88Hz), 3 76 (t, 2H, $J=6$ 28Hz), 4 20 (t, 2H, $J=5$ 84Hz),
 5 4 35-4 465 (m, 1H), 6 98 (d, 2H, $J=8$ 88hz), 7 77 (d, 2H, $J=8$ 88Hz)

Etapas 77 2

A un suspensión de 0 197 gramos (4 93 milimoles) de NaH en
 10 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
 15 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 re-
 20 siduo 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,
 25

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-iloxi)-bencensulfonilamino)-N-hidroxi-3-fenil-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloropropoxi)-bencensulfonilamino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida, (R)-2-[4-(3-fluoropropoxi)-bencensulfonilamino]-N-

hidroxí-3-metil-butíramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-3-metil-butíramida, (R)-2-(4-but-3-en-1-íloxí-bencensulfonilamino)-N-hidroxí-3-metil-butíramida, (R)-2-[4-(3-cloro-propoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-propionamida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-propionamida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-propionamida,, (R)-2-(4-but-3-en-1-íloxí-bencensulfonilamino)-N-hidroxí-propionamida, (R)-2-[4-(3-cloro-propil)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(3-fluoro-propoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-4-metil-valeramida, (R)-2-[4-(4-fluoro-butoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-4-metil-valeramida, y (R)-2-(4-but-3-en-1-íloxí-bencensulfonilamino)-N-hidroxí-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-propoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-acetamida, 2-[4-(3-fluoro-propoxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-acetamida y 2-[4-(but-3-en-1-íloxí)-bencensulfonilamino]-N-hidroxí-acetamida, se preparan en analogía con la preparación descrita en el Ejemplo 58, etapa 58 2

78 3 Compuestos de la fórmula VIII

78 3 1 cloruro de 4-(3-cloropropoxí)-bencensulfonilo

25 A una solución de 52 75 gramos (0 265 moles) de (3-cloro-

propoxi)-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, $J=9.08\text{Hz}$)

15

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 concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se diluye con NaOH acuoso 1N frío, y se extrae con AcOEt . Los extractos combinados se lavan con H_2O , se secan sobre MgSO_4 , y se concentran bajo presión reducida para dar 26.25 gramos de (3-cloro-

25

propoxi)-benceno (rendimiento del 83 por ciento), RMN (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)

5 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/ H_2O (2 1), y se enfría 0°C . El producto se filtra, se lava con etanol frío/ H_2O (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 SOCl_2 (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 Na_2SO_4 , se evaporan, y el residuo se seca al vacío, para dar el compuesto del título, RMN (CDCl_3) 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 SOCl₂ (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

A una solución de 4.2 gramos (7.93 milimoles) de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 79.6) en 100 mililitros de AcOEt, se le agregan 28 mililitros de clorhidrato acuoso 5N a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, los precipitados se filtran y se secan al vacío para dar la sal del clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida como un polvo incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.45-2.55 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, $J = 6.56$ Hz), 4.41 (s, 2H), 5.09-5.22 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.10 (d, 2H, $J = 9.04$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 7.75-7.85 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.55 (brs, 1H).

Etapa 79.1 Sal sódica del ácido 4-but-3-eniloxi-bencensulfónico

A una suspensión de 25 gramos (108 milimoles) del hidrato de la sal sódica del ácido p-fenolsulfónico en 100 mililitros

de etanol, se le agregan sucesivamente 54 mililitros de hidróxido de sodio acuoso 2N (160 milimoles), y 11 mililitros (108 milimoles) de 4-bromo-1-butenol a temperatura ambiente. Después de poner a reflujo durante 15 horas a 90°C, la mezcla se enfría a 0°C para proporcionar precipitados que se filtran, se lavan dos veces con agua fría, y se secan a vacío para la sal sódica del ácido 4-but-3-eniloxi-bencensulfónico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2 30-2 40 (m, 2H), 3 89 (t, 2H, J = 6 6Hz), 4 92 - 5 07 (m, 2H), 5 70 - 5 80 (m, 1H), 6 72 (d, J= 11 4 Hz, 2H), 7 96 (d, J= 11 4Hz, 2H).

Etapas 79 2 Cloruro de 4-but-3-eniloxi-bencensulfonilo

A una suspensión de 13 gramos (62 milimoles) de la sal sódica del ácido 4-but-3-eniloxi-bencensulfónico en 25 mililitros de CH₂Cl₂, se le agregan sucesivamente 24 1 mililitros (333 milimoles) de cloruro de tionilo, y 0 9 mililitros de dimetilformamida a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada, se extrae con éter, se seca sobre MgSO₄, y se concentra bajo presión reducida para dar el cloruro de 4-but-3-eniloxi-bencensulfonilo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 2 55-2 65 (m, 2H), 4 14 (t, 2H, J = 6 6Hz), 5 10 - 5 25 (m, 2H), 5 72- 5 95 (m 1H), 7 04 (d, 2H, J = 9 04 Hz), 7 96 (d, 2H, J = 9 04 Hz).

Etapas 79 3 4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído

A una solución de 6.44 mililitros (60 milimoles) de p-fluorobenzaldehído en 40 mililitros de piridina, se le agregan sucesivamente 4.14 gramos (60 milimoles) de 1,2,4-triazol, 0.286 gramos (2 milimoles) de óxido de cobre (I), y 9.12 gramos (66 milimoles) de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas a 125°C, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con CHCl₃ y se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación sobre gel de sílice (eluyente n-hexano AcOEt = 4:1 ~ AcOEt solamente ~ AcOEt MeOH = 20:1), para dar el 4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído como un producto mayor, y el 4-[1,3,4]triazol-1-il-benzaldehído como un producto menor. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 8.59 (s, 1H), 10.10 (s, 1H) (producto menor), 7.91 (d, 2H, J = 7.07 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 7.07 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.07 (s, 1H) (producto mayor).

Etapas 79-4 Etiléster del ácido (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamino)-acético

A una solución de 3.5 gramos (20 milimoles) de 4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído, y 4.19 gramos (30 milimoles) de clorhidrato de etiléster de glicina en 100 mililitros de CH₂Cl₂, se le agregan sucesivamente 4.18 mililitros (30 milimoles) de trietilamina y un exceso de MgSO₄ (14 gramos) a tempe-

ratura ambiente Después de agitarse durante 18 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, y se concentra bajo presión reducida El residuo se diluye con AcOEt y se filtra nuevamente El filtrado se concentra
 5 bajo presión reducida para dar la imina cruda A una solución de la imina cruda en 12 mililitros de MeOH, se le agregan 0 756 miligramos (20 milimoles) de NaBH₄ a -10°C Después de agitarse durante 1 hora, la reacción se apaga con NH₄Cl saturado, y la mezcla de reacción se extrae con AcOEt Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente n-hexano AcOEt = 1 10), para dar el compuesto del título ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1 29 (t, 3H, J = 7 04 Hz), 1 90 (brs, 1H),
 15 3 43 (s, 2H), 3 88 (s, 2H), 4 21 (q, 2H, J = 7 04 Hz), 7 49 (d, 2H, J = 8 56 Hz), 7 64 (d, 2H, J = 8 56 Hz), 8 10 (s, 1H), 8 55 (s, 1H)

Etapas 79 5 Etiléster del ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-acético
 20

A una solución de 2 gramos (7 683 milimoles) del etiléster del ácido 4-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamino)-acético en 15 mililitros de dioxano y 15 mililitros de H₂O, se le agregan sucesivamente 2 3 gramos (9 22 milimoles) de cloruro de 4-but-3-eniloxi-bencensulfonilo y 1 3 mililitros (9 22 milimoles) de
 25

triethylamina a 0-5°C Después de agitarse 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 para dar el compuesto del título ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1 17 (t, 3H, J = 7 04 Hz), 2 55-2 65 (m, 2H), 3 95 (s, 2H), 4 07 (t, 2H, J = 7 04 Hz), 4 09 (t, 2H, J = 6 56 Hz), 4 53 (s, 2H), 5 10-5 25 (m, 2H), 5 85-5 95 (m, 1H), 6 99 (d, 2H, J = 8 04Hz), 7 44 (d, 2H, J = 7 56 Hz), 7 64 (d, 2H, J = 8 04Hz), 7 82 (d, 2H, J = 7 56 Hz), 8 11 (s, 1H), 8 55 (s, 1H)

Etapas 79 6 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]-triazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida

A una solución de 3 61 gramos (7 67 milimoles) del etiléster de ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-acético en 38 mililitros de tetrahidrofurano y 38 mililitros de MeOH, se le agregan 0 966 gramos (23 milimoles) de monohidrato de hidróxido de litio, y 4 mililitros de H₂O, a 0-5°C Después de agitarse durante 3 5 horas, la mezcla de reacción se acidifica con clorhidrato acuoso 2N a 0-5°C, y se concentra bajo presión reducida para el ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-

acético como un polvo incoloro. A una solución de 3.76 gramos del ácido preparado anterior, y 1.87 gramos (13.81 milimoles) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en 35 mililitros de dimetilformamida, se le agregan sucesivamente 1.61 gramos (15.34 milimoles) de O-(1-metoxi-1-metil-etil)-hidroxilamina y 1.91 gramos (12.275 milimoles) de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)-carbodiimida a 0°C. Después de agitarse durante 3.5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en agua helada, y la mezcla se extrae con AcOEt. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente n-hexano AcOEt = 1:3 ~ 1:4) para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (s, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.52 Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H).

20 Ejemplo 80.

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxil-acetamida

A una solución de 0.39 gramos (0.74 milimoles) de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 80.4), se agregan

2 46 mililitros de clorhidrato acuoso 6N a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 15 minutos, la mezcla de reacción se neutraliza con NaHCO_3 saturado, 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 2-[4(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxí-acetamida como un polvo incoloro. A una solución de 0.17 gramos (0.37 milimoles) de la hidroxíacetamida preparada anterior en 3 mililitros de dioxano, se le agregan 0.447 mililitros de clorhidrato acuoso 1N, y se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, y se seca al vacío para dar el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 2.40-2.50 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, $J = 6.52\text{Hz}$), 4.37 (s, 2H), 5.00-5.15 (m, 2H), 5.75-5.90 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$), 7.48 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$), 7.65-7.75 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.54 (brs, 1H).

Etapas 80-1 4-imidazol-1-il-benzaldehído

20 A una solución de 20 gramos (161.1 milimoles) de p-fluorobenzaldehído en 300 mililitros de dimetilformamida, se le agregan paso por paso 19.8 gramos (290.8 milimoles) de imidazol, y 44.5 gramos (322.24 milimoles) de carbonato de potasio a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 5.5 horas a 25 10°C , la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente,

se diluye con agua helada, y luego la mezcla se extrae con AcOEt y CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentran bajo presión reducida para dar 4-imidazol-1-il-benzaldehído como un polvo amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.26 (s, 1H), 7.38 (2, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.98 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 10.05 (s, 1H).

Etapa 80.2 Metiléster del ácido (4-imidazol-1-il-bencil-amino)-acético

El compuesto de título se prepara de la misma manera que el etiléster del ácido (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil-amino)-acético (etapa 79.4). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.92 (brs, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.84 (s, 1H).

Etapa 80.3 Metiléster del ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-amino]-acético

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

(d, 2H, $J = 7.04$ Hz), 7.84 (s, 1H)

Etapas 80 y 4 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-imidazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetoamida

5 El compuesto del título se prepara de la misma manera que la 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 79.6)

^1H -RMN (400 MHz CDCl_3) 1.35 (s, 6H), 2.55-2.65 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.10-5.25 (m, 2H), 5.82-5.95 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, $J = 8.52$ Hz), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 8.52$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 7.83 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H)

10

15 Ejemplo 81 Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-morfolin-4-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

El compuesto del título se prepara de la misma manera que el compuesto del título del Ejemplo 80 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.40-2.55 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H, $J = 6.52$ Hz), 4.20 (s, 2H), 5.00 - 5.18 (m, 2H), 5.75-5.90 (m, 1H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 7.00 - 7.10 (m, 4H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.56$ Hz), 10.41 (brs, 1H)

20

Etapas 81 y 1 4-morfolin-4-il-benzaldehído

25 A una solución de 15 gramos (120.86 milimoles) de p-

fluorobenzaldehído en 200 mililitros de dimetilformamida, se le agregan 16.8 gramos (193.4 milimoles) de morfolina, y 33.36 gramos (241.7 milimoles) de carbonato de potasio sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 8 horas a 100°C, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua helada, y luego la mezcla se extrae con AcOEt y CH₂Cl₂. Los extractos combinados se concentran bajo presión reducida, y se purifican mediante cromatografía en columna del gel de sílice (eluyente n-hexano AcOEt = 5:1 ~ 3:1), para dar 4-morfolin-4-il-benzaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 3.35-3.40 (m, 4H), 3.85-3.90 (m, 4H), 6.92 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 9.80 (s, 1H).

Etapas 81.2 Metiléster del ácido (4-morfolin-4-il-bencilamino)-acético

El compuesto del título se prepara de la misma manera que el etiléster del ácido (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencilamino)-acético (etapa 80.2). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.82 (brs, 1H), 3.10-3.18 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.85-3.90 (m, 4H), 6.87 (d, 2H, J = 8.56 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.56 Hz).

Etapas 81.3 Metiléster del ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-morfolin-4-il-bencil)-amino]-acético

El compuesto del título se prepara de la misma manera que el etiléster del ácido [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-

[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-acético (etapa 80 3) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 2 50-2 62 (m, 2H), 3 10-3 20 (m, 4H), 3 56 (s, 3H), 3 82-3 88 (m, 4H), 3 89 (s, 2H), 4 05-4 10 (m, 2H), 4 38 (s, 2H), 5 10-5 25 (m, 2H), 5 80-6 00 (m, 1H), 6 83 (d, 2H, J=8 56 Hz), 6 97 (d, 2H, J = 9 04 Hz), 7 13 (d, 2H, J = 8 56Hz), 7 81 (d, 2H, J = 9 04 Hz)

Etapas 81 4 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-morfolin-4-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida

El compuesto del título se prepara de la misma manera que la 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-(1-metoxi-1-metil-etoxi)-acetamida (etapa 80 3) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1 35 (s, 6H), 2 55 - 2 62 (m, 2H), 3 10-3 20 (m, 4H), 3 29 (s, 3H), 3 66 (s, 2H), 3 80-3 88 (m, 4H), 4 05-4 15 (m, 2H), 4 26 (s, 2H), 5 10-5 22 (m, 2H), 5 83-5 95 (m, 1H), 6 83 (d, 2H, J = 9 04 Hz), 7 00 (d, 2H, J = 8 56 Hz), 7 15 (d, 2H, J = 9 04 Hz), 7 79 (d, 2H, J = 8 56 Hz), 8 47 (brs, 1H)

20 Ejemplo 82

En analogía con el Ejemplo 79, se pueden preparar los siguientes compuestos

a) Sal de clorhidrato de 2-[(2-ciclopropiletoxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxí-acetamida,

b) Sal de clorhidrato de 2-[(ciclopropilmetoxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

c) Sal de clorhidrato de 2-[(3-flurilmetoxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

d) Sal de clorhidrato de 2-[2-(3-furil)etoxi-bencensulfonil)-(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Ejemplo 83.

10 En analogía con el Ejemplo 69, se pueden preparar los siguientes compuestos

a) 2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(6-fluoro-piridin-2-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,

b) 2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(2-fluoro-piridin-4-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,

c) 2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(6-fluoro-piridin-3-il)metil-amino}-N-hidroxi-acetamida,

d) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(piperidin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

20 e) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(piperidin-1-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

f) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(morfolin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

Ejemplo 84:

En analogía con el Ejemplo 80, se pueden preparar los siguientes compuestos

- a) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
5 (pirrolidin-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- b) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
(piperidin-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- c) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
(1,2,3-triazol-2-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- 10 d) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
(tetrazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- e) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
(1,3,4-triazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- f) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
15 (1,2,3-triazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- g) 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(pirrol-1-il)-
bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- h) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
dimetilaminobencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- 20 i) 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(3-fenil)-bencil)-
amino]-N-hidroxi-acetamida,
- k) 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(tien-5-il)-ben-
cil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,
- l) Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-
25 morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Ejemplo 85

En analogía con el Ejemplo 68, se pueden preparar los siguientes compuestos

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

Ejemplo 86 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 sobre MT1-MMP, MMP1, MMP2 y MMP9

Se determinan las actividades inhibidoras 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	MMP1	MMP2	MMP9
	IC ₅₀ [μmol/litro]	IC ₅₀ [μmol/litro]	IC ₅₀ [μmol/litro]	IC ₅₀ [μmol/litro]
13	0 0055			
15	0 0037			
30	0 0127			

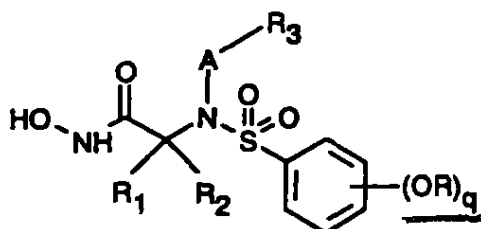
53	0 0092			
68	0 0052	0 622	0 0007	0 0012
75	0 0014	0 069	0 0010	
79	0 0007	5 850	0 0002	0 0002
80	0 0012	2 610	0 0080	0 0037
81	0 0046	4 290	0 0104	0 0063
82a	0 0018	4 215	0 0402	0 0170
82b	0 0006	0 965	0 0104	0 0106
82c	0 0107	5 103	0 0053	0 0074
83a	0 0003	3 694	0 0021	0 0056
84a	0 0204	5 528	0 0147	0 0198

REIVINDICACIONES

1 Un derivado de ácido α -aminohidroxámico de la fórmula

I

5



(I)

10

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, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,?

20

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior,

25

+ R₃ es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, heterociclilo 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,

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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, o

10 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, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o
15 sustituido, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N,

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,

arilo carbocíclico, monocíclico o bicíclico que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenóxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por al-

coxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior,

arilo heterocíclico mono-, o bi-cíclico que está insustituido o sustituido por 1, 2, 6 más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes acetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y los grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamóilo, ureído, guanidino, y ciano,

arilo carbocíclico-alquilo inferior que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenóxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcóxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior en la fracción carbocíclica,

alquilo inferior heterocíclico sustituido o insustituido, que está insustituido o sustituido por 1, 2, 6 más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la

forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y los grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y
5 funcionalmente modificados, carbamóilo, ureído, guanidino, y ciano, en la fracción heterocíclica,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior,
10 que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,

15 R_2 es hidrógeno ó alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,
arilo carbocíclico que está insustituido o mono-, di-, o trisustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo,
20 halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxi-
lo inferior,

arilo heterocíclico, que está insustituido o sustituido
25 por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccio-

nados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos en insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupo formilo y ceto, los
5 correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoilo, ureído, guanidino, y ciano,

10 heterociclilo que está insustituido o sustituido por 1, 2, 6 más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupos oxo,
15 que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoilo, ureído, guanidino, y ciano,
20

o alquilo inferior,

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

q es de 1 a 5, y

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

di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior, o

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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

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 ó 2, en donde

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

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

10 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, o 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, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

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

20 4 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o

arilo carbocíclico-alquilo inferior que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxilo, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo

inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior en la fracción carbocíclica,

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está
5 insustituido o sustituido por alquilo inferior, arilo carbocíclico, que está insustituido o mono-, di-, o tri-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, dialquilamino inferior, halógeno, ciano, trifluorometilo, fenoxitriazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazo-
10 lilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, y triazolilalquilo inferior, o fenilo que está insustituido o sustituido por alcoxilo inferior, alquilo inferior, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, o alquilendioxilo inferior,
15 arilo heterocíclico, que está insustituido o sustituido por 1, 2, ó más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, ete-
rificados y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupos
20 oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfo no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo libres y funcionalmente modificados, carbamoílo, ureído,
25 guanidino, y ciano,

heterociclilo que está insustituido o sustituido por 1, 2, 6 más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo que consiste en grupos hidroxilo libres, eterificados, y esterificados, mercapto, tioalquilo inferior, grupos 5 tiofenilo sustituidos e insustituidos, halógeno, grupo oxo, que están en la forma de grupos formilo y ceto, y los correspondientes a cetales o cetales, azido, nitro, amino primario, secundario, y terciario, acilamino, diacilamino, y grupos sulfon no modificados o funcionalmente modificados, grupos carboxilo 10 libres y funcionalmente modificados, carbamoilo, ureído, guanidino, y ciano, o

alquilo inferior,

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

15 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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 20 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior, o

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-, 25 di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior,

trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

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

10 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, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

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

q es 1 ó 2, y

20 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, 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, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

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

5 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 di-
10 sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino inferior, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, o halógeno, piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo,
15 tiazolilo, o alquilo inferior,

A es alquilenos 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-,
20 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, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, o ciano,

25 y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo

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

5 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 alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono,

10 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,

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

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

R_1 es hidrógeno,

20 R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo monosustituido por alcoxilo inferior o halógeno,

A es alquilenos de 1 a 3 átomos de carbono,

q es 1,

25 R es alqueno de 3 a 5 átomos de carbono insustituido,

en donde el doble enlace se localiza terminalmente, o alquínilo 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

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

R_1 es hidrógeno,

R_2 es hidrógeno,

10 R_3 es fenilo monosustituido por alcóxilo 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

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

20 R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

25 fenilo que está insustituido o mono- o di-sustituido por

alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo inferior, aciloxilo inferior, halógeno, triazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, triazolilalquilo inferior,

piridilo, pirimidilo, pirrilo, imidazolilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofuranilo, oxazolilo, triazolilo, que en cada caso están insustituídos o sustituidos por alquilo inferior o halógeno,

heterociclilo que está insustituído o sustituido por alquilo inferior, y que se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, y tetrahidropiranilo,

A es metileno o etileno,

q es 1,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituído por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, que está insustituído o sustituido por alquilo inferior, alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono, que en cada caso está insustituído o mo-

no-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que
5 consiste en O, S, y N, que está insustituido o sustituido por alquilo inferior,

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

11 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
10

R_1 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilalquilo inferior,

R_2 es hidrógeno,

R_3 es fenilo que está insustituido o mono- o di-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, dialquilamino inferior,
15 halógeno, triazolilo, imidazolilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, pirrolilo, furilo, tienilo, morfolinilalquilo inferior, quinolinilalquilo inferior, imidazolilalquilo inferior, triazolilalquilo inferior,

20 piridilo, que está insustituido o sustituido por halógeno, heterociclilo, que está insustituido y que se selecciona a partir del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, y tetrahidropirranilo,

A es metileno,

25 q es 1,

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

alquino de 3 a 5 átomos de carbono insustituido, en donde el triple enlace se localiza terminalmente,

5 o alquilo de 3 a 5 átomos de carbono no ramificado, que está terminalmente monosustituido o trisustituido por halógeno, o terminalmente monosustituido por furilo o ciclopropilo, y derivados de profármaco farmacéuticamente aceptables, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo

10 12 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en

(R)-2-[(4-cloro-bencil)-(4-propoxi-bencensulfonil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

15 (R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

20 (R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,

25 (R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensul-

- fonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensul-
fonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensul-
5 fonil]-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-
bencil)-amino}-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-cloro-bencil)-
amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
10 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-fluoro-bencil)-
amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-
amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-
15 amino]-N-hidroxi-3-metil-butiramida,
(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-
bencil)-amino}-N-hidroxi-propionamida,
(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-
bencil)-amino}-N-hidroxi-propionamida,
20 (R)-2-{(4-cloro-bencil)[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfo-
nil]-amino}-N-hidroxi-propionamida,
(R)-2-{(4-fluoro-bencil)[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfo-
nil]-amino}-N-hidroxi-propionamida,
(R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-
25 bencil)-amino}-N-hidroxi-propionamida,

(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-propionamida,

(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-propionamida,

5 (R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-cloro-bencil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,

10 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-propionamida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

15 (R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

20 (R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

25 (R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-

bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-cloro-bencil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-3-fenil-propionamida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-fluoro-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

5 (R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

10 (R)-2-{[4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{(4-cloro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{(4-fluoro-bencil)-[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

15 (R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(3-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-{[4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil]-(4-metoxi-bencil)-amino}-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

20 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-cloro-bencil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

(R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(3-metoxi-bencil)-amino]-N-hidroxi-4-metil-valeramida,

25 (R)-2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-metoxi-bencil)-

- amino] -N-hidroxi-4-metil-valeramida,
- 2-{ [4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ [4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil] - (4-fluoro-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 5 2-{ [4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ (4-cloro-bencil) - [4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil] - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 10 2-{ (4-fluoro-bencil) - [4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil] - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ [4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil] - (3-metoxi-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ (4-cloro-bencil) - [4-(3-fluoro-propoxi)-bencensulfonil] - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 15 2-{ (4-fluoro-bencil) - [4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil] - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ (4-cloro-bencil) - [4-(4-fluoro-butoxi)-bencensulfonil] - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 20 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-cloro-bencil) - amino] -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ [4-(3-cloro-propil)-bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 2-{ [4-(4-fluorobutoxi)-bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino} -N-hidroxi-acetamida,
- 25 amino] -N-hidroxi-acetamida,

- 2 - { [4 - (4-clorobutoxi) -bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- { (4-metoxi-bencil) - [4 - (4,4,4-trifluorobutoxi) -bencensulfonil] - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- 5 { [4 - (4-fluoropropoxi) -bencensulfonil] - (4-metoxi-bencil) - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- [(4-but-3-en-1-iloxi-bencensulfonil) - (4-metoxi-bencil) - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- 2 - { [4 - (3-cloropropoxi) -bencensulfonil] - piridin-3-ilmetil- amino } -N-hidroxi-acetamida,
- 10 [(4-metoxi-bencil) - [4-prop-2-iniloxi-bencensulfonil] - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- [(4-metoxi-bencil) - [4-but-2-iniloxi-bencensulfonil] - amino } -N-hidroxi-acetamida,
- 15 2 - { [4 - (3-cloropropoxi) -bencensulfonil] - (2,2-dimetil-propil) - amino-N-hidroxi-acetamida,
- Clorhidrato de 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil) - amino] -N-hidroxi-acetamida,
- Clorhidrato de 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-imidazol-1-il-bencil) - amino] -N-hidroxi-acetamida, ,
- 20 Clorhidrato de 2 - [(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil) - (4-morfolin-4-il-bencil) - amino] -N-hidroxi-acetamida,
- Sal de clorhidrato de 2 - [(2-ciclopropiletoxi-bencensulfonil) - (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil) - amino] -N-hidroxi-acetamida
- 25 Sal de clorhidrato de 2 - [(ciclopropilmetoxi-bencensulfo-

nil) - (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

Sal de clorhidrato de 2-[(3-furilmetoxi-bencensulfonil)-

(4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

Sal de clorhidrato de 2-[2-(3-furil)etoxi-bencensulfonil)-

5 (4-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida

2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(6-fluoro-piridin-2-il)metil-amino]-N-hidroxi-acetamida,

2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(2-fluoro-piridin-4-il)metil-amino]-N-hidroxi-acetamida,

10 2-{[4-but-3-eniloxi-bencensulfonil]-(6-fluoro-piridin-3-il)metil-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(piperidin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

15 Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(piperidin-1-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(morfolin-4-il-metil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(piperolidin-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

20 Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(piperidin-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(1,2,3-triazol-2-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

25 Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(tetrazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(1,3,4,-triazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(1,2,3,-triazol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

5 Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(pirrol-1-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-dimetilaminobencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(3-furil)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

10 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-(tlenil-5-il)-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

Clorhidrato de 2-[(4-but-3-eniloxi-bencensulfonil)-(4-morfolin-4-ilmetil-bencil)-amino]-N-hidroxi-acetamida,

15 2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(4-(morfolin-4-ilmetil)-bencil)-amino}-N-hidroxi-acetamida,

2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(quinolin-4-ilmetil)-amino}-N-hidroxi-acetamida,

20 2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(imidazol-4-ilmetil)-amino}-N-hidroxi-acetamida,

2-{[4-(3-cloro-propoxi)-bencensulfonil]-(1,2,4-triazol-3-ilmetil)-amino}-N-hidroxi-acetamida,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

13 Una composición farmacéutica que comprende un inhibi-
25 dor selectivo de MMP2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o

un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este inhibidor, junto con un vehículo farmacéutico

14 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéutico

5 ~~14~~ 15 ^{ce} 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 ~~15~~ 16 ^{ce} 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 ^c 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

20 ~~16~~ 17 ^{ce} 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 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto

5 18 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 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

10 19 Un 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 12, o una sal farmacéuticamente aceptable,
15 o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, junto con un vehículo farmacéutico

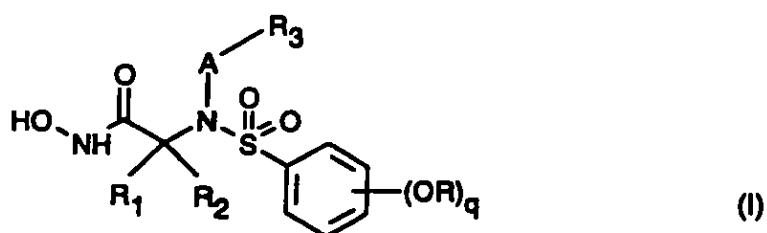
~~20~~ 20 El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la preparación de una
20 composición farmacéutica para utilizarse para quimioterapia de tumores

~~21~~ 21 El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuti-
25 camente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuti-

camente aceptable de este compuesto, para la quimioterapia de tumores

22 El uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable de este compuesto, para la quimioterapia de COPD o asma

23 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, alcoxilo inferior-alquilo inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinil, o sulfonil)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, o mono- o di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior,

R₂ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₃ es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o insustituido, arilo carbocíclico sustituido o insustituido, arilo heterocíclico sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, o alquilo inferior,

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

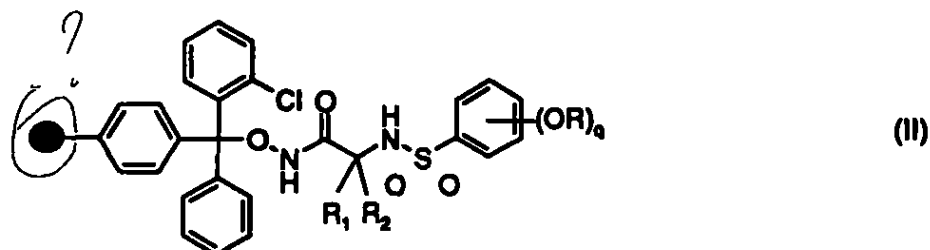
q es de 1 a 5,

R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, o

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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N,

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

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



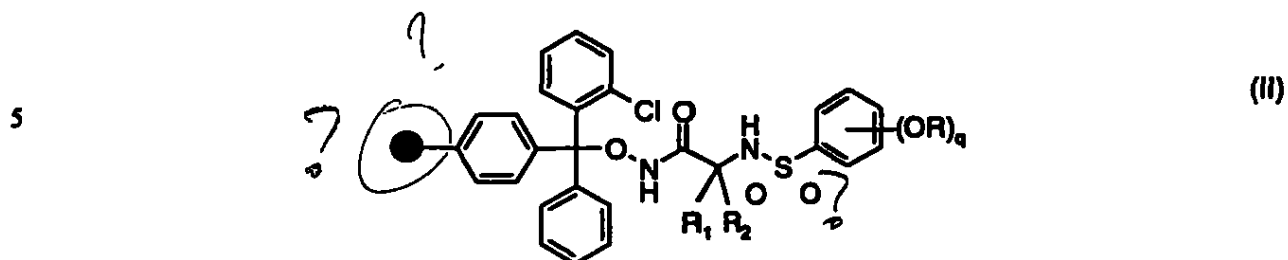
en donde R, q, R₁ y R₂ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, y el plano circular negro indica que el compuesto está enlazado con una resina polimérica, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores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



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, 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

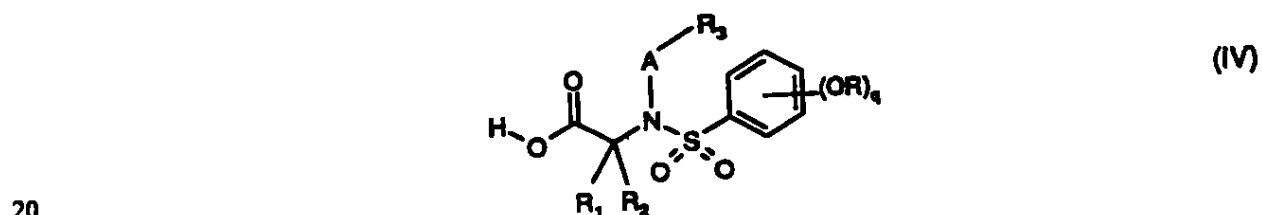
24 Un compuesto de la fórmula II



10 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,

15 o una sal del mismo

25 Un compuesto de la fórmula IV

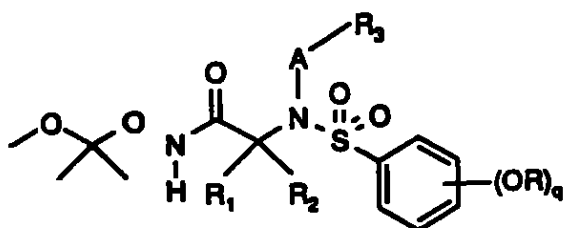


20 en donde R, q, A, R₁, R₂, y R₃ son como se definen anteriormente para los compuestos de la fórmula I, estando los grupos funcionales libres presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente separables,

25 o una sal del mismo

26 Un compuesto de la fórmula V

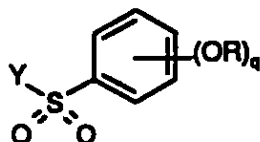
5



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

27 Un compuesto de la fórmula VIII

15



(VIII)

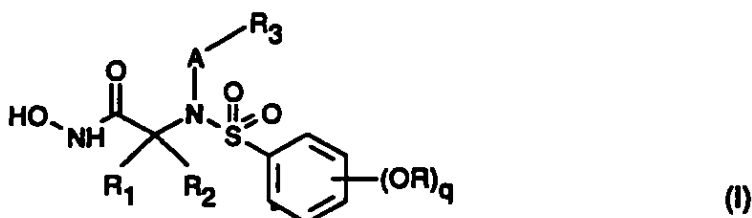
en donde R es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I o hidrógeno, q es como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula I, e Y es halógeno, estando los grupos funcionales libre presentes en el compuesto, si es necesario, protegidos por grupos protectores fácilmente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

o una sal del mismo

25

RESUMEN

Se describe un derivado de ácido α -aminohidroxámico de la fórmula I



10

en donde R es alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que está mono-, di-, o tri-sustituido por halógeno, nitro, aciloxilo inferior, trifluorometoxilo, ciano, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N, o alqueno de 3 a 7 átomos de carbono o alquínulo 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, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o sustituido, que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, y N,

20

y los otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1

25

Estos compuestos son inhibidores de MMP, y en particular de MMP2, y se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades dependientes de MMP, en particular condiciones de inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, tumores (crecimiento, 5 metástasis, progreso, o invasión tumoral), y desórdenes pulmonares (por ejemplo enfisema, COPD)

* * * * *

① Los folios 165 a 167 son fapeter, extracto 202012

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐ Modelo de Utilidad ☐

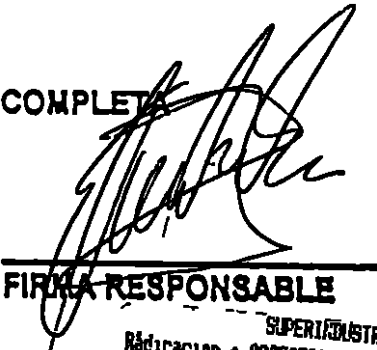
- | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|
| ☐ | Nombre e identificación del solicitante — 1 | ☐ |
| ☐ | Nombre e identificación del inventor — 1 | ☐ |
| ☐ | Título o nombre de la invención — 1 | ☐ |
| ☐ | Descripción — 3 | ☐ |
| ☐ | Reivindicaciones — 132 | ☐ |
| ☐ | Resumen — 1 | ☐ |
| ☐ | Comprobante de pago — 2 | ☐ |

COMPLETA ☒ INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ | Nombre e identificación del solicitante |
| ☒ | Nombre e identificación del inventor o diseñador |
| ☐ | Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse |
| ☐ | Representación gráfica |
| ☐ | Comprobante de pago |

COMPLETA ☒ INCOMPLETA


FIRMA RESPONSABLE

Fecha 