

**SOLICITUD DE**

**PA**  
**IP**



**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**

Radicación : 00074349 00000000 Folios: 196  
Fecha (RMD): 2000-09-29 17:20:32  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

**PFIZER PRODUCTS INC.**

No. de Identificación

Representante Legal ( Persona Jurídica)

País de Domicilio

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.**

Departamento o Estado

**ESTADO DE CONNECTICUT**

Dirección

**EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340**

Ciudad

Teléfono

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre

**CARLOS R. OLARTE**

Dirección

**CALLE 35 No. 7-25 Piso 4**

Ciudad

**SANTAFE DE BOGOTÁ**

Teléfono

**285-14-00/570-0010**

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor (es)

**BARBARA GAIL SAHAGAN, ANABELLA VILLALOBOS**

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Título de la Invención **INHIBIDORES DE ACIDO  $\alpha$ -SULFONILAMINO-HIDROXAMICO DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO · PERIFERICO O CENTRAL.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

**US**

(32) Fecha

**Octubre 1, 1999**

(31) No. Solicitud

**60/157,083**

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud.

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

|                                                                                                                            |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica                                | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto                                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa respectiva                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación                                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Andina:                                                                                         |                                     |
| Copia de la primera solicitud                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| Traducción oficial                                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Unionista:                                                                                      |                                     |
| Copia certificada de la primera solicitud                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior |                                     |
| Traducción simple                                                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Capítulo descriptivo                                                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dibujos, planos necesarios                                                                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| Capítulo reivindicatorio                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo propietarios según formato                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo temático según formato                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Extracto para publicación según formato                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms                                                                                             | <input type="checkbox"/>            |
| Otros Documentos                                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |

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

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**  
Radicacion : 00074349 00000000 Folios: 196  
Fecha (AMB): 2000-09-29 17:20:32  
Tramite : 002 PATENTES 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 52,196  
FECHA : AGOSTO 22 DE 2000

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No. PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|---------------|----------|-------------|----------|---------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 2727752  | 20,420,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. HISTORICO           | CONCEPTO                                       | TOTAL CONCEPTO           |
|---------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN<br>TOTAL : | 608,000.00<br>608,000.00 |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 00000000

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

1997/10/08

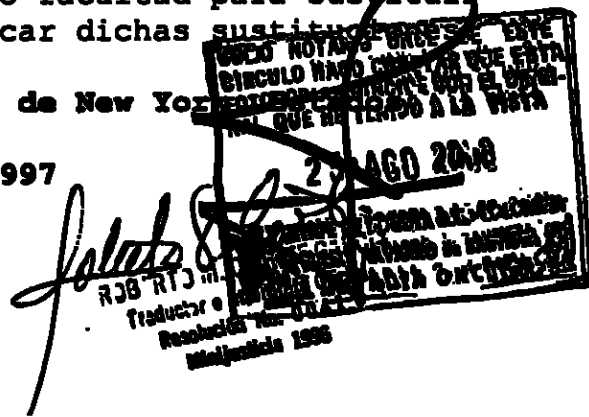
**Raisbeck, Lara, Rodríguez**  
**Miembros de la Firma**  
**BAKER & MCKENZIE**  
**Abogados**  
**Apartado Aéreo 3746**  
**Teléfono : 285-1400**  
**Santa fe de Bogotá, D.C.**  
**Colombia**

**PODER**

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA JORDÓNEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



45  
PFIZER PRODUCTS INC.  
(Firma ilegible)  
ALLEN J. SPIEGEL  
Vicepresidente

Estado de nueva York)  
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

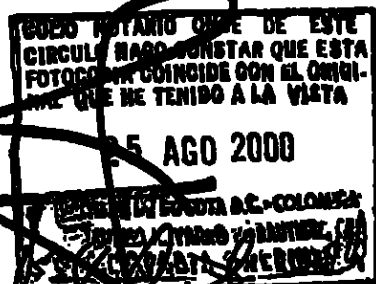
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



JOSE M. OLARTE GARCIA  
Traductor e Interpreté Oficial  
Resolución No. 0041  
Ministerio 1996

A  
6

**Raisbeck, Lara, Rodríguez**  
**Miembros de la Firma**  
**BAKER & MCKENZIE**  
**Abogados**  
**Apartado Aéreo 3746**  
**Teléfono : 285-1400**  
**Santa fe de Bogotá, D.C.**  
**Colombia**

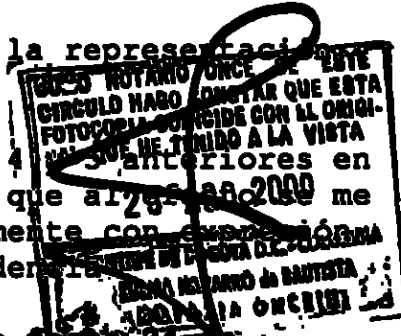
**CERTIFICADO NOTARIAL**

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que a las 10:00 a.m. del 24 de febrero de 1997 me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia.

**Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.**



  
**JAIRO M. OLARTE CÁRDEN**  
Firmante e Interpretador Oficial  
Censulación No. 0041  
Antejuicio 1996

~~6~~  
7

**No. 21320**

**JOHN ALPHONSO**

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de  
octubre de 1997.

COMO ROTARIO  
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
EL QUE ME TIENGO A LA VISTA  
el Supremo  
AGO 2000  
ESTAN DITANDO A LA COINCIDENTE

**PRODUTOR E EDITORIAL**  
**Resolução No. 0041**  
**Intelectual 1996**

Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por ROBERTO M. OLARTE GARCIA, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 10:53

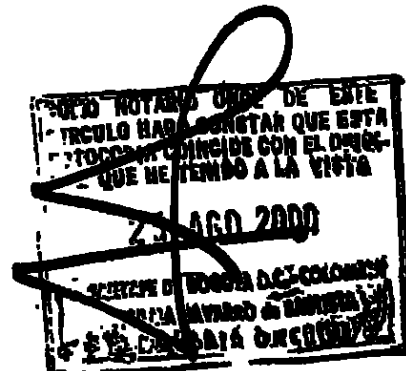
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA  
Traductor e Intérprete Oficial  
Resolución No. 0041  
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

1738182

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS





# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017  
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

## EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

### VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

#### CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

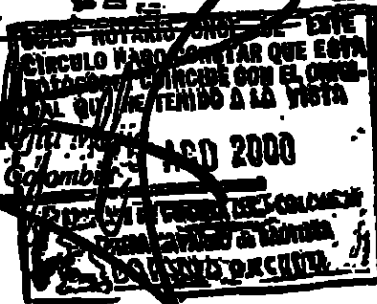
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 14881



Federico Mejia  
Cónsul de Colombia



10

State of New York  
County of New York, } ss:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk, Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,  
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

*John Alphonso*

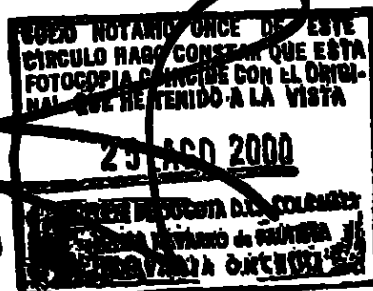
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

FEE PAID \$1.00

*Norman Goodman*  
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or  
JAMES W.F. RAISBECK and/or  
LUZ HELENA VILLAMIL and/or  
CARLOS R. OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

*Allen J. Spitzer*  
**ALLEN J. SPIZZER**  
VICE PRESIDENT

**PODER**

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en  
Eastern Point Road, Groton  
Connecticut 06340,  
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a  
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o  
JAMES W. F. RAISBECK y/o  
LUZ HELENA VILLAMIL y/o  
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continúe atrás a a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York  
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this  
8th day of October 1997.

*John Alphonso*  
**JOHN ALPHONSO**  
Notary Public, State of New York  
No. 30-485988  
Qualified in Nassau County  
Certificate filed in New York County  
Commission Expires May 19, 1998



**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**NOTARIAL CERTIFICATION**

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

at ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,  
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document  
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person  
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for  
which the power of attorney is, within the scope of its corporate  
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her  
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic  
documents for such purpose exhibited to me and which I mention  
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated  
24 February 1997.

*John Alphonso*

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York  
No. 50-4859888

Qualified in Nassau County  
Certificate filed in New York County  
Commission Expires May 19, 1998

**CERTIFICACION NOTARIAL**

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en  
New York, Estado de New York,  
Estados Unidos de América.  
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en  
Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, Estados Unidos de América,  
está legalmente constituida, que el otorgante es legalmente  
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los  
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta  
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y  
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su  
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de  
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público

12



# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

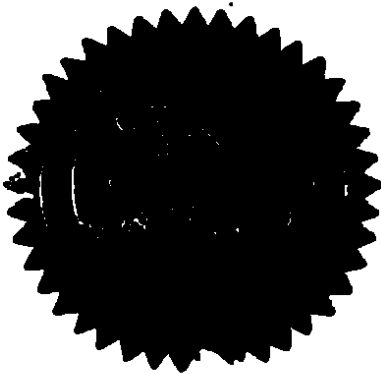
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

18 de Mayo 1999

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/157,083

FECHA DE PRESENTACIÓN: 1 Octubre 1999



Por la Autoridad del  
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial certificador  
Esiter González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Angel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del Idioma Inglés



# HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

|                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|---|
|                                                                                                                                                                                                                           |                   | Número de expediente | PC10510                                                 | Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla |           | + |
| INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)                                                                                                                                                                                               |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| APELLIDO                                                                                                                                                                                                                  | NOMBRE            | INICIAL CENTRAL      | RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)          |                                                        |           |   |
| SAHAGAN                                                                                                                                                                                                                   | BARBARA           | G.                   | MYSTIC, CT                                              |                                                        |           |   |
| VILLALOBOS                                                                                                                                                                                                                | ANABELLA          |                      | NIANTIC, CT                                             |                                                        |           |   |
|                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
|                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
|                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
|                                                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| TÍTULO DE LA INVENCIÓN (máximo 200 caracteres)                                                                                                                                                                            |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| XX                                                                                                                                                                                                                        |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA                                                                                                                                                                                           |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| Dr. Paul H. Ginsburg<br>Pfizer Inc.<br>235 East 42nd Street, 20th Fl.<br>New York, NY 10017-5735                                                                                                                          |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| ESTADO                                                                                                                                                                                                                    | New York          | CÓDIGO POSTAL        | 10017-5735                                              | PAÍS                                                   | EE.UU.    |   |
| PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS (marcar todo lo que sea pertinente)                                                                                                                                                         |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Memoria descriptiva                                                                                                                                                                   | Número de páginas | 36                   | <input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones    | Número de páginas                                      | 10        |   |
| <input type="checkbox"/> Dibujo(s)                                                                                                                                                                                        | Número de hojas   |                      | <input checked="" type="checkbox"/> Otros (especificar) | Resumen                                                | 1 página  |   |
| MÉTODO DE PAGO (marcar uno)                                                                                                                                                                                               |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |
| <input type="checkbox"/> Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir la tasa de presentación provisional                                                                                                        |                   |                      | CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL (\$)    |                                                        | \$ 150.00 |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16-1445. Se adjuntan dos copias de esta página. |                   |                      |                                                         |                                                        |           |   |

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No

☐ Si, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: \_\_\_\_\_

Respetuosamente solicitada

FIRMA \_\_\_\_\_ (FIRMA ILEGIBLE)

FECHA 1 OCTUBRE 1999

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA o IMPRESO ROY F. WALDRON

Nº DE REGISTRO 42,288  
(si procede)

☐ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

**PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE**

**CORREO EXPRESS Nº EL163958913US**

Esther González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del idioma inglés

**"CERTIFICADO DE CORREO EXPRESS"**

Número de etiqueta de correo "Correo Express" EL163958913US

Fecha de depósito 1 Octubre 1999.

Certifico por la presente que este documento o tasa ha sido depositado ante el Servicio Postal de los Estados Unidos, servicio "Oficina Postal de Correo Express al destinatario" bajo el Art. 37 CFR 1.10 en la fecha indicada anteriormente y está dirigido al Comisionado Adjunto de Patentes y Marcas, Washington, D.C. 20231.

Nombre de la persona a quien se envía por correo este documento o tasa  
(Escrito a máquina o impreso) ilegible

Firma ilegible

Esther González García  
a/c Elizaburu S. A.  
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid  
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810  
Intérprete Jurado del idioma inglés

EP

**INHIBIDORES DE ÁCIDO  $\alpha$ -SULFONILAMINO-HIDROXÁMICO DE**  
**METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ PARA EL TRATAMIENTO DE**  
**TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO O CENTRAL**

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos métodos para  
usar ciertos inhibidores de ácido  $\alpha$ -sulfonilamino-hidroxi-  
mico de metaloproteinasas de la matriz en el tratamient de  
enfermedades, estados y trastornos del sistema nervi so  
10 periférico o central, incluyendo pero sin limitarse a en-  
fermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, trauma-  
tismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis  
múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de  
Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía  
15 amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado  
con la edad y enfermedades provocadas por priones, y compo-  
siciones farmacéuticas útiles para ello.

Los compuestos de la presente invención son inhibido-  
res de zinc-metaloendopeptidasas, especialmente aquellas  
20 que pertenecen a las subfamilias de las metaloproteinasas  
de la matriz (también denominada MMP o matrixina) y de la  
reprolisina (también conocida como adamilsina) de las met-  
zincinas (Rawlings y col., Methods in Enzymology, 248, 183-  
228 (1995) y Stocker y col., Protein Science, 4, 823-840  
25 (1995)).

La subfamilia MMP de enzimas, contiene actualmente  
diecisiete miembros (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8,  
MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-  
16, MMP-17, MMP-18, MMP-19, MMP-20). Las MMP son en su ma-  
30 yor parte bien conocidas por su papel en la regulación del  
metabolismo de las proteínas de la matriz extracelular y  
como tales pueden desempeñar papeles importantes en proce-  
sos fisiológicos normales tales como la reproducción, el  
desarrollo y la diferenciación.

35 En el sistema nervioso central, la ECM no sólo propor-  
ci na funci nes estructurales y adhesivas, sino también

estimula las trayectorias de señalización intracelular en respuesta a la asociación de la matriz con las proteínas de la superficie celular. (Yong y col., Trends in Neuroscience, 21, 75-80 (1998)). Se cree que la excesiva expresión de las MMP contribuye a la patogénesis de las enfermedades destructoras del tejido tales como artritis, esclerosis múltiple (MS) y cáncer, estados en los que la inflamación y los procesos invasivos juegan papeles importantes. En la enfermedad de Alzheimer (AD) y muestras testigo con igual edad, se incrementa la expresión de las MMP, particularmente MMP-9 y MMP-2. El enlace entre MMP, AD y la ECM se apoya en evidencias *in vitro* e *in vivo*. También se ha documentado la expresión de las MMP en muestras clínicas tomadas de pacientes que han sufrido apoplejía, MS, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En AD, los astrocitos producen mediadores inflamatorios y proteínas de la ECM que rodean las placas neuríticas.

Al igual que otros miembros de la familia de metaloproteínasa de la matriz, la MMP-2 (colagenasa tipo IV o Gelatinasa A de 72 kDa) y la MMP-9 (colagenasa tipo IV o Gelatinasa B de 92 kDa) son endopeptidasas que requieren calcio y contienen cinc, que se segregan a partir de células en una forma de proenzima latente (Yong y col., *más arriba*). Estas MMP atacan al colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, los componentes principales de la ECM que rodean los vasos sanguíneos cerebrales. Debido a las graves consecuencias de una actividad inapropiada o desequilibrada, están regulados estrechamente por tres mecanismos independientes: activación de la proenzima, transcripción génica e inhibición por su inhibidor endógeno TIMP-1 (Borden y Heller, Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 7, 159-178, (1997)). La expresión de la MMP-9 está inducida por factores de crecimiento y citocinas inflamatorias de una manera dependiente de NF- $\kappa$ B y AP-1 (Bond y col., FEBS Letters, 435, 29-34, (1998)). La MMP-2 se expresa generalmente de forma constitutiva; sin embargo, su mRNA puede ser modulado por algunos de los mismos factores que modulan la

expresión de la MMP-9 (Gottschall y Deb, Neuroimmunomodulation, 3, 69-75, (1996)).

Adicionalmente, en el hipocampo con AD, la proteína MMP-9 se incrementa hasta cuatro veces (Backstrom y col., J. Neurochemistry, 58, 983-92 (1992)). La enzima se encuentra predominantemente en su forma latente o de proenzima, en estrecha proximidad a las placas de amiloides extracelulares (Backstrom y col., J. Neuroscience, 16, 7910-19 (1996)). Se hicieron observaciones similares en beagles envejecidos. En muestras positivas de amiloide, se observaron incrementos estadísticamente significativos en MMP-9 latente, comparados con muestras negativas de amiloide (Lim y col., J. Neurochemistry, 68, 1606-11 (1997)).

El enlace entre MMP, AD y la ECM se apoya en evidencias adicionales (Perlmutter y col., J. Neuroscience Res., 30, 673-81 (1991); Brandan e Inestrosa, Gen. Pharmacology, 24, 1063-8 (1993); Eikelenboom y col., Virchows Archiv, 424, 421-7 (1994); Luckenbill-Edds, Brain Res. Revs., 23, 1-27 (1997)). La laminina está inducida por lesión cerebral y se co-localiza con los depósitos de amiloide en la AD. En el tejido con AD, la laminina humana nativa se localizaba en grandes depósitos extracelulares, marcados con manchas, que se co-localizan con placas. Los anticuerpos para los dominios promotores del crecimiento de neuritas, de cadenas B2 o A de laminina, se localizan en membranas base (matriz extracelular) de glía o de capilares, respectivamente. En cerebros testigo, la inmunorreactividad se encuentra sólo en capilares (Murtomaki y col., J. Neuroscience Res., 32, 261-73 (1993)). En un modelo de murido de neurodegeneración (Chen y Strickland, Cell, 91, 917-25 (1997)), el ácido cáfnico provocó que las neuronas segreguen tPA. Est inicia una cascada de episodios proteolíticos, comenzando con la conversión de plasminógeno en plasmina y terminando con la degradación de laminina y la muerte subsiguiente de neuronas. La plasmina es un activador conocido de la MMP-9 que podría ser parte de esta cascada proteolítica, dando por resultado la destrucción final de las neuronas.

En las células PC12, la laminina péptidos de laminina específicos son capaces de estimular la secreción de MMP, y este mecanismo está enlazado con el crecimiento de neuritas mediado por laminina (Weeks y col., Exp. Cell Res., 243, 375-82 (1998)). Se sugiere que estos sitios de laminina específicos sólo pueden estar expuestos en la membrana base como se observa en AD (Kibby y col., Proc. Nat. Acad. Sci., 90, 10150-3 (1993)). La deposición adicional de A $\beta$  podría estar nucleada por estos fragmentos de laminina que se encuentran en placas neuríticas. Por lo tanto, interfiriendo la degradación de laminina podría resultar la conservación de la ECM, aumentando la supervivencia neuronal, y eliminando al menos una proteína que puede actuar como una semilla para la nucleación de A $\beta$ .

La elevada expresión de MMP-9 y MMP-2 también se ha documentado en la apoplejía, MS y ALS. Después de la isquemia focal en seres humanos, la MMP-9 es acusadamente elevada en el tejido infartado a los dos días tras el infarto, y permanece elevada durante meses. Los incrementos en la MMP-2 fueron sutiles a 2-5 días y, al igual que la MMP-9, permaneció acusado y significativo durante meses (Clark y col., Neuroscience Letters, 238, 53-6 (1997)). El análisis de muestras del cerebro y de la médula espinal de pacientes con ALS identificó bandas principales de actividad de la enzima como MMP-2 y MMP-9; MMP-2 en astrocitos y MMP-9 en neuronas piramidales de la corteza motora y neuronas motoras de la médula espinal. Se observaron incrementos en MMP-9 en los córtex frontal y occipital y médula espinal con ALS frente a muestras testigo. El elevado nivel de MMP-9, y su posible liberación en la sinapsis, puede destruir la integridad estructural de la matriz circundante, contribuyendo con ello a la patogénesis de la ALS. (Lim y col., J. Neurochemistry, 67, 251-9 (1996)). La MMP-9 es elevada en CSF de pacientes con MS, y se detecta por inmunquímica en lesiones activas y crónicas. En muestras de autopsias a cerebros normales, la inmunorreactividad similar a MMP (MMP-1, -2, -3 y -9) se localiza en microglia y astrocitos.

En muestras de pacientes c n MS, la expresión de MMP se aumenta en estas células gliales y también en macrófagos perivasculares que están presentes en la lesión cerebral activa. (Chandler y col., J. Neuroimmunology, 72, 155-61  
5 (1997); Liedtke y col., Annals of Neurology, 44, 35-46 (1998)).

Además de lo anterior, las MMP se han asociado c n degeneración neuronal en un número de modelos de animales. Estos modelos se pueden usar en un programa de inhibidor de  
10 MMP para rastrear la actividad del inhibidor y predecir la eficacia preclínica. Después de la isquemia focal en ratas, se mostró un incremento de MMP-9 en el área infartada durante el primer día (Rosenberg y col., J. Cerebral Blood Flow & Metabolism, 16, 260-6, (1996)). La MMP-2 se mantuvo  
15 igual hasta el 5 día después de la lesión, en el que aumentó significativamente. Este transcurso de tiempo de inducción es muy similar al observado por Clark y col., más arriba, en muestras clínicas de apoplejía en seres humanos. Rosenberg y Navratil, Neurology, 48, 921-6 (1997) han mos-  
20 trado que la inhibición de metaloproteinasas bloquea el edema en hemorragia intracerebral, en la rata. Un modelo de inyección directa de MMP en el cerebro de rata también demostró pérdida neuronal después de la inyección de MMP-9 ó  
-2, pero no de MMP-8, así como la pérdida de inmunorreactividad de GFAP y de la mielina (Anthony y col., J. Neuroim-  
25 munology, 87, 62-72 (1998)).

La MMP-9 se detectó en el CSF (fluido cerebroespinal) de ratones con Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE), un modelo de animal para MS. Se encontró que un in-  
30 hibidor de MMP de hidroxamato, el GM6001, suprime el desarrollo de EAE, o invierte el EAE establecido (Gijbels, J. Clinical Invest., 94, 2177-82 (1994)). Basándose en este modelo, los inhibidores de MMP pueden actuar previniendo el influjo de células inflamatorias a lo largo de la membrana  
35 base o barrera de la ECM que rodea el endotelio cerebral. Otro compuesto a base de ácido hidroxámico, que es un inhibidor combinado del procesamient /liberación de MMP y de

TNF- $\alpha$ , el BB-1101 (Redf rd y col., Brain, 120, 1895-905 (1997)), atenúa la Neuritis Autoinmune Experimental (EAN), un modelo del síndrome de Guillain-Barre.

Por último, los experimentos *in vivo* sugieren un papel para las MMP en el desarrollo o progresión de placas neuríticas. Deb y Gottschall, J. Neurochemistry, 66, 1641-7 (1996) demuestran que A $\beta$  induce la expresión de la MMP-9 y -2 en cultivos de astrocitos y de hipocampos mixtos. Además, se puede inhibir la inducción de MMP-9 por A $\beta$  en microglia de ratas mediante los agentes antiinflamatorios dexametasona e indometacina (Gottschall, Neuroreport, 7, 3077-80 (1996)). Esto es de particular importancia cuando se considera en conjunción con datos clínicos que sugieren que la administración de fármacos antiinflamatorios puede hacer más lenta la progresión de AD (Rogers y col., Arzneimittelforschung, 45, 439-42 (1995)).

Se describe ahora un método de tratamiento de enfermedades, estados o trastornos del sistema nervioso periférico y central, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad y enfermedades provocadas por priones, que comprende la administración de moléculas pequeñas de inhibidores de MMP-9, MMP-2 o inhibidores mixtos de MMP que pueden reducir el daño neuronal y limitar la neuroinflamación.

Sin embargo, las enfermedades en las que una inhibición de MMP proporcionará beneficios terapéuticos incluyen pero no se limitan a: artritis (incluyendo la osteoartritis y la artritis reumatoide), enfermedad del intestino inflamado, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, neumopatía obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad por trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, reste-

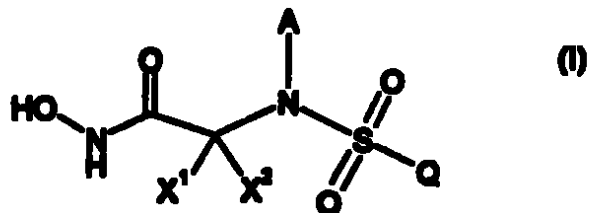
nos, enfermedad period ntal, epidermolisis bull sa, osteoporosis, desligamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluyendo la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma de aorta (incluyendo el aneurisma de aorta abdominal y el aneurisma de aorta cerebral), insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo cefálico, lesión en la médula espinal, trastornos neurodegenerativos (agudos y crónicos), trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, curación anormal de heridas, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, SIDA, sepsia, choque séptico y otras enfermedades caracterizadas por la expresión de metaloproteinasas o ADAM. Esta invención también se refiere a un método de uso de los compuestos de ácido hidroxámico descritos aquí en el tratamiento de las enfermedades, estados y trastornos anteriormente identificados en mamíferos, especialmente seres humanos, y a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos útiles en tales métodos.

Es reconocido que se expresan diferentes combinaciones de MMP y ADAM en diferentes situaciones patológicas. Por tanto, pueden preferirse inhibidores con selectividades específicas para MMP individuales para enfermedades individuales.

#### Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntingt n,

enfermedad de Parkinson, migraña, angipatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad y enfermedades provocadas por priones, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

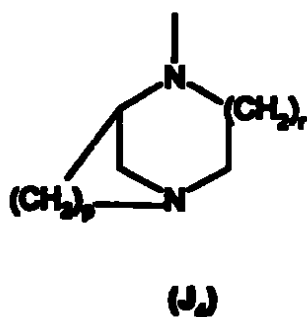
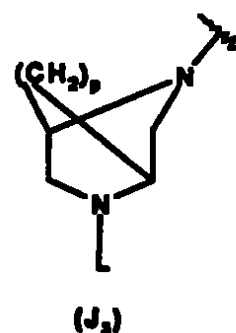
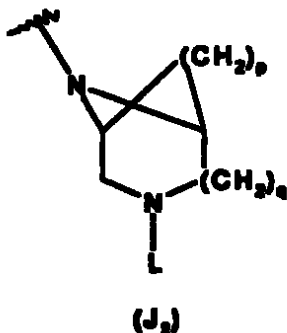
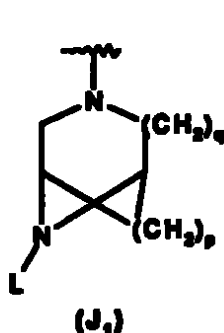
A es H o  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ ; en el que n es 0 a 6; y Z es hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o  $NR^1R^2$  en el que cada  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

10 hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, acil( $C_1-C_6$ )piperidilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^5$ alquilo( $C_2-C_6$ ), alquil( $C_1-C_5$ )( $CHR^3$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^3$  es hidroxilo, aciloxi ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), piperazino,

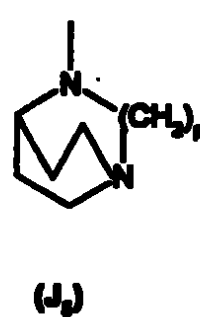
20 acilamino ( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tio, aril( $C_6-C_{10}$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )sulfinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfoxilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfoxilo, amino, alquil( $C_1-C_6$ )-amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>amino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )-piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino;  $R^4$ alquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_5$ )( $CHR^4$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^4$  es piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-piperidilo o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo; y

30  $CH(R^5)COR^6$  en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquil ( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil ( $C_1-$

$C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )ti alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )ti alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulf nilalquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilalquilo( $C_1-C_6$ ), hidro-  
5 xialquilo( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), (heteroaril( $C_2-C_9$ )amino)<sub>2</sub>alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^7R^8NCO$ alquilo( $C_1-C_6$ ) o  $R^7OCO$ -alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y  
10 heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ); y  $R^6$  es  $R^9O$  o  $R^9R^{10}N$  en el que  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ );  
o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$  se pueden tomar juntos para formar un azetidínico, pirrolidinico, morfolínico, tiomorfolínico, indolínico, isoindolínico, tetrahydroquinolínico, tetrahydroisoquinolínico, acil( $C_1-C_6$ )piperazínico, alquil( $C_1-C_6$ )piperazínico, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazínico, heteroaril( $C_2-C_9$ )piperazínico o un anillo de diazabiccicloalquilo  
20 lo puenteado seleccionado del grupo que consiste en:



y



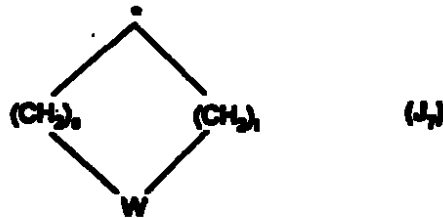
en los que p es 1, 2 ó 3;

q es 1 ó 2;

r es 0 ó 1;

L es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del
- 5 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoro-  
metilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (di-  
fluorometileno), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (difluorometileno) alquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-al-  
quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-  
10 C<sub>10</sub>) arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hi-  
droxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperazinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
15 piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
hetero-aril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>) tio-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), al-  
quil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) sulfinil-  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
20 aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
amino)<sub>2</sub> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>11</sup>CO alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>11</sup> es  
R<sup>12</sup>O o R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  
25 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril(C<sub>2</sub>-  
C<sub>9</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>14</sup> alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>14</sup> es  
acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperazino, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperazino,  
heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperazino,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
30 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidi-  
no, pirrolidino, piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperidil ,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) piperidilo,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperidilo o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) piperidilo;  
35 o x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se pueden tomar juntos para formar un ci-  
cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benz -  
c ndensado un grupo de la fórmula (J<sub>7</sub>):



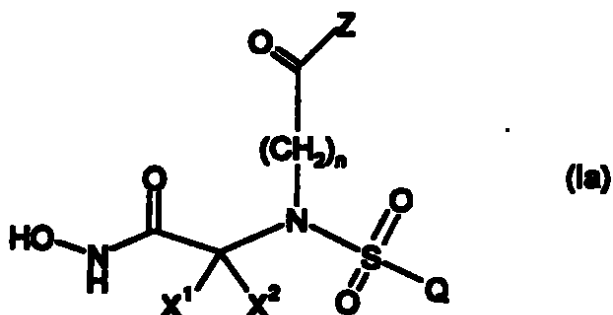
en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son independientemente cada uno 1 ó 2, y W es CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C=O)-;

Q es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), en los que cada uno de los grupos arilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

con la condición de que cuando X<sup>1</sup> bien X<sup>2</sup> sea

CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente, el otro de X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo.

Una realización preferida de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o estado del sistema nervioso central o periférico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ia):

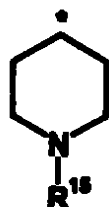


o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Q y Z son como se definen anteriormente, y n es un número entero de 1 a 6.

Los métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2. Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno. Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y o bien X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> no es hidrógeno.

Otros métodos preferidos de la invención comprenden la

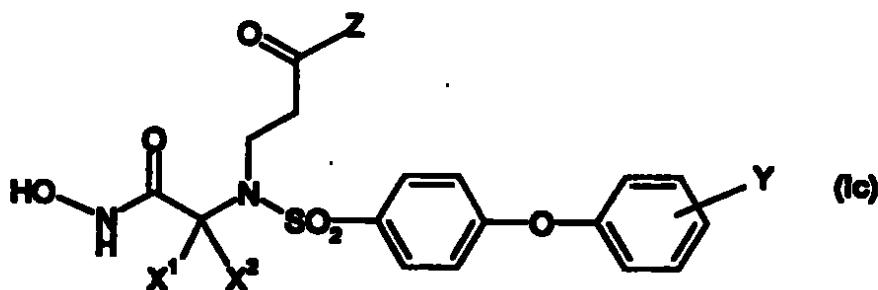
administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo y  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), oxaciclohexanilo, tio-ciclohexanilo, indanilo o un grupo de la fórmula:



5

en la que el carbono que tiene el asterisco es el carbono al que  $X^1$  y  $X^2$  están unidos, y  $R^{15}$  es acilo( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ) o alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo.

10 Una realización más preferida de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ic):



15

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

$X^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

$X^2$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); o

20  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;

Z es hidroxilo o alcoxi( $C_1-C_6$ ); y

25 Y es un sustituyente en cualquiera de los átomos de carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más pre-

feriblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenilo, seleccionado independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Los métodos más preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que Y es hidrógeno, fluoro o cloro, preferiblemetne 4-fluoro o 4-cloro. Otros métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o 4-tetrahidropiranilo.

Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son ambos metilo. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que Z es hidroxil.

Específicamente, los métodos más preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) seleccionado del grupo que consiste en:

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletíl)amino]propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletíl)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino] -

- pr piónico;
- ácido 3-[[4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;
- éster etílico del ácido 3-[[4-hidroxicarbamoil-
- 5 tetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]-propiónico;
- ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;
- éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)benceno-
- 10 sulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico ;
- ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclohexil)amino]propiónico;
- ácido 3-[[1-hidroxicarbamoilciclopentil]-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;
- 15 ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)amino]propiónico.

Los métodos de la invención también engloban métodos para tratar o prevenir, que comprenden administrar un fármaco de un compuesto de fórmula (I). Un compuesto de

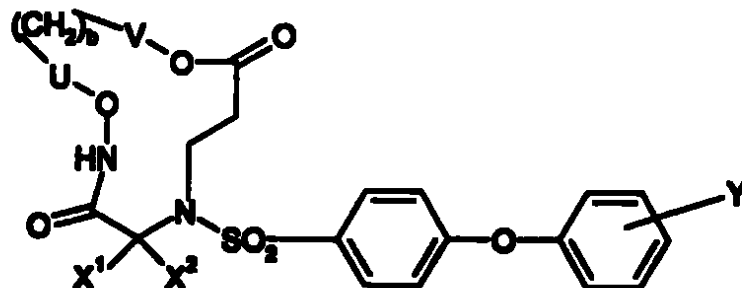
20 fórmula (I), que tiene un grupo amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libre, se puede convertir en un profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos

25 que están covalentemente unidos a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula (I). Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por símbolos de tres letras, e incluyen también

30 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-amino-butírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres

35 de alquilo que están enlazados covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula (I) a través del carbono carbonílico de la cadena lateral del profármaco. Los pro-

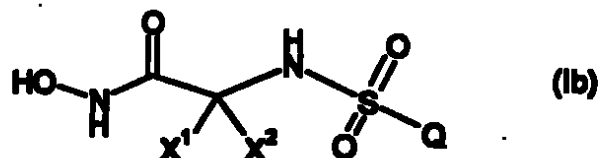
fármacos también incluyen compuestos de fórmula (I) en los que el ácido hidroxámico y el resto carbonílico, cuando se toman juntos, por ejemplo, forman un grupo de la fórmula (Id):



5

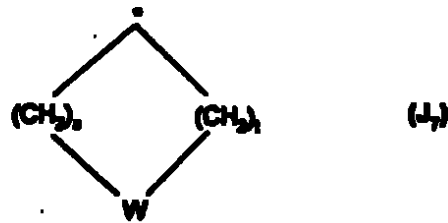
en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e Y son como se definen anteriormente, y U y V son independientemente carbonilo, metileno, SO<sub>2</sub> o SO<sub>3</sub>, y b es un número entero de uno a tres, en el que cada grupo metileno está opcionalmente sustituido con hidroxilo.

Además de los métodos preferidos anteriores, otras realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a un método de tratamiento de un estado, enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico o central en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (Ib):



en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y Q son como se definen anteriormente.

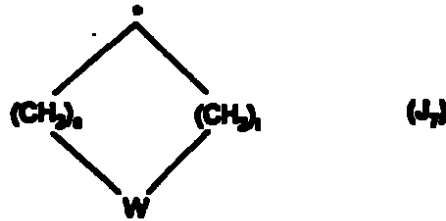
Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzocondensado, o un grupo de fórmula J<sub>7</sub>:



en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos  $X^1$  y  $X^2$ , s y t son independientemente 1 ó 2, y W es  $CF_2$ , S, O, o  $NR^{16}$ , y  $R^{16}$  es  
5 hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilo o acilo.

Otros métodos preferidos comprenden la administración  
10 de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o un cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) benzocondensado. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que Q es arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-$   
15  $C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), o heteroariloxi( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ). Otros métodos preferidos comprenden la admi-  
20 nistración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que Q es ariloxi( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ). Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente alquilo( $C_1-C_6$ ).

25 Otros métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) benzocondensado, o un grupo de fórmula  $J_7$ :



en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos  $X^1$  y  $X^2$ , s y t son independientemente 1 ó 2, y  $Q^9$  es  $CF_2$ , S, O, o  $NR^{16}$ , y  $R^{16}$  es  
 5 hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, aril( $C_6-C_{10}$ )-sulfonilo o acilo; y Q es arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-$   
 10  $C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), o heteroariloxi( $C_2-C_9$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).

Métodos más preferidos comprenden la administración de  
 15 un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) benzocondensado; y Q es arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), he-  
 20 teroaril( $C_2-C_9$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), o heteroariloxi( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ).

Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  son cada uno  
 25 independientemente alquilo( $C_1-C_6$ ); y Q es arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), ariloxi( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )heteroarilo( $C_2-C_9$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ), o heteroariloxi( $C_2-C_9$ )arilo( $C_6-C_{10}$ ). Los métodos más preferidos utilizan  
 30 compuest s de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  s n cada uno

independientemente alquil ( $C_1-C_6$ ); y Q es ariloxi( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ).

Además de los métodos expuestos anteriormente, otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia), véase más arriba, en la que n es 1, y o bien  $R^1$  o bien  $R^2$  es hidrógeno. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es alcoxi, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, y o bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno. Los métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  y  $R^2$  se toman juntos para formar piperazinilo, alquil( $C_1-C_6$ )piperazinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazinilo, o heteroaril( $C_2-C_9$ )piperazinilo, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^2$  es 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 1, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno,  $R^2$  es 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ), y  $R^2$  es  $R^3$ alquilo( $C_2-C_6$ ) en el que  $R^3$  es morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 1, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno,  $R^2$  es  $R^3$ alquil( $C_2-C_6$ ) en el

que R<sup>3</sup> es morf lino, tiomorfolino, piperidin , pirrolidino, acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazino, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, o heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperazino, y bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno, o ambos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> no son hidrógeno.

En la exposición anterior, el término "alquilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de ellos.

El término "alcoxi", según se utiliza aquí, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "arilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por fluoro, cloro, bromo, perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (incluyendo trifluorometilo), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (incluyendo trifluorometoxi y difluorometoxi) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "heteroarilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye un radical orgánico derivado de un compuesto heterocíclico aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridil , furil , tienilo, is tiazolilo, pirazini-

lo, pirimidil , pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo u oxazolilo. Los grupos heteroarilo más preferidos incluyen piri-  
dilo, furilo o tienilo.

El término "acilo", como se usa aquí y salvo indica-  
5 ción en contra, incluye un radical de la fórmula general RCO en la que R es alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo o arilalquiloxi, y los términos "alquilo" o "arilo" son como se definen anteriormente.

El término "aciloxi", como se usa aquí, incluye grupos  
10 O-acilo, en los que "acilo" es como se define anteriormente.

El término "tratar" se refiere e incluye disminuir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más de sus síntomas; y "trata-  
15 miento" y "terapéuticamente" se refieren al hecho de tratar, como se define anteriormente.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de cualquiera de los compuestos utilizados en el transcurso de la práctica de la invención, con la condición  
20 aquí que sea suficiente para disminuir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más de sus síntomas.

Los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (I) que puede tener centros  
25 quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantiómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos, tautómeros y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas.

La presente invención también se refiere a un método  
30 que comprende la administración de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). Los ácidos posibles que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en forma de bases, de esta invención  
35 mencionados anteriormente son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como hidroclo-

ruro, hidr bromuro, hidr yoduro, nitrato, sulfato, bisulfa-  
to, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, ci-  
trato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fu-  
marato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato,  
5 etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pa-  
moato [es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxí-3-  
naftoato)].

La invención también se refiere a un método que com-  
prende la administración de una sal de adición de bases de  
10 fórmula (I). Las bases químicas que se pueden utilizar como  
reactivos para preparar sales con bases farmacéuticamente  
aceptables de los compuestos de fórmula (I) que tienen na-  
turaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no  
tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases n tóxi-  
15 cas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las que se deri-  
van de cationes farmacológicamente aceptables tales como  
cationes de metales alcalinos (v.g. potasio y sodio) y ca-  
tiones de metales alcalinotérreos (v.g., calcio y magne-  
sio), sales de adición de amonio o de aminas solubles en  
20 agua tales como N-metilglucamina-(meglumina) y las sales de  
(alcohol inferior)amonio y otras bases de aminas orgánicas  
farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a un método  
de tratamiento que se refiere a compuestos marcados isotó-  
25 picamente, que son idénticos a los expresados en la fórmula  
(I), pero diferentes por el hecho de que uno o más átomos  
está sustituido por un átomo que tiene una masa atómica o  
número másico diferente de la masa atómica o número másico  
encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isó-  
30 topos que se pueden incorporar en los compuestos relaciona-  
dos con la presente invención incluyen isótopos de hidróge-  
no, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro,  
tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  
 $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos relaciona-  
35 dos con la presente invención, sus profármacos y sales farma-  
céuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos  
pr fármacos, que contienen los isótopos anteriormente

menci nados y/u tros isót p s de tr s átomos, están den-  
tro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la  
invención marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en  
los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  
5  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o  
sustrato en el tejido. Se prefieren particularmente los  
isótopos tritiados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es de-  
cir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad.  
Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como  
10 deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas  
terapéuticas dando por resultado una mayor estabilidad me-  
tabólica, por ejemplo un aumento de semivida in vivo o re-  
quisitos de dosis menores, y, por tanto, pueden ser prefe-  
ridos en algunas circunstancias.

15 La presente invención también se refiere a una compo-  
sición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad,  
estado o trastorno del sistema nervioso periférico o cen-  
tral, en el que la enfermedad, estado o trastorno es enfer-  
medad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatis-  
20 mo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múlti-  
ple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Hunting-  
ton, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide  
cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado c n la  
edad o una enfermedad provocada por priones.

25 La presente invención también se refiere a una compo-  
sición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad,  
estado o trastorno en el que la enfermedad, estado o tras-  
torno es artritis (incluidas osteoartritis y artritis reu-  
matoide), enfermedad del intestino inflamado, enfermedad  
30 de Crohn, enfisema, neumopatía obstructiva crónica, enfer-  
medad de Alzheimer, toxicidad por trasplante de órganos,  
caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica  
de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, restenosis,  
enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporo-  
35 sis, desligamiento de implantes de articulaciones artifi-  
ciales, aterosclerosis (incluyendo la ruptura de la placa  
aterosclerótica), aneurisma de aorta (incluyendo el aneu-

risma de aorta abdominal y el aneurisma de a rta cerebral),  
insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio,  
apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo cefálico, lesión  
en la médula espinal, trastornos neurodegenerativos (agudos  
5 y crónicos), trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfer-  
medad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, de-  
presión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amilide  
cerebral, mejora nootrópica o de la cognición, esclerosis  
lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocu-  
10 lar, lesión corneal, degeneración macular, curación anor-  
mal de heridas, quemaduras, diabetes, invasión tumoral,  
crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización cor-  
neal, escleritis, SIDA, sepsia, choque séptico y otras en-  
fermedades caracterizadas por actividad de metaloproteina-  
15 sas y otras enfermedades caracterizadas por actividad de  
reprolisina mamífera en un mamífero, incluido un ser huma-  
no, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula  
(I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, eficaz  
en tales tratamientos, y un vehículo farmacéuticamente  
20 aceptable.

La invención también abarca composiciones farmacéuti-  
cas que contienen un profármaco de un compuesto de fórmula  
(I). Esta invención también abarca métodos de tratamiento o  
prevención de trastornos que se pueden tratar o prevenir  
25 por inhibición de metaloproteinasas de la matriz, por  
inhibición de reprolisina mamífera, que comprende adminis-  
trar profármacos de compuestos de fórmula (I). Un compuesto  
de fórmula (I) que tiene grupos amino, amido, hidroxilo o  
carboxílico libres se puede convertir en un profármaco. Los  
30 profármacos incluyen compuestos que contienen un resto de  
aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (v.g.,  
dos, tres o cuatro) restos de aminoácido que están unidos  
covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos ami-  
no, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de  
35 fórmula (I). Los restos de aminoácido incluyen los 20 ami-  
noácidos naturales, designados corrientemente por símbolos  
de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidro-

xilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos que contienen carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos que están enlazados covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través de la cadena lateral del profármaco que contiene un carbono carbonílico.

Un experto en la técnica apreciará que los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades. Un experto en la técnica también apreciará que cuando se utilicen los métodos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los métodos de la invención se pueden combinar con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

La presente invención se refiere también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) clásico tal como piroxicam, diclofenac, un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, un fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, un pirazolona tal como fenilbutazona; un salicilato tal como aspirina; una terapia analgésica o intraarticular, tal como un corticoide o un ácido hialurónico, tal como hialgán y sinvisc; un inmunosupresor, tal como ciclosporina, interferón, etc., por ejemplo, en terapia de transplante de órganos; un agente inhibidor de TNF- $\alpha$ , tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF, una molécula de inmunoglobulina receptora de TNF (tal como Enbrel®), metotrexato en bajas dosis, lefunimida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía oral o parenteral, etc.

Los métodos de la presente invención también se refieren a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de

fórmula (I) y, por ejemplo, un agente o agentes con acción sobre el SNC, tales antidepresivos (por ejemplo, sertralina), un fármaco anti-parkinsoniano, tal como deprenil, L-dopa, requip, miratex, etc.; un inhibidor de MAOB, tal como  
5 selegina, rasagilina, etc.; un inhibidor de COMP, tal como tolcapona (es decir, Tasmar); un inhibidor de A-2; un inhibidor de la recaptación de dopamina; un antagonista de NMDA; un agonista de nicotina; un agonista de dopamina; un inhibidor de óxido nítrico-sintasa neuronal; un fármaco  
10 anti-Alzheimer; un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezil (es decir, Aricept), Exelon (es decir, ENA 713 o rivastigmina), etc.; tetrahidroaminoacridina (es decir, Tacrine, Cognex, o THA); un inhibidor de COX-1 o COX-2, tal como celecoxib (es decir, Celebrex), rofecoxib (es  
15 decir, Vovx), etc.; propentofilina; metrifonato; una medicación antiapopléjica; un antagonista selectivo de NR2B; un antagonista del sitio de glicina; un antagonista del factor inhibidor de neutrófilos (NIF), etc. Los métodos de la presente invención se refieren además a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan  
20 o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un estrógeno; un modulador selectivo de estrógenos, tal como droloxifeno, lasofoxifeno, etc. Los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación, o  
25 composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente que da por resultado una reducción de A $\beta$ 1-40/1-42, tal como un inhibidor de la agregación de amiloide, un inhibidor de la secretasa, etc.

30 Además, los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, agentes para la osteoporosis tales como droloxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina. Los métodos de la  
35 presente invención se refieren también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que

usan comprenden un compuest de fórmula (I) y, por ejem-  
plo, un agente anticanceroso, tal como endostatina y an-  
giostatina; un fármaco citotóxico tal como adriamicina,  
daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotere o un  
5 alcaloide, tal como vincristina y antimetabolitos, tal como  
metotrexato; un agente cardiovascular tal como bloqueantes  
de los canales del calcio; un agente que reduce el nivel de  
lípidos tal como estatina, fibrato, un beta-bloqueante, un  
inhibidor de ACE, un antagonista del receptor 2 de angio-  
10 tensina e inhibidores de la agregación de plaquetas. Los  
métodos de la presente invención se refieren también a te-  
rapias de combinación que comprenden la administración de  
compuestos de fórmula (I) y otro tratamiento, tal como, por  
ejemplo, tratamiento de cirugía de implante fetal, terapia  
15 génica, etc.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz,  
incluyendo los inhibidores selectivos de MMP-2 y MMP-9,  
utilizados según los métodos de la presente invención, se  
20 pueden preparar según los métodos bien conocidos por los  
expertos en la técnica. Específicamente, en la Publicación  
PCT WO 96/27583, publicada el 7 de marzo de 1996, presenta-  
da como Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/401.049 el 8  
de marzo de 1995; la Publicación PCT WO 96/33768, publicada  
25 el 6 de agosto de 1998, presentada como Solicitud de Paten-  
te de EE.UU. No. 09/355.163 el 12 de enero de 1998; y la  
Publicación PCT WO 99/07675, publicada el 18 de febrero de  
1999, presentada como Solicitud de Patente de EE.UU. No.  
60/055.207 el 8 de agosto de 1997, han descrito métodos  
30 para la preparación de los inhibidores de metaloproteinasas  
de la matriz, de ácido  $\alpha$ -sulfonilaminohidroxámico, usados  
en los métodos de la presente invención. El contenido de  
las solicitudes de patentes de EE.UU. anteriores se  
incorporan aquí en su totalidad como referencia. Los com-  
35 puestos de fórmula (I) marcados isotópicamente de esta in-  
vención, y sus profármacos, se pueden preparar generalmente  
llevand a cabo los pr cedimient s descrit s en los Esque-

mas y/o en los Ejemplos y Preparaciones de las solicitudes incorporadas anteriormente, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por el reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

- 5 Las siguientes solicitudes de patentes de EE.UU. adicionales, que se refieren específicamente a otros inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, con amplia actividad, y sus métodos de preparación, también se incorporan aquí como referencia: la Solicitud de Patente de EE.UU. No.
- 10 09/154.969, presentada el 17 de septiembre de 1998 que se refiere a ácidos aril-sulfonamino-hidroxámicos cíclicos no selectivos; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/855.023, presentada el 17 de mayo de 1997 que se refiere a imidas cíclicas como inhibidores de MMP; la Solicitud de
- 15 Patente de EE.UU. No. 08/881.092, presentada el 9 de julio de 1997 que se refiere a ácidos sulfona-hidroxámicos cíclicos útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/242.504, presentada el 25 de julio de 1997 que se refiere a ácidos arilsulfonaminohidroxámicos; la
- 20 Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/892.417, presentada el 14 de julio de 1997 que se refiere a fosfanatos que son útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/125.055, presentada el 16 de enero de 1998 que se refiere a ácidos arilsulfonhidroxámicos cíclicos
- 25 útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/341.226, presentada el 27 de enero de 1998 que se refiere a N-hidroxi- $\beta$ -sulfonil-propionamidas útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/331.275, presentada el 18 de diciembre de 1997 que
- 30 se refiere a sulfonas cíclicas útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. Ser. 09/233.883, presentada el 20 de enero de 1999; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/216.402, presentada el 18 de diciembre de 1998; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/130.922,
- 35 presentada el 6 de agosto de 1998; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/290022, presentada el 9 de abril de 1999; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/287930, presentada

el 7 de abril de 1999; y la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/287.508, presentada el 7 de abril de 1999.

Otras aplicaciones relacionadas con compuestos inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, incorporadas aquí como referencia, son los siguientes: la Solicitud PCT No. PCT/EP98/08565, presentada el 23 de diciembre de 1998; y la Solicitud PCT No. PCT/EP98/06640, presentada el 9 de octubre de 1998.

Mediante el siguiente ensayo *in vivo* se muestra la capacidad de los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, o de sus sales farmacéuticamente aceptables (también denominadas en lo sucesivo como los inhibidores utilizados en la presente invención), para inhibir metaloproteinasas de la matriz, y se da una demostración de su eficacia para tratar enfermedades del sistema nervioso periférico y central.

Estudiando la regulación de los genes en astrocitos humanos estimulados por citocina, se ha detectado la sobreexpresión de uno de los inhibidores endógenos de MMP, TIMP-1 (Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa 1). En AD y cerebros controlados con igual edad, se ha observado una expresión incrementada de TIMP-1, MMP-2 y MMP-9. Se ha demostrado la expresión incrementada de dos de las MMP que se sabe que son inhibidas por TIMP-1, MMP-2 y MMP-9 (véase Tabla 1). Se ha seleccionado tejido cerebral del hipocampo y de la circunvolución frontal superior (SFG) para su análisis debido a que son atacados gravemente por la degeneración por AD; se estudió el cerebelo debido a que no está relativamente atacado por el proceso de la enfermedad. Se ha determinado que la expresión de MMP-2, MMP-9 y TIMP-1 se incrementan todas en el hipocampo y SFG. Las MMP-2 y -9 también aumentan en el cerebelo, pero quizás no es tan grande en extensión.

Tabla 1. Relación de la expresión de mRNA en AD frente a regiones cerebrales con igual edad.

|        | Región del hipocampo | Región de SFG | Región del cerebelo |
|--------|----------------------|---------------|---------------------|
| MMP-2  | 2,5 (p=0,002)        | 2,4 (p=0,006) | 1,5 (p=0,033)       |
| MMP-9  | 3,3 (p=0,040)        | 6,4 (p=0,006) | 2,5 (p=0,045)       |
| TIMP-1 | 1,8 (p=0,006)        | 2,2 (p=0,003) | 1,1 (p=0,541)       |

### Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para identificar los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz.

#### Inhibición de collagenasa humana (MMP-1)

Se activa collagenasa recombinante humana con tripsina, utilizando la siguiente relación: 10 µg de tripsina por 100 µg de collagenasa. La tripsina y la collagenasa se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añade un exceso de cinco veces (50 µg/10 µg de tripsina) del inhibidor de tripsina de soja.

Se preparan soluciones madre (10 mM) de los inhibidores en dimetilsulfóxido y después se diluyen utilizando el siguiente esquema:

10 mM → 120 µM → 12 µM → 1,2 µM → 0,12 µM.

Después se añaden veinticinco microlitros de cada concentración por triplicado a pocillos apropiados de una placa microfluor de 96 pocillos. La concentración final de inhibidor será una dilución 1:4 después de la adición de enzima y sustrato. Se crean testigos positivos (con enzima y sin inhibidor) en los pocillos D1-D6 y testigos negativos (sin enzima y sin inhibidor) en los pocillos D7-D12.

Se diluye collagenasa a 240 ng/ml y después se añaden 25 µl a pocillos apropiados de la placa microfluor. La concentración final de collagenasa en el ensayo es 60 ng/ml.

Se prepara sustrato (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) como una solución madre 5 mM en dimetilsulfóxido, y después se diluye a 20 µM en tampón de ensayo. El ensayo se inicia por adición de 50 µl de sustrato por poci-

llo de la placa microfluor para dar una concentración final de 10  $\mu$ M.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 360 nm, emisión a 460 nm) a tiempo 0 y después a intervalos de 20 minutos. El ensayo se efectúa a temperatura ambiente con un tiempo de ensayo típico de 3 horas.

Después se representa gráficamente la fluorescencia frente al tiempo tanto para el blanco como para las muestras que contienen colagenasa (se calcula la media de 1 s datos para determinaciones por triplicado). Se elige un punto de tiempo que proporcione una buena señal (el blanco) y que esté en una parte lineal de la curva (normalmente en torno a los 120 minutos) para determinar los valores  $CI_{50}$ . Se utiliza el tiempo cero como blanco para cada compuesto a cada concentración y estos valores se restan de los datos a 120 minutos. Los datos se representan gráficamente como concentración de inhibidor frente a % de testigo (fluorescencia del inhibidor dividida por la fluorescencia de la colagenasa sola x 100). Se determinan los valores  $CI_{50}$  a partir de la concentración de inhibidor que da una señal que es 50% del testigo.

Si resulta que los valores  $CI_{50}$  son menores que 0,03  $\mu$ M, entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones de 0,03  $\mu$ M, 0,003  $\mu$ M, 0,0003  $\mu$ M y 0,00003  $\mu$ M.

#### Inhibición de gelatinasa (MMP-2)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la gelatinasa usando el sustrato MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (10  $\mu$ M) en las mismas condiciones que la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1).

Se activa gelatinasa de 72 kD durante 16-18 horas con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico) 1 mM, a 4°C, y se diluye para dar una concentración final en el ensayo de 25 ng/ml. Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones finales en el ensayo de 30  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 0,3  $\mu$ M y 0,03  $\mu$ M. Cada concentración se hace por triplicado.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a

320 nm; emisión a 390) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

Las  $CI_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1). Si los valores  $CI_{50}$  dados son  
5 menores que  $0,03 \mu M$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de  $0,03 \mu M$ ,  $0,003 \mu M$ ,  $0,0003 \mu M$  y  $0,00003 \mu M$ .

#### Inhibición de actividad de estromelisina (MMP-3)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la estromelisina usando el sustrato MCA-Arg-Pro-Lis-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)- $NH_2$  ( $3 \mu M$ ) en condiciones similares que en la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1).

Se activa estromelisina humana durante 20-24 horas a  $37^\circ C$  con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico)  $2 mM$ , y se  
15 diluye para dar una concentración final en el ensayo de  $50 ng/ml$ . Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones finales en el ensayo de  $30 \mu M$ ,  $3 \mu M$ ,  $0,3 \mu M$  y  $0,03 \mu M$ . Cada concentración se hace por triplicado.

20 Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 320 nm; emisión a 390) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

Las  $CI_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1). Si los valores  $CI_{50}$  dados son  
25 menores que  $0,03 \mu M$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de  $0,03 \mu M$ ,  $0,003 \mu M$ ,  $0,0003 \mu M$  y  $0,00003 \mu M$ .

#### Inhibición de gelatinasa (MMP-9)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la gelatinasa usando el sustrato MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg- $NH_2$  ( $10 \mu M$ ) en las mismas condiciones que la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1).

Se activa gelatinasa de  $92 kD$  durante 2 horas con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico)  $1,5 mM$ , a  $37^\circ C$ , y se diluye  
35 para dar una concentración final en el ensayo de  $25 ng/ml$ . Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones

nes finales en el ensayo de 30  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  y 0,03  $\mu\text{M}$ .  
Cada concentración se hace por triplicado.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 320 nm; emisión a 390) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

Las  $\text{CI}_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1). Si los valores  $\text{CI}_{50}$  dados son menores que 0,03  $\mu\text{M}$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de 0,03  $\mu\text{M}$ , 0,003  $\mu\text{M}$ , 0,0003  $\mu\text{M}$  y 0,00003  $\mu\text{M}$ .

#### Inhibición de MMP-13

Se activa MMP-13 recombinante humana con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico) 2 mM durante 1,5 horas, a 37°C, y se diluye a 240  $\mu\text{g/ml}$  en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, cloruro de cinc 20  $\mu\text{M}$ , 0,02% de BRIJ). Se añaden veinticinco microlitros de enzima diluida por pocillo de una placa microfluor de 96 pocillos. La enzima se diluye después en una relación 1:4 en el ensayo por adición de inhibidor y sustrato para dar una concentración final en el ensayo de 60  $\mu\text{g/ml}$ .

Se preparan soluciones madre (10 mM) de inhibidores en dimetilsulfóxido y después se diluyen en tampón de ensayo, siguiendo el esquema de dilución de inhibidor para inhibición de colagenasa humana (MMP-1): Se añaden veinticinco microlitros de cada concentración por triplicado a la placa microfluor. Las concentraciones finales en el ensayo son 30  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  y 0,03  $\mu\text{M}$ .

Se prepara sustrato (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)- $\text{NH}_2$ ) igual que para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1), y se añaden 50  $\mu\text{l}$  a cada pocillo para dar una concentración final de ensayo de 10  $\mu\text{M}$ . Se toman lecturas de fluorescencia (excitación a 360 nm; emisión a 450 nm) a tiempo 0 y cada 5 minutos durante 1 hora.

Los testigos positivos constan de enzima y sustrato sin inhibidor, y los testigos negativos constan sólo de sustrato.

Los valores de  $CI_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de collagenasa humana (MMP-1). Si resulta que las  $CI_{50}$  son menores que  $0,03 \mu M$ , entonces se ensayan los inhibidores a concentraciones finales de  $0,03 \mu M$ ,  $0,003 \mu M$ ,  $0,0003 \mu M$  y  $0,00003 \mu M$ .

#### Ensayo de MMP-13 en película de colágeno

Se marca isotópicamente colágeno tipo I de rata con anhídrido acético  $^{14}C$  (T.E. Cawston y A.J. Barrett, *Anal. Biochem.*, 99, 340-345 (1979)) y se usa para preparar placas de 96 pocillos que contienen películas de colágeno marcadas isotópicamente (Barbara Johnson-Wint, *Anal. Biochem.*, 104, 175-181 (1980)). Cuando se añade una disolución que contiene collagenasa al pocillo, la enzima rompe el colágeno insoluble, que se desenrolla y, de este modo, se solubiliza. La actividad de la collagenasa es directamente proporcional a la cantidad de colágeno solubilizado, determinada por la proporción de radioactividad liberada en el sobrenadante, según se mide mediante recuento por centelleo estándar. Por lo tanto, los inhibidores de collagenasa son compuestos que reducen los recuentos radioactivos liberados respecto a los testigos que no tienen inhibidor. Una realización específica de este ensayo se describe con detalle más abajo.

Para determinar la selectividad de los compuestos por MMP-13 frente a MMP-1, usando colágeno como sustrato, se usó el siguiente procedimiento. Se activó proMMP-13 o proMMP-1 recombinante humana según los procedimientos explicados anteriormente. La MMP-13 o MMP-1 activada se diluye hasta  $0,6 \mu g/ml$  con tampón (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM,  $CaCl_2$  10 mM,  $ZnCl_2$  1  $\mu M$ , 0,05% de BRIJ-35, azida de sodio al 0,02%).

Se preparan soluciones madre del compuesto de prueba (10 mM) en dimetilsulfóxido. Las diluciones de los compuestos de prueba en el tampón Tris, anterior, se preparan a 0,2, 2,0, 20, 200, 2000 y 20000 nM.

Se pipetea 100  $\mu l$  de la dilución de fármaco apropiada y 100  $\mu l$  de enzima diluida, en pocillos de una placa de 96 pocillos que contiene películas de colágeno marcadas con

colágeno-<sup>14</sup>C. La concentración final de enzima es 0,3 µg/ml, mientras que la concentración final de fármaco es 0,1, 1,0, 10, 100, 1000 nM. Cada concentración de fármaco y testigo se analiza por triplicado. Los controles por triplicados también se ensayan para las condiciones en las que no está presente la enzima, y para la enzima en ausencia de cualquier compuesto.

Se incuban las placas a 37°C durante un período de tiempo tal que se solubilice alrededor del 30-50% del colágeno disponible - determinado contando los pocillos testigo adicionales a diversos tiempos. En la mayoría de los casos, se requieren alrededor de 9 horas de incubación. Cuando el ensayo ha progresado suficientemente, se retira el sobrenadante de cada pocillo, y se cuenta en un contador de centelleo. Los recuentos del fondo (determinados por los recuentos en los pocillos sin enzima) se restan de cada muestra y el % de liberación se calcula con relación a los pocillos con enzima sólo y sin inhibidor. Se promedian los valores triplicados para cada punto, y los datos se representan gráficamente como porcentaje de liberación frente a concentración de fármaco. Las CI<sub>50</sub> se determinan a partir del punto en el que se obtiene una inhibición del 50% de liberación del colágeno marcado con isótopos radioactivos.

Para determinar la identidad de las collagenasas activas en medio acondicionado de cartílago, se llevaron a cabo ensayos usando colágeno como un sustrato, medio acondicionado de cartílago que contiene actividad de collagenasa, e inhibidores de selectividad cambiante. Se recogió el medio acondicionado de cartílago durante el tiempo en el que estaba ocurriendo la degradación del colágeno, y de este modo es representativo de las collagenasas responsables de la ruptura del colágeno. Se llevaron a cabo ensayos como se explica anteriormente, excepto que, en vez de usar MMP-13 recombinante o MMP-1 recombinante, la fuente de enzima fue medio acondicionado de cartílago.

Degradación de colágeno de cartílago inducida  
por IL-1 a partir de cartílago nasal bovino

Este ensayo usa explantes de cartílago nasal bovino que se usan habitualmente para probar la eficacia de diversos compuestos para inhibir la degradación de proteoglicanos inducida por IL-1 o bien la degradación de colágeno inducida por IL-1. El cartílago nasal bovino es un tejido que es muy similar al cartílago articular, es decir, condrocitos rodeados por una matriz que es principalmente colágeno tipo II y agregano. El tejido se usa debido a que: (1) es muy similar al cartílago articular, (2) está fácilmente disponible, (3) es relativamente homogéneo, y (4) se degrada con cinéticas predecibles después de la estimulación con IL-1.

Se han usado dos variaciones de este ensayo para ensayar compuestos. Ambas variaciones dan datos similares. Las dos variaciones se describen más abajo:

#### Variación 1

Se colocan tres tapones de cartílago nasal bovino (aproximadamente 2 mm de diámetro x 1,5 mm de largo) en cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 24 pocillos. Se añade entonces a cada pocillo un ml de medio sin suero. Los compuestos se preparan como disoluciones madre de 10 mM en DMSO, y entonces se diluyen apropiadamente en medio sin suero hasta unas concentraciones finales de, por ejemplo, 50, 500 y 5000 nM. Cada concentración se ensaya por triplicado.

Se añade IL-1 $\alpha$  recombinante humana (5 ng/ml) (IL-1) a pocillos testigo por triplicado y a cada pocillo que contiene el fármaco. También se preparan pocillos testigo por triplicado en los que no se añade fármaco ni IL-1. Se elimina el medio, y se añade medio reciente que contiene IL-1 y las concentraciones apropiadas de fármaco en los días 6, 12, 18 y 24, o cada 3-4 días si es necesario. El medio eliminado para cada punto de tiempo se almacena a -20°C para análisis posterior. Cuando el cartílago en los pocillos con IL-1 sola se ha resorbido casi completamente (alrededor del día 21), el experimento ha terminado. Se elimina el medio y se almacena. Se reúnen partes alícuotas (100  $\mu$ l) de cada

pocillo a cada punto de tiempo, se ponen en digestión con papaína y entonces se analizan para determinar el contenido de hidroxiprolina. La hidroxiprolina de fondo (promedio de pocillos sin IL-1 y sin fármaco) se resta de cada punto de los datos, y se calcula el promedio para cada triplicado. Los datos se expresan entonces como un porcentaje del valor medio de IL-1 sola, y se representa gráficamente. La  $CI_{50}$  se determina a partir de esta gráfica.

#### Variación 2

10 El montaje experimental es el mismo que el explicado anteriormente en la variación 1, hasta el día 12. En el día 12, se elimina el medio acondicionado de cada pocillo, y se congela. Entonces se añade a cada pocillo un ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene 0,5  $\mu\text{g/ml}$  de tripsina, y se continúa la incubación durante 48 horas adicionales a 37°C. Después de 48 horas de incubación en tripsina, se elimina la solución de PBS. Se reúnen partes alícuotas (50  $\mu\text{l}$ ) de la solución de PBS/tripsina y los dos puntos de tiempo previos (días 6 y 12), se hidrolizan y se determina el contenido de hidroxiprolina. Se resta la hidroxiprolina de fondo (promedio de pocillos sin IL-1 ni fármaco) de cada punto de datos y se calcula el promedio para cada triplicado. Los datos se expresan entonces como un porcentaje del valor medio de IL-1 sola, y se representa gráficamente. La  $CI_{50}$  se determina a partir de esta gráfica. En esta variación, el transcurso del tiempo del experimento se acorta considerablemente. La adición de tripsina durante 48 horas después de 12 días de estimulación con IL-1 libera probablemente cualquier colágeno tipo II que haya sido dañado por la actividad de la collagenasa pero que no se ha liberado todavía de la matriz del cartílago. En ausencia de estimulación con IL-1, el tratamiento de tripsina sólo produce bajos niveles de fondo de degradación de colágeno en los explantes de cartílago.

#### 35 Inhibición de gelatinasa de 92 kD humana (MMP-9)

Se ensaya la inhibición de la actividad de gelatinasa de 92 kD (MMP-9) usando el sustrato Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-

Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (10 μM) en condiciones similares a las descritas anteriormente para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1).

Se activa gelatinasa de 92 kD recombinante humana (MMP-9, gelatinasa B) durante 2 horas con acetato p-aminofenil-mercúrico 1 mM (a partir de una solución madre 100 mM recién preparada en NaOH 0,2 N) a 37°C.

Soluciones madre 10 mM de inhibidores en dimetilsulfóxido se diluyen en serie en tampón de ensayo (TRIS 50 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, ZnCl<sub>2</sub> 20 μM y BRIJ-35 al 0,02% (v/v)) utilizando el esquema siguiente:

10 mM → 120 μM → 12 μM → 1,2 μM → 0,12 μM.

Si es necesario se preparan diluciones adicionales siguiendo este mismo esquema. En cada ensayo se utiliza un mínimo de cuatro concentraciones de inhibidor para cada compuesto. Después se añaden 25 μl de cada concentración a pocillos triplicados de una placa microfluor con 96 pocillos negros de fondo en U. Como el volumen final de ensayo es 100 μl, las concentraciones finales de inhibidor son el resultado de una dilución 1:4 adicional (es decir, 30 μM → 3 μM → 0,3 μM → 0,03 μM, etc.). También se preparan por triplicado un blanco (sin enzima y sin inhibidor) y un testigo positivo en enzima (con enzima y sin inhibidor).

La enzima activada se diluye a 100 ng/ml en tampón de ensayo, se añaden 25 μl por pocillo a los pocillos apropiados de la microplaca. La concentración final de enzima en el ensayo es 25 ng/ml (0,27 nM).

Una solución madre en dimetilsulfóxido cinco mM de sustrato (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) se diluye en tampón de ensayo a 20 μM. El ensayo se inicia por adición de 50 μl de sustrato diluido dando una concentración final de ensayo de sustrato 10 μM. A tiempo cero, se toma inmediatamente una lectura de la fluorescencia (excitación a 320; emisión a 390), y se toman lecturas subsiguientes cada quince minutos a temperatura ambiente con un lector de placas de pocillos múltiples PerSeptive Biosystems CytoFluor, con la ganancia a 90 unidades.

Se representa el valor medi de fluorescencia de la enzima y el blanco frente al tiempo. Se elige uno de los primeros puntos de tiempo de la parte lineal de esta curva para hacer las determinaciones de  $CI_{50}$ . El punto de tiempo  
5 cero para cada compuesto a cada dilución se resta del último punto de tiempo y los datos se expresan entonces como porcentaje del testigo de enzima (fluorescencia del inhibidor dividido por fluorescencia del testigo positivo de enzima x 100). Los datos se representan gráficamente como  
10 concentración de inhibidor frente a porcentaje de testigo de enzima. Los valores  $CI_{50}$  se definen como la concentración de inhibidor que da una señal que es 50% del testigo positivo de enzima.

#### Ensayo de agrecanasa

15 Se aíslan condrocitos porcinos primarios de cartílago de articulación por digestión secuencial con tripsina y colagenasa, seguida de digestión con colagenasa toda la noche, y se cultivan en placa a  $2 \times 10^5$  células por pocillo en placas de 48 pocillos con  $5 \mu\text{Ci/ml}$  de  $^{35}\text{S}$  (1000 Ci/mmol)-  
20 azufre en placas revestidas con colágeno de tipo I. Se deja que las células incorporen el marcador en su matriz de proteoglicanos (aproximadamente 1 semana) a  $37^\circ\text{C}$ , en una atmósfera con 5% de  $\text{CO}_2$ .

La noche antes de iniciar el ensayo, las monocapas de  
25 condrocitos se lavan dos veces en DMEM/1% de PSF/G y después se dejan incubar en DMEM/1% de FBS reciente toda la noche.

A la mañana siguiente, los condrocitos se lavan una vez en DMEM/1% de PSF/G. El lavado final se deja asentar  
30 sobre las placas en la incubadora mientras se están haciendo las diluciones.

Los medios y las diluciones se pueden hacer como se describe en la Tabla siguiente.

35

|               |                           |
|---------------|---------------------------|
| Medio testigo | DMEM solo (medio testigo) |
| Medio IL-1    | DMEM + IL-1 (5 ng/ml)     |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diluciones de fármaco | <p>Preparación de todas las soluciones madre de los compuestos a 10 mM en DMSO.</p> <p>Preparación de una solución madre 100 µM de cada compuesto en DMEM en placas de 96 pocillos.</p> <p>Conservación en frigorífico toda la noche.</p> <p>El día siguiente, preparación de diluciones en serie en DMEM con IL-1 hasta 5 µM, 500 nM y 50 nM.</p> <p>Aspiración del lavado final de los pocillos y adición de 50 µl de compuesto de las diluciones anteriores a 450 µl de medio IL-1 en pocillos apropiados de las placas de 48 pocillos.</p> <p>Concentraciones finales de compuesto iguales a 500 nM, 50 nM y 5 nM.</p> <p>Todas las muestras se completan por triplicado con muestras Testigo e IL-1 sola sobre cada placa.</p> |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Se marcan las placas y sólo se utilizan los 24 pocillos interiores de la placa. Sobre una de las placas, se designan varias columnas como IL-1 (sin fármaco) y Testigo (sin IL-1 y sin fármaco). Estas columnas testigo se cuentan periódicamente para vigilar la liberación de 35S-proteoglicano. Se añaden a los pocillos (450 µl) los medios Testigo e IL-1 seguidos de compuesto (50 µl) con objeto de iniciar el ensayo. Las placas se incuban a 37°C, con una atmósfera que contiene 5% de CO<sub>2</sub>.

El ensayo se termina (9-12 horas) cuando la liberación es del 40-50% (cuando CPM del medio de IL-1 es 4-5 veces el del medio testigo) según se estima por recuento por centelleo del líquido (LSC) de muestras de medio. Se retira el medio de todos los pocillos y se pone en tubos de centelleo. Se añade material de centelleo y se adquieren los recuentos radiactivos (LSC). Para solubilizar las capas de células, se añaden 500 µl de tampón de digestión con papaína (Tris 0,2 M, pH 7,0, EDTA 0,5 mM, DTT 5 mM, y 1 mg/ml de papaína) a cada pocillo. Las placas con solución de digestión se incuban a 60°C toda la noche. La capa de células se retira de las placas al día siguiente y se pone en tubos de centelleo. Después se añade el material de centelleo y las muestras se someten a recuento (LSC).

Se determina el porcentaje de recuentos liberados a partir del total presente en cada pocillo. Se hacen las medias de los triplicados, restando de cada pocillo el fondo de testigo. El porcentaje de inhibición de compuesto se basa en las muestras de IL-1 como 0% de inhibición (100% de recuentos totales).

Inhibición de la producción de TNF soluble

La capacidad de los compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la producción/liberación celular de TNF y, consecuentemente, demostrar su eficacia para tratar enfermedades que implican la disregulación de TNF, se demuestra por el siguiente ensayo in vitro:

Método para la evaluación de actividad de la enzima recombinante que convierte TNF- $\alpha$

Expresión de TACE recombinante

Un fragmento de ADN que codifica la secuencia señal, el prodominio y el dominio catalítico de TACE (aminoácidos 1-473), se puede amplificar por reacción en cadena de la polimerasa utilizando un banco de ADNc de pulmón humano como molde. El fragmento amplificado se clona después en vector pFastBac. La secuencia de ADN del inserto se confirma para las dos cadenas. Un bacmido preparado utilizando pFastBac en E. coli DH10Bac se transfecta en células SF9 de insectos. Después, las partículas de virus se amplifican a las fases P1, P2 y P3. El virus P3 se infecta tanto en las células insectiles Sf9 como High Five y se propaga a 27°C durante 48 horas. Se recoge el medio y se utiliza para ensayos y purificación adicional.

Preparación de sustrato extinguido fluorescente:

Se prepara un sustrato TNF- $\alpha$  peptídico modelo (LY-Leucina-Alanina-Glutamina-Alanina-Valina-Arginina-Serina-Serina-Lisina(CMTR)-Arginina (LY = amarillo Lucifer; CMTR = carboxitetrametil-rodamina)), y se estima la concentración por la absorbancia a 560 nm ( $E_{560}$ , 60.000 M-1CM-1) de acuerdo con el método de Geoghegan, KF, "Improved method for converting an unmodified peptide to an energy-transfer

substrate for a protease" Bioconjugate Chem. 7, 385-391 (1995). Este péptido abarca el sitio de escisión en pro-TNF que es escindido in vivo por TACE.

#### Reacción enzimática

5 La reacción, llevada a cabo en una placa de 96 pocillos (Dynatech), comprende 70  $\mu$ l de solución tampón (Hepes-HCl 25 mM, pH 7,5, más  $\text{ZnCl}_2$  20  $\mu$ M), 10  $\mu$ l de sustrato extinguido fluorescente 100  $\mu$ M, 10  $\mu$ l de una solución (al 5%) en DMSO de compuesto de ensayo y una cantidad de enzima r-  
10 TACE que provocará 50% de escisión en 60 minutos - en un volumen total de 100  $\mu$ l. La especificidad de la escisión enzimática en el enlace amido entre alanina y valina se verifica por HPLC y espectrometría de masas. Las velocidades iniciales de escisión se vigilan midiendo la velocidad  
15 de incremento en la fluorescencia a 530 nm (excitación a 409 nm) a lo largo de 30 minutos. El experimento se controla como sigue: 1) en cuanto a la fluorescencia de fondo del sustrato; 2) en cuanto a la fluorescencia del sustrato completamente escindido; 3) en cuanto a la extinción o aumento  
20 de la fluorescencia de soluciones que contienen compuesto de ensayo.

Los datos se analizan como sigue. Las velocidades de las reacciones "testigo" que no contienen compuesto de ensayo se promediaron para establecer el valor del 100%. La  
25 velocidad de la reacción en presencia de compuesto de ensayo se comparó con la velocidad en ausencia de compuesto y se tabuló como "porcentaje de testigo que no contiene compuesto de ensayo". Los resultados se representan gráficamente como "% de testigo" frente a log de la concentración  
30 de compuesto y se determina un punto semi-máximo o valor de  $\text{CI}_{50}$ . Las  $\text{CI}_{50}$  para el ensayo anterior es una medida de la inhibición de la actividad proteolítica de TACE a  $\text{TNF-}\alpha$ . El bloqueo de la unión de  $\text{TNF-}\alpha$  a TACE, como se usa aquí, es como se describe en las Patentes de EE.UU. 5.830.742, expedida el 3 de noviembre de 1998.

#### Ensayo con monocitos humanos

Se aislar n células mononucleares humanas a partir de

sangre humana anti-c agulada utilizando una técnica de separación Ficoll-hypaque en una etapa. (2) Las células mononucleares se lavaron tres veces en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) con cationes divalentes y se resuspendieron a una densidad de  $2 \times 10^6$ /ml en HBSS que contenía 1% de BSA. Los recuentos diferenciales determinados utilizando el analizador Abbott Cell Dyn 3500 indicó que los monocitos fluctuaban de 17 a 24% de las células totales en estas preparaciones.

10 Se dividieron en alícuotas 180  $\mu$ l de la suspensión de células en placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar). Las adiciones de compuestos y LPS (100 ng/ml de concentración final) dieron un volumen final de 200  $\mu$ l. Todas las condiciones se realizaron por triplicado. Después de cuatro  
15 horas de incubación a 37°C en un incubadora de CO<sub>2</sub> humidificado, las placas se retiraron y centrifugaron (10 minutos a aproximadamente 250 x g) y los líquidos sobrenadantes se separaron y ensayaron para determinar TNF- $\alpha$  utilizando el kit R&D ELISA.

20 Un grupo de compuestos preferidos, más preferiblemente compuestos de la fórmula (I), que se pueden identificar por los métodos de la presente invención, incluye aquellos inhibidores que poseen potente actividad frente a MMP-2 y MMP-9 (preferiblemente una CI<sub>50</sub> menor que 500 nM, más preferiblemente 100 nM, lo más preferiblemente 50 nM), preferiblemente en los que dicha actividad inhibidora de MMP-2 y MMP-9 es actividad selectiva para MMP-2 y MMP-9. Los compuestos de fórmula (I) poseen sorprendentemente actividad selectiva frente a MMP-2 y MMP-9. Específicamente, los compuestos de  
30 fórmula (I) tienen unas CI<sub>50</sub> menores que 500 nM tanto frente a MMP-2 como a MMP-9, o frente a uno de los dos.

Para administración a mamíferos, incluidos seres humanos, según los métodos de tratamiento de la presente invención, para el tratamiento de un trastorno, estados o una  
35 enfermedad del sistema nervioso periférico o central se puede utilizar una gama de vías convencionales, incluyendo la oral, parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o

subcutáneas), bucal, anal y tópica. En general, los compuestos de la invención (también conocidos aquí en lo sucesivo como los compuestos activos) se administrarán a dosis diarias entre aproximadamente 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal del sujeto que hay que tratar, preferiblemente alrededor de 0,3 a 5 mg/kg. Preferiblemente, el compuesto activo se administrará oral o parenteralmente. Sin embargo, necesariamente habrá alguna variación en la dosificación dependiendo del estado del sujeto que se esté tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para cada sujeto en particular.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia gama de formas de dosificación diferentes, en general los compuestos terapéuticamente activos de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que fluctúan de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, con fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes o tinturas, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o

de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos. En el caso de animales, ventajosamente están contenidos en un pienso para animales o en el  
5 agua de bebida a una concentración de 5-5.000 ppm, preferiblemente de 25 a 500 ppm.

Para administración parenteral (uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo o intravenoso) según la presente invención, habitualmente se prepara una solución inyectable estéril del ingrediente activo. Se pueden emplear  
10 soluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención ya sea en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones tendrán que ajustarse y tamponarse adecuadamente, preferiblemente a un pH mayor que  
15 8, si es necesario, y el diluyente líquido primero se hará isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones  
20 en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica. En el caso de animales, los compuestos se pueden administrar intramuscular o subcutáneamente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,1 a 50  
25 mg/kg/día, ventajosamente 0,2 a 10 mg/kg/día dados en una sola dosis o hasta 3 dosis divididas.

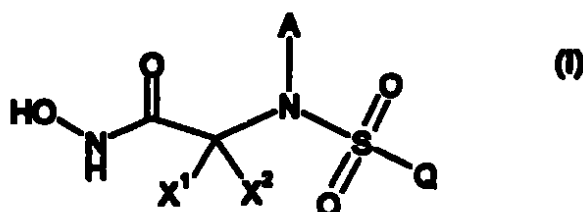
Para los métodos de la presente invención, los compuestos activos descritos aquí se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, v.g., que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.  
30

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención son aportados convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador con bomba que es  
35 apretado bombeado por el paciente, como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un contenedor

presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, v.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad  
5 de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para aportar una cantidad medida. El envase presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos de, por ejemplo, gelatina) para uso en un in-  
10 halador o insuflador, que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

**REIVINDICACIONES**

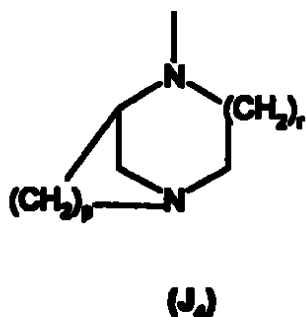
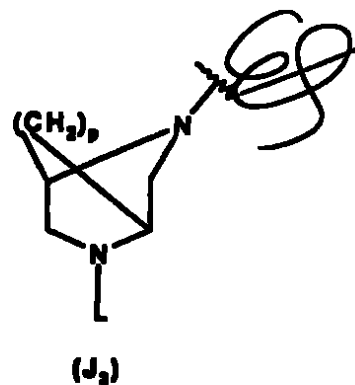
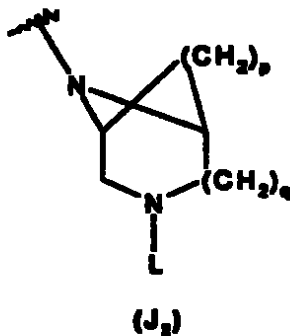
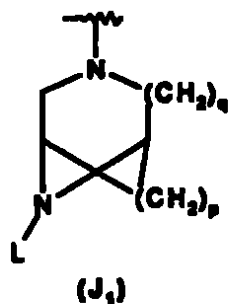
1. Un método para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad y enfermedades provocadas por priones, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I):



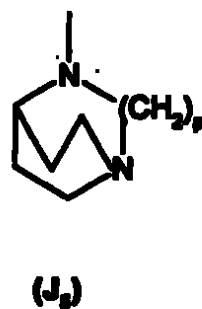
o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A es H o  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ ; en el que n es 0 a 6; y Z es hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o  $NR^1R^2$  en el que cada  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, acil( $C_1-C_6$ )piperidilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^5$ alquilo( $C_2-C_6$ ), alquil( $C_1-C_5$ )( $CHR^3$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^3$  es hidroxilo, aciloxi ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), piperazino, acilamino ( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tio, aril( $C_6-C_{10}$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )-sulfinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfoxilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfoxilo, amino, alquil( $C_1-C_6$ )-amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>amino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )-piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, morfolino,

tiomorfolino, piperidino o pirrolidino;  $R^4$ alquilo( $C_1-C_6$ ),  
alquil( $C_1-C_5$ )(CHR<sup>4</sup>)alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^4$  es piperidi-  
lo, alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo,  
aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-pi-  
5 peridilo o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo; y  
CH( $R^5$ )COR<sup>6</sup> en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-$   
 $C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tioalquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )tio-alqui-  
lo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ),  
10 aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonil-  
alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilalquilo( $C_1-C_6$ ), hidro-  
xialquilo( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino-  
alquilo( $C_1-C_6$ ), (heteroaril( $C_2-C_9$ )amino)<sub>2</sub>alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 $R^7R^8$ NCOalquilo( $C_1-C_6$ ) o  $R^7$ OCO-alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^7$  y  
15  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste  
en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y  
heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ); y  $R^6$  es  $R^9O$  o  $R^9R^{10}N$  en el  
que  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente del  
grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-$   
20  $C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ );  
o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$  se pueden tomar jun-  
tos para formar un azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo,  
tiomoroflinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquino-  
linilo, tetrahidroisoquinolinilo, acil( $C_1-C_6$ )piperazinilo,  
25 alquil( $C_1-C_6$ )piperazinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazinilo, hete-  
roaril( $C_2-C_9$ )piperazinilo o un anillo de diazabiccicloalqui-  
lo puenteado seleccionado del grupo que consiste en:



y



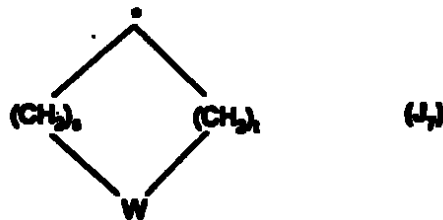
en los que p es 1, 2 ó 3;

q es 1 ó 2;

r es 0 ó 1;

- 5 L es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del  
grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoro-  
metilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (di-  
fluorometileno), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (difluorometileno) alquilo(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>3</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-al-  
quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>) arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hi-  
droxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperazinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
hetero-aril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>) tio-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), al-  
20 quil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) sulfinil-  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

amin )<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>11</sup>COalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>11</sup> es  
R<sup>12</sup>O o R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno  
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril(C<sub>2</sub>-  
5 C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>14</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>14</sup> es  
acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino,  
heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidi-  
10 no, pirrolidino, piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperidilo,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo;  
o X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se pueden tomar juntos para formar un ci-  
15 cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzo-  
condensado o un grupo de la fórmula (J<sub>7</sub>):



en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco  
es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son inde-  
20 pendentemente cada uno 1 ó 2, y W es CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> o  
NR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil (C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-al-  
quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C=O)-;  
25 Q es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>),  
ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), he-  
teroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-ari-  
30 lo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ari-  
lo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aril (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-

quil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril xi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
5 heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), en los que cada un o de los grupos arilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
15

con la condición de que cuando X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> sea CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente, el otro de X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo.

20

2. Un método de tratamiento según la reivindicación 1, en el que A es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C=O)-Z, Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

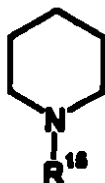
25 3. Un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que n es 2.

4. Un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

35 5. Un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometil, trifluorometxi, difluorometoxi, alqui-

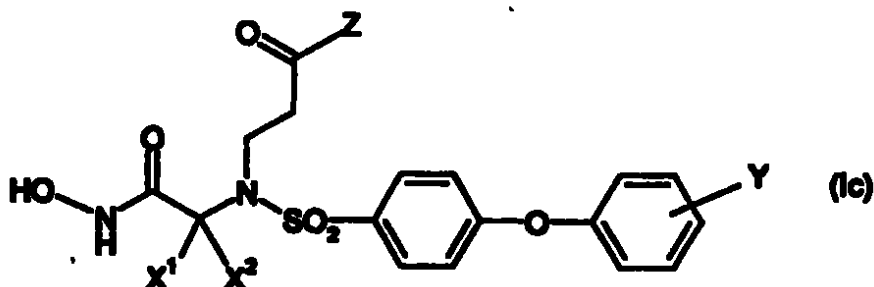
lo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno.

6. Un método de tratamiento según la reivindicación 2, en el que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman juntos para formar cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), oxaciclohexanilo, tiociclohexanilo, indanilo o un grupo de la fórmula:



en la que R<sup>15</sup> es acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo.

7. Un método de tratamiento según la reivindicación 1, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (Ic):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

X<sup>1</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X<sup>2</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloal-

quil ( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;  
Z es hidroxilo o alcoxi ( $C_1-C_6$ ); y

Y es un sustituyente en cualquiera de los átomos de carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más preferiblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenilo; seleccionado independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo ( $C_1-C_6$ ).

8. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en el que Y es fluoro o cloro.

9. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en el que Y es fluoro o cloro en la posición 4 del anillo de fenoxi.

10. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en el que  $X^1$  y  $X^2$  tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o de 4-tetrahidropiraniilo.

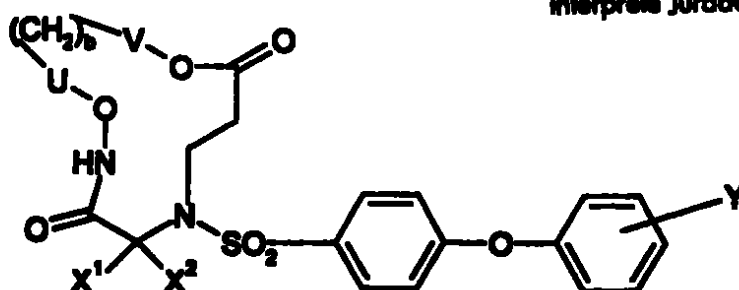
11. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, en el que Z es hidroxilo.

12. Un método de tratamiento según la reivindicación 7, que comprende la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:  
éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico;  
ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico;  
éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;  
ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;

- ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;
- 5 ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;
- 10 ácido 3-[[4-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;
- 15 ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoyl-1-metiletil)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoyl-1-metiletil)amino]propiónico;
- 20 ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoylciclohexil)amino]propiónico; ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoylciclopentil)amino]propiónico;
- 25 ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoylciclopentil)amino]propiónico.

13. Un método para tratar en un mamífero una enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de
- 30 Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad y
- 35 enfermedades provocadas por priones, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un profármaco de la fórmula (Id):

EG



en la que

$X^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

5  $X^2$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); o

$X^1$  y  $X^2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;

Y es un sustituyente en cualquiera de los átomos de  
10 carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más preferiblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenilo, seleccionado independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro,  
15 trifluorometilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo( $C_1-C_6$ ); y

U y V son independientemente carbonilo, metileno,  $SO_2$  o  $SO_3$ , y b es un número entero de uno a tres, en el que cada grupo metileno está opcionalmente sustituido con hi-  
20 droxi.

14. Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de un mamífero que sufre una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero  
25 sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo  
30 relacionado con la edad y enfermedades provocadas por

priones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

15        15. Un método de tratamiento de combinación que comprende la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y
- (ii) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

10        16. Un método de tratamiento de combinación según la reivindicación 15, en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, y pirazolonas.

20        17. Un método de tratamiento de combinación que comprende la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y
- (ii) un inhibidor de COX-1 o COX-2.

25        18. Un método de tratamiento de combinación según la reivindicación 17, en el que el inhibidor de COX-2 se selecciona del grupo que consiste en celecoxib y rofecoxib.

30        19. Un método de tratamiento de combinación que comprende la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y
- (ii) un agente del SNC.

35        20. Un método de tratamiento de combinación según la reivindicación 19, en el que el agente del SNC se selecciona del grupo que consiste en un antidepresivo, sertralina, fármacos anti-parkinsonianos, deprenil, L-dopa, requip,

miratex; inhibidores de MAOB, selegina, rasagilina; inhibidores de comp, tolcapona; inhibidores de A-2; inhibidores de la recaptación de la dopamina; antagonistas de NMDA; agonistas de nicotina; agonistas de dopamina; inhibidores de óxido nítrico-sintasa neuronal, fármacos anti-Alzheimer, inhibidores de acetilcolinesterasa, donepezil, Exelon, tetrahidroaminoacridina, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, celecoxib, rofecoxib, propentofilina, metrifonato, una medicación antiapopléjica, antagonistas selectivos de NR2B; antagonistas del sitio de glicina; y antagonistas factor inhibidor de neutrófilos (NIF).

21. Un método de tratamiento de combinación que comprende la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y
- (ii) un modulador de estrógenos.

22. Un método de tratamiento de combinación según la reivindicación 21, en el que el modulador de estrógenos se selecciona del grupo que consiste en droloxifeno, y lasofoxifeno.

23. Un método de tratamiento de combinación que comprende la administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente eficaces de:

- (i) un compuesto de fórmula (I); y
- (ii) un agente que da por resultado la reducción de A $\beta$ 1-40/1-42.

30

24. Un método de tratamiento de combinación según la reivindicación 21, en el que el agente que da por resultado la reducción de A $\beta$ 1-40/1-42 se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la agregación de amiloide e inhibidores de la secretasa.

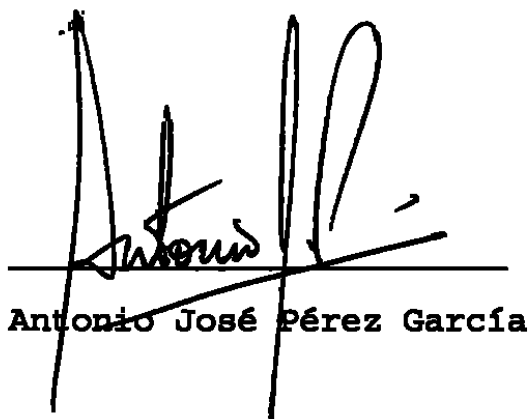
35

153  
7A

Yo, Antonio José Pérez García, Traductor de ELZABURU, S.A., Agentes de la Propiedad Industrial, calle de Miguel Angel 21, Madrid, declaro solemne y sinceramente que estoy bien familiarizado con los idiomas español e inglés y que lo siguiente es una traducción fiel al idioma español de la solicitud de Patente de EE.UU. No. 60/157,083.

Y HAGO ESTA SOLEMNE DECLARACION, consciente de que la misma es verdadera.

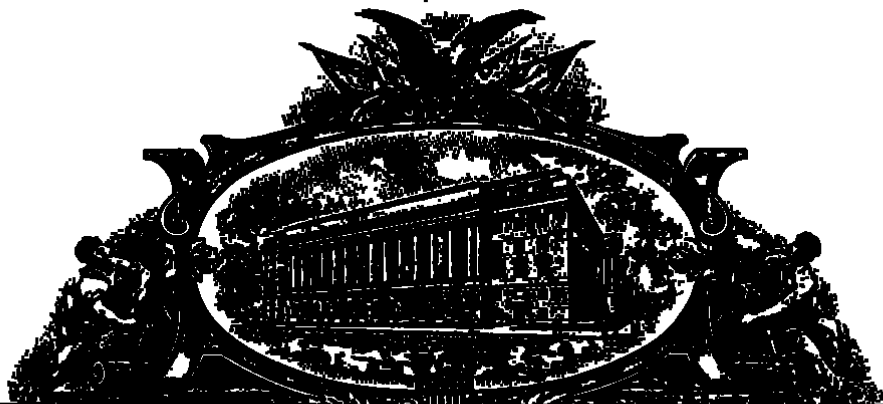
Firmado en Madrid, España, hoy, día 6 de Julio de 2000.



Antonio José Pérez García

158 34  
75

PA 250552



# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**May 18, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/157,083**

**FILING DATE: October 01, 1999**



**By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. SWAIN**

**Certifying Officer**

10/01/99 16714 U.S. PTO

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

75  
76

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

|                                                                                                                                                                                                                       |            |                                                                        |                                                      |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------|
| Docket Number                                                                                                                                                                                                         |            | PC10510                                                                | Type a plus sign (+) inside this box                 | +        |
| INVENTOR(s)/APPLICANT(s)                                                                                                                                                                                              |            |                                                                        |                                                      |          |
| LAST NAME                                                                                                                                                                                                             | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL                                                         | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |          |
| SAHAGAN                                                                                                                                                                                                               | BARBARA    | G.                                                                     | MYSTIC, CT                                           |          |
| VILLALOBOS                                                                                                                                                                                                            | ANABELLA   |                                                                        | NIAHTIC, CT                                          |          |
|                                                                                                                                                                                                                       |            |                                                                        |                                                      |          |
|                                                                                                                                                                                                                       |            |                                                                        |                                                      |          |
|                                                                                                                                                                                                                       |            |                                                                        |                                                      |          |
| TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)                                                                                                                                                                           |            |                                                                        |                                                      |          |
| ALPHA-SULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL OR CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS                                                                       |            |                                                                        |                                                      |          |
| CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                                                                                                                |            |                                                                        |                                                      |          |
| Paul H. Ginsburg<br>Pfizer Inc<br>235 East 42nd Street<br>New York, NY 10017-5755                                                                                                                                     |            |                                                                        |                                                      |          |
| ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)                                                                                                                                                                     |            |                                                                        |                                                      |          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification Number of Pages: 36 pages                                                                                                                                           |            | <input checked="" type="checkbox"/> Claim(s) Number of Pages: 10 pages |                                                      |          |
| <input type="checkbox"/> Drawing(s) Number of Sheets                                                                                                                                                                  |            | <input checked="" type="checkbox"/> Other (specify) Abstract: 1 page   |                                                      |          |
| METHOD OF PAYMENT (check one)                                                                                                                                                                                         |            |                                                                        |                                                      |          |
| <input type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees                                                                                                                      |            |                                                                        | PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)                    | \$150.00 |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed. |            |                                                                        |                                                      |          |

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.



No.



Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: \_\_\_\_\_

Respectfully submitted,

SIGNATURE

*[Signature]*

DATE: OCTOBER 1, 1999

TYPED or PRINTED NAME

ROY F. WALDRON

REGISTRATION NO: 42,208

(if appropriate)



Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL LABEL NO. EL163958913US

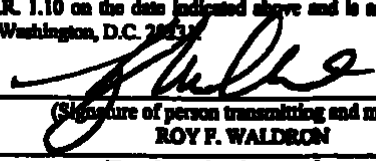
36

A/PROV 97

PC10510

EXPRESS MAIL CERTIFICATION

"Express Mail" Label No. EL163958913US, Date of Deposit: October 1, 1999. I hereby certify that the accompanying Provisional Application Cover Sheet and Provisional Application having docket No. PC10510 is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to: Assistant Commissioner for Patents, Box PROVISIONAL PATENT APPLICATION, Washington, D.C. 20531.

By   
(Signature of person transmitting and mailing)  
ROY F. WALDRON  
(Typed or printed name of person)

10/01/99  
10714 U.S. PTO

50157083-100177

5             **$\alpha$ -SULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID INHIBITORS OF MATRIX  
METALLOPROTEINASES FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL OR  
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

**Background of the Invention**

10            The present invention relates to new methods of using certain  
 $\alpha$ -sulfonylamino hydroxamic acid inhibitors of matrix metalloproteinases in the  
treatment of diseases, conditions and disorders of the peripheral or central nervous  
system, including but not limited to Alzheimer's disease, stroke/cerebral ischemia,  
head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis,  
15    Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, cerebral amyloid angiopathy,  
AIDS, age-related cognitive decline and prion diseases, and pharmaceutical  
compositions useful therefor.

          The compounds of the present invention are inhibitors of zinc  
metalloendopeptidases, especially those belonging to the matrix metalloproteinase  
20    (also called MMP or matrixin) and reprolysin (also known as adamalysin) subfamilies  
of the metzincins (Rawlings, *et al.*, Methods in Enzymology, 248, 183-228 (1995) and  
Stocker, *et al.*, Protein Science, 4, 823-840 (1995)).

          The MMP subfamily of enzymes, currently contains seventeen members  
(MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12,  
25    MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-18, MMP-19, MMP-20). The  
MMP's are most well known for their role in regulating the turn-over of extracellular  
matrix (ECM) proteins and as such play important roles in normal physiological  
processes such as reproduction, development and differentiation.

          In the central nervous system, the ECM not only serves structural and  
30    adhesive functions but also stimulates intracellular signaling pathways in response to  
association of the matrix with cell surface proteins. (Yong *et al.*, Trends in  
Neuroscience, 21, 75-80 (1998)) Excessive expression of MMP's is believed to  
contribute to the pathogenesis of tissue destructive diseases such as arthritis,  
multiple sclerosis (MS) and cancer, conditions where inflammation and invasive  
35    processes play important roles. In Alzheimer's Disease (AD) and age-matched  
control samples, the expression of MMP's, particularly MMP-9 and MMP-2, is  
increased. The link between MMP's, AD and the ECM is supported by *in vitro* and *in  
vivo* evidence. In clinical samples taken from stroke, MS, amyotrophic lateral  
sclerosis (ALS) patients, increased expression of MMP's has also been documented.

EXPRESS MAIL NO. E 6163958913 US

00157083-100177

6 In AD, astrocytes produce inflammatory mediators and ECM proteins which surround neuritic plaques.

Like other members of the matrix metalloproteinase family, MMP-2 (72kDa type IV collagenase or Gelatinase A) and MMP-9 (92kDa type IV collagenase or Gelatinase B) are calcium-requiring, zinc containing endopeptidases which are  
10 secreted from cells in a latent pro-enzyme form (Yong *et al.*, *supra*). These MMP's attack type IV collagen, laminin and fibronectin, the major components of the ECM surrounding cerebral blood vessels. Because of the dire consequences of inappropriate or unbalanced activity, they are tightly regulated by three independent mechanisms: proenzyme activation, gene transcription and inhibition by their  
15 endogenous inhibitor TIMP-1 (Borden and Heller, Critical Reviews In Eukaryotic Gene Expression, 7, 159-178, (1997)). The expression of MMP-9 is induced by growth factors and inflammatory cytokines in an NF- $\kappa$ B and AP-1 dependent manner (Bond *et al.*, FEBS Letters, 435, 29-34, (1998)). MMP-2 is generally constitutively expressed; however, its mRNA can be modulated by some of the same factors which  
20 modulate MMP-9 expression (Gottschall and Deb, Neuroimmunomodulation, 3, 69-75, (1998)).

Additionally, in AD hippocampus, MMP-9 protein is increased as much as four-fold (Backstrom *et al.*, J. Neurochemistry, 58, 983-92 (1992)). The enzyme is predominantly found in its latent or proenzyme form in close proximity to extracellular  
25 amyloid plaques (Backstrom *et al.*, J. Neuroscience, 16, 7910-19 (1996)). Similar observations were made in aged beagles. In amyloid-positive samples, statistically significant increases in latent MMP-9 were seen as compared with amyloid-negative samples (Lim *et al.*, J. Neurochemistry, 68, 1806-11 (1997)).

The link between MMPs, AD and the ECM is supported by additional evidence  
30 (Perimutter *et al.*, J. Neuroscience Res., 30, 673-81 (1991); Brandan and Inestrosa, Gen. Pharmacology, 24, 1063-8 (1993); Elkelenboom *et al.*, Virchows Archiv, 424, 421-7 (1994); Luckenbill-Edds, Brain Res. Revs., 23, 1-27 (1997)). Laminin is induced by brain injury and co-localizes with amyloid deposits in AD. In AD tissue, native human laminin was localized in large punctate, extracellular deposits which co-localize  
35 with plaques. Antibodies to the neurite-outgrowth promoting domains of laminin B2 or A chains localize to glia or capillary basement membranes, respectively. In control

50157083-100177

5 brains, laminin immunoreactivity is only found in capillaries (Murtomaki et al., J. Neuroscience Res., 32, 281-73 (1993)). In a murine model of neurodegeneration (Chen and Strickland, Cell, 91, 917-25 (1997)), kainic acid challenged neurons secrete tPA. This initiates a cascade of proteolytic events beginning with conversion of plasminogen to plasmin and ending with degradation of laminin and subsequent death  
10 of neurons. Plasmin is a known activator of MMP-9 which could be part of this proteolytic cascade resulting in the eventual destruction of neurons.

In PC12 cells, laminin or specific laminin peptides are capable to stimulating MMP secretion and this mechanism is linked to laminin-mediated neurite outgrowth (Weeks et al., Exp. Cell Res., 243, 375-82 (1998)). There has been a suggestion that  
15 these specific laminin sites may only be exposed in the basement membrane as observed in AD (Kibby et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 90, 10150-3 (1993)). Further deposition of A $\beta$  could be nucleated by these laminin fragments which are found in neuritic plaques. Therefore, interfering with degradation of laminin could have the outcome of preserving the ECM, enhancing neuronal survival, and eliminating at least  
20 one protein which may act as a seed for nucleation of A $\beta$ .

Elevated expression of MMP-9 and MMP-2 has also been documented in stroke, MS and ALS. After focal ischemia in humans, MMP-9 is markedly elevated in the infarcted tissue at two days post-infarction and remained elevated for months. Increases in MMP-2 were subtle at 2-5 days and like MMP-9, remained marked and  
25 significant for months (Clark et al., Neuroscience Letters, 238, 53-6 (1997)). Analysis of brain and spinal cord samples from ALS patients identified major bands of enzyme activity as MMP-2 and MMP-9; MMP-2 in astrocytes and MMP-9 in pyramidal neurons of the motor cortex and motor neurons of the spinal cord. Increases in MMP-9 were observed in ALS frontal and occipital cortices and spinal cord versus control samples.  
30 The high level of MMP-9 and its possible release at the synapse may destroy the structural integrity of the surrounding matrix thereby contributing to the pathogenesis of ALS. (Lim et al., J. Neurochemistry, 67, 251-9 (1996)). MMP-9 is elevated in CSF of MS patients and is detected by immunocytochemistry in active and chronic lesions. In autopsied samples from normal brain, MMP-like immunoreactivity (MMP-1, -2, -3 and -  
35 9) is localized to microglia and astrocytes. In MS patient samples, MMP expression is up-regulated in these glial cells and also in perivascular macrophages that are present

50157083.100107

79  
40

81

- 5 in active brain lesion. (Chandler *et al.*, J. Neuroimmunology, 72, 155-61 (1997);  
Liedtke *et al.*, Annals of Neurology, 44, 35-46 (1998).)

In addition to the foregoing, MMP's have been associated with neuronal degeneration in a number of animal models. These models can be used in an MMP inhibitor program to track inhibitor activity and predict pre-clinical efficacy. After focal  
10 ischemia in rats, MMP-9 was shown to increase in the infarcted area during the first day (Rosenberg *et al.*, J. Cerebral Blood Flow & Metabolism, 16, 360-6, (1996)). MMP-2 remained the same until 5 days after injury when it increased significantly. This time course of induction is very similar to that seen by Clark *et al.*, supra, in human clinical stroke samples. (Rosenberg and Navratil, Neurology, 48, 921-6 (1997)) have  
15 also shown that metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat. A model of direct injection of MMP's into the rat brain also demonstrated neuronal loss after MMP-9 or -2, but not MMP-8, injection as well as the loss of GFAP and myelin immunoreactivity (Anthony *et al.*, J. Neuroimmunology, 87, 62-72 (1998)).

MMP-9 was detected in the CSF of mice with Experimental Autoimmune  
20 Encephelomyelitis (EAE), an animal model for MS. A hydroxamate inhibitor of MMP, GM6001, was found to suppress the development of, or reverse established, EAE (Gjibels, J. Clinical Invest., 94, 2177-82 (1994)). Based on this model, MMP inhibitors might act by preventing the influx of inflammatory cells across the basement membrane or ECM barrier that surrounds cerebral endothelium. Another hydroxamic acid-based compound which is a combined inhibitor of MMP and TNF- $\alpha$  processing/release, BB-1101 (Redford *et al.*, Brain, 120, 1895-905 (1997)), attenuates  
25 Experimental Autoimmune Neuritis (EAN), a model of Guillain-Barre syndrome.

Lastly, *in vitro* experiments suggest a role for MMP's in the development or progression of neuritic plaques. Deb and Gottschall, J. Neurochemistry, 66, 1641-7  
30 (1996)), demonstrated that A $\beta$  induces MMP-9 and -2 expression in astrocyte and mixed hippocampal cultures. Further, MMP-9 induction by A $\beta$  in rat microglia can be inhibited by the anti-inflammatory agents dexamethasone and indomethacin (Gottschall, Neuroreport, 7, 3077-80 (1996)). This is of particular importance when considered in conjunction with clinical data which suggests that administration of anti-  
35 inflammatory drugs may slow the progression of AD (Rogers *et al.*, Arzneimittelforschung, 45, 439-42 (1995)).

50157083.100177

81  
82

5 Applicants now disclose a method of treatment of diseases, conditions or disorders of the peripheral and central nervous system, including but not limited to Alzheimer's disease, stroke/cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, cerebral amyloid angiopathy, AIDS, age-related cognitive decline  
10 and prion diseases, comprising the administration of small molecule inhibitors of MMP-9, MMP-2 or mixed MMP inhibitors which may reduce neuronal damage and limit neuroinflammation.

However, the diseases in which inhibition of MMP's will provide therapeutic benefit include but are not limited to: arthritis (including osteoarthritis and rheumatoid  
15 arthritis), inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, asthma chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact hypersensitivity, cancer, tissue ulceration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants,  
20 atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), congestive heart failure, myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuro-degenerative disorders (acute and chronic), inflammatory and autoimmune disorders, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression,  
25 peripheral neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury, macular degeneration, abnormal wound healing, burns, diabetes, tumor invasion, tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, AIDS, sepsis, septic shock and other diseases characterized by metalloproteinase or  
30 ADAM expression. This invention also relates to methods of using the hydroxamic acid compounds described herein in the treatment of the above-identified diseases, conditions and disorders in mammals, especially humans, and to the pharmaceutical compositions containing these compounds useful in such methods.

It is recognized that different combinations of MMP's are expressed in  
35 different pathological situations. As such inhibitors with specific selectivities for individual MMP's may be preferred for individual diseases.

EO157083.100177

50157083-100177

## 10

10



or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

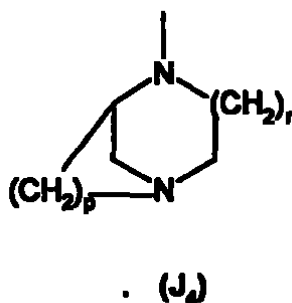
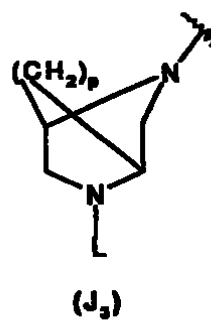
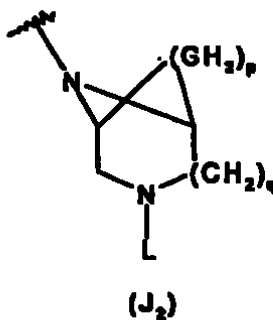
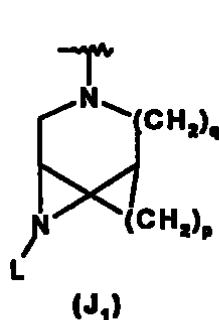
20

25

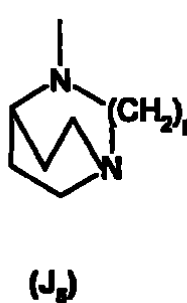
30

- 5  $C_6$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfonyl $(C_1-C_6)$ alkyl, hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyl, amino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $((C_1-C_6)$ alkylamino) $_2$  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $R^7R^8NCO(C_1-C_6)$ alkyl or  $R^7OCO(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^7$  and  $R^8$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl and  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl; and  $R^8$  is  $R^9O$  or  $R^9R^{10}N$  wherein  $R^9$  and  $R^{10}$  are each independently selected
- 10 from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl and  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl;

- or  $R^1$  and  $R^2$ , or  $R^7$  and  $R^8$ , or  $R^9$  and  $R^{10}$  may be taken together to form an azetidiny, pyrrolidiny, morpholiny, thiomorpholiny, indoliny, isoindoliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny,  $(C_1-C_6)$ acylpiperaziny,  $(C_1-C_6)$ alkylpiperaziny,  $(C_6-C_{10})$ arylpiperaziny,  $(C_2-C_6)$ heteroarylpiperaziny or a bridged diazabicycloalkyl ring selected from the group consisting of:
- 15



and



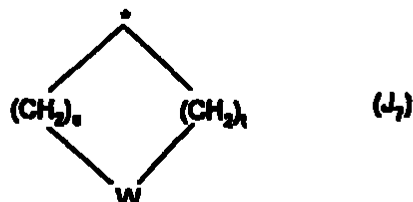
- 20 wherein  $p$  is 1, 2 or 3;  
 $q$  is 1 or 2;  
 $r$  is 0 or 1;  
 $L$  is hydrogen,  $(C_1-C_3)$ alkyl or  $(C_1-C_6)$ acyl;

50157083.100177

84  
85

00157053-100177

- 5  $X^1$  and  $X^2$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl (difluoromethylene),  $(C_1-C_6)$ alkyl(difluoromethylene) $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ cycloalkyl,  $(C_2-C_6)$ cycloalkyl $(C_1-C_6)$ alkyl, hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ acyloxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl, piperazinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ acylamino $(C_1-C_6)$ alkyl, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkylpiperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylthio $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylthio $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylsulfinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylsulfonyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfonyl $(C_1-C_6)$ alkyl, amino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $((C_1-C_6)$ alkylamino) $_2$  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $R^{11}CO(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{11}$  is  $R^{12}O$  or  $R^{12}R^{13}N$  wherein  $R^{12}$  and  $R^{13}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl or  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl; and  $R^{14}(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{14}$  is  $(C_1-C_6)$ acylpiperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperazino,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl or  $(C_1-C_6)$ acylpiperidyl;
- 10  $C_6$ alkyl, hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ acyloxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl, piperazinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ acylamino $(C_1-C_6)$ alkyl, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkoxy $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylthio $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylthio $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylsulfinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfinyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylsulfonyl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfonyl $(C_1-C_6)$ alkyl, amino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $((C_1-C_6)$ alkylamino) $_2$  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $R^{11}CO(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{11}$  is  $R^{12}O$  or  $R^{12}R^{13}N$  wherein  $R^{12}$  and  $R^{13}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl or  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl; and  $R^{14}(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{14}$  is  $(C_1-C_6)$ acylpiperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperazino,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl or  $(C_1-C_6)$ acylpiperidyl;
- 15  $C_6$ alkyl, amino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyl,  $((C_1-C_6)$ alkylamino) $_2$  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $R^{11}CO(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{11}$  is  $R^{12}O$  or  $R^{12}R^{13}N$  wherein  $R^{12}$  and  $R^{13}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl or  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl; and  $R^{14}(C_1-C_6)$ alkyl wherein  $R^{14}$  is  $(C_1-C_6)$ acylpiperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperazino,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl or  $(C_1-C_6)$ acylpiperidyl;
- 20  $C_6$ alkyl piperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl or  $(C_1-C_6)$ acylpiperidyl;
- 25 or  $X^1$  and  $X^2$  may be taken together to form a  $(C_2-C_6)$ cycloalkyl, a benzo-fused  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl ring or a group of the formula  $(J_7)$ :



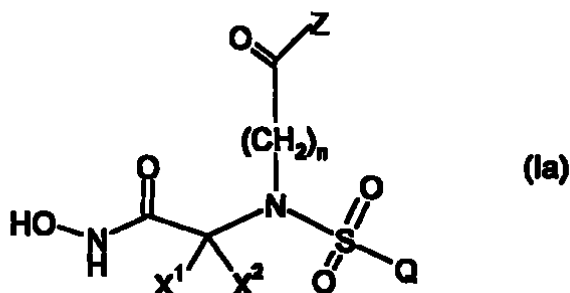
- wherein the carbon atom bearing the asterisk is the carbon to which  $X^1$  and  $X^2$  are attached, s and t are each independently 1 or 2, and W is  $CF_2$ , O, S,  $SO_2$  or  $NR^{15}$ , wherein  $R^{15}$  is hydrogen,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ acyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_1-C_6)$ alkylsulfonyl,  $(C_6-C_{10})$ arylsulfonyl or  $(C_1-C_6)$ alkyl $(C=O)-$ ;
- 30  $C_6$ alkyl piperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl piperidyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl piperidyl or  $(C_1-C_6)$ acylpiperidyl;

Q is  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryloxy $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_6-$

85  
86

- 5 C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy)<sub>2</sub>(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy)<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, wherein each of the foregoing aryl groups may be optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy or perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl; with the proviso that when either X<sup>1</sup> or X<sup>2</sup> is CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup> wherein R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are as defined above, the other of X<sup>1</sup> or X<sup>2</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl or benzyl.

- 20 One preferred embodiment of the present invention relates to a method of treating a disease, disorder or condition of the peripheral or central nervous system in a mammal, comprising the administration to a mammal a therapeutically effective amount of a compound of the formula (Ia):



- 25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Q and Z are as defined above, and n is an integer from 1 to 6.

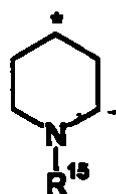
- Preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein n is 2. Other preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl, optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy or

50157083.100177

86  
87

5 perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl. Other preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (1a) wherein either X<sup>1</sup> or X<sup>2</sup> is not hydrogen. Other preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (1a) wherein Z is hydroxy, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl, optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 10 difluoromethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy or perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, and either X<sup>1</sup> or X<sup>2</sup> is not hydrogen.

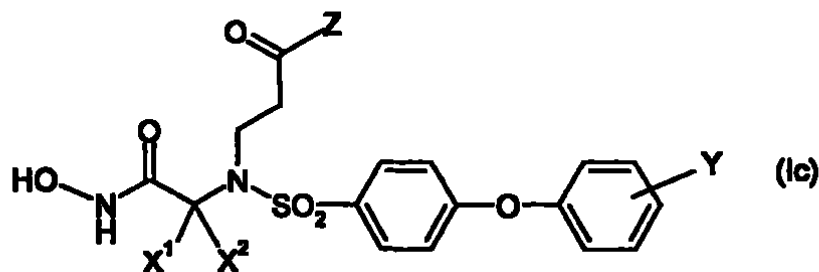
Other preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (1a) wherein Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl and X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are taken together to form (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, oxacyclohexanyl, 15 thiocyclohexanyl, indanyl or a group of the formula:



wherein the carbon bearing the asterisk is the carbon to which X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are attached and R<sup>15</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylsulfonyl.

20

A more preferred embodiment of the present invention relates to a method of treating a disease, condition or disorder of the peripheral or central nervous system in a mammal comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound of the formula (1c):



25

or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

X<sup>1</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl; .

X<sup>2</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl; or

60157083.100177

88

5 X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> taken together with the carbon atom to which they are attached form a ring selected from (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, 4-tetrahydropyranyl and 4-piperidinyl;

Z is hydroxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy; and

Y is a substituent on any of the carbon atoms of the phenyl ring capable of supporting an additional bond, preferably from 1 to 2 substituents (more preferably one  
10 substituent, most preferably one substituent in the 4-position) on the phenyl ring, independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

The more preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (Ic) wherein Y is hydrogen, fluoro or chloro, preferably 4-fluoro  
15 or 4-chloro. Other more preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ic) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> taken together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopentyl or 4-tetrahydropyranyl ring.

Other preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (Ic) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are both methyl. Other preferred methods  
20 comprise the administration of a compound of formula (Ic) wherein Z is hydroxy.

Specifically, the most preferred methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (Ic) selected from the group consisting of:

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxy-carbamoylcyclopentyl)amino]propionic acid ethyl ester,

25 3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxy-carbamoylcyclopentyl)amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl)-amino]propionic acid ethyl ester, and

30 3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl)-amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-amino]propionic acid ethyl ester,

35 3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-amino]propionic acid,

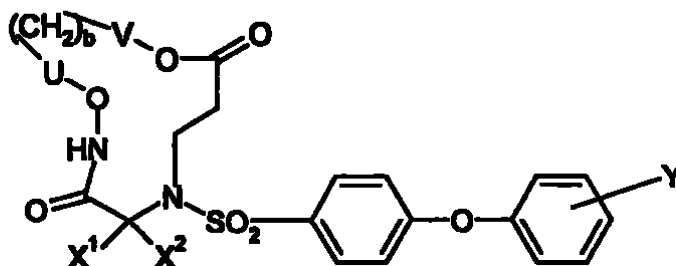
50157083.100177

- 5           3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydro-  
pyran-4-yl)-amino]propionic acid ethyl ester,  
          3-[[4-(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl)-  
amino]-propionic acid,  
          3-[[4-(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl)-  
10 amino]-propionic acid ethyl ester,  
          3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoylpiperidin-4-yl)-  
amino]propionic acid ethyl ester,  
          3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-  
methylethyl)amino]-propionic acid,  
15           3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-  
methylethyl)amino]-propionic acid ethyl ester,  
          3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclohexyl)-  
amino]-propionic acid,  
          3-[[1-(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl)amino]-  
20 propionic acid, and  
          3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl)-  
amino]propionic acid.

25           The methods of the invention also encompass methods of treating or  
preventing comprising administering a prodrug of a compound of formula (I). A  
compound of formula (I) having a free amino, amido, hydroxy or carboxylic acid group  
can be converted into a prodrug. Prodrugs include compounds wherein an amino acid  
residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid  
residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or  
30 carboxylic acid groups of compounds of formula (I). The amino acid residues include  
the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols  
and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemossine, 3-  
methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline  
homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include  
35 compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are  
covalently bonded to the above substituents of formula (I) through the carbonyl carbon

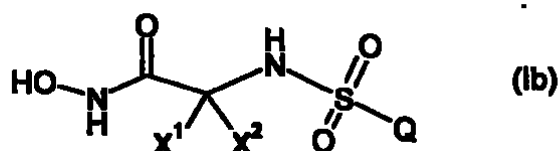
89  
90

- 5 prodrug sidechain. Prodrugs also include compounds of formula (I) in which the hydroxamic acid and carbonyl moiety when taken together, for example, form a group of the formula (Id):



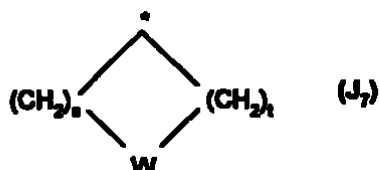
- 10 wherein  $X^1$ ,  $X^2$  and  $Y$  are as defined above and  $U$  and  $V$  are independently carbonyl, methylene,  $SO_2$  or  $SO_3$ , and  $b$  is an integer from one to three wherein each methylene group is optionally substituted with hydroxy.

- 15 In addition to the foregoing preferred methods, further preferred embodiments of the present invention relates to a method of treatment of a condition, disease or disorder of the peripheral or central nervous system in a mammal comprising the administration of a compound of the formula (Ib):



wherein  $X^1$ ,  $X^2$  and  $Q$  are as defined above.

- 20 Other preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein  $X^1$  and  $X^2$  are taken together to form a  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl or benzo-fused  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl ring or a group of formula  $J_7$ :



- 25 wherein the carbon atom bearing the asterisk is the carbon to which  $X^1$  and  $X^2$  are attached,  $s$  and  $t$  are independently 1 or 2;  $W$  is  $CF_2$ ,  $S$ ,  $O$  or  $NR^{18}$  and  $R^{18}$  is

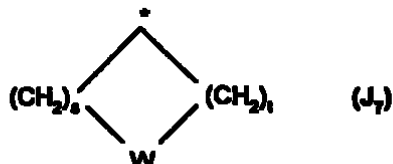
60157083.100177

91

5 hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl or acyl.

Other preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are taken together to form a (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl or benzo-fused (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl ring. Other preferred methods comprise the administration of  
 10 a compound of formula (Ib) wherein Q is (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl or (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl. Other preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein Q is (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl.  
 15 Other preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are each independently (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

Other more preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are taken together to form a (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl or benzo-fused (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl ring or a group of the formula (J<sub>7</sub>):



20

wherein the carbon atom bearing the asterisk is the carbon to which X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are attached, s and t are independently 1 or 2 and Q<sup>8</sup> is CF<sub>2</sub>, S, O or NR<sup>16</sup> wherein R<sup>16</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl or acyl; and Q is  
 25 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy-(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl or (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl.

More preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are taken together to form a (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl or benzo-fused  
 30 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl ring; and Q is (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryl(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl or (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroaryloxy(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl.

50157083.100177

91  
92

5 More preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ib) wherein  $X^1$  and  $X^2$  are each independently  $(C_1-C_6)$ alkyl; and Q is  $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryloxy $(C_6-C_{10})$ aryl,  $(C_6-C_{10})$ aryloxy $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_2-C_6)$ heteroaryl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_6-C_{10})$ aryl or  $(C_2-C_6)$ heteroaryloxy $(C_6-C_{10})$ aryl. More  
10 preferred methods utilize compounds of formula (Ib) wherein  $X^1$  and  $X^2$  are each independently  $(C_1-C_6)$ alkyl; and Q is  $(C_6-C_{10})$ aryloxy $(C_6-C_{10})$ aryl.

Further, in addition to the methods stated above, other preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ia), *supra*, wherein n is 1 and either of  $R^1$  or  $R^2$  is hydrogen. Other preferred methods comprise the administration  
15 of a compound of formula (Ia) wherein Z is alkoxy, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen. More preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein n is 2, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl,  $R^1$  and  $R^2$  taken together to form piperaziny,  $(C_1-C_6)$ alkylpiperaziny,  $(C_6-C_{10})$ aryl piperaziny or  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkylpiperaziny, and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen or both  $X^1$  and  $X^2$  are not  
20 hydrogen. More preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein n is 2, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl,  $R^1$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $R^2$  is 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 4-pyridylmethyl, and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen or both  $X^1$  and  $X^2$  are not hydrogen. More preferred methods  
25 comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein n is 1, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl,  $R^1$  is hydrogen,  $R^2$  is 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 4-pyridylmethyl, and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen or both  $X^1$  and  $X^2$  are not hydrogen. More preferred methods comprise the administration of a compound of formula (Ia) wherein n is 2, Q is 4-methoxyphenyl,  $R^1$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl and  $R^2$  is  $R^3(C_2-C_6)$ alkyl wherein  $R^3$  is morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino,  $(C_1-C_6)$ acylpiperazino,  $(C_1-C_6)$ alkylpiperazino,  $(C_6-C_{10})$ arylpiperazino,  $(C_2-C_6)$ heteroarylpiperazino,  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkylpiperazino or  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkylpiperazino and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen or both  $X^1$  and  $X^2$  are not hydrogen. More preferred methods comprise the administration of a  
30 compound of formula (Ia) wherein n is 1, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl,  $R^1$  is hydrogen,  $R^2$  is  $R^3(C_2-C_6)$ alkyl wherein  $R^3$  is morpholino, thiomorpholino, piperidino,

00157083.3001113

92  
93

5 pyrrolidino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acylpiperazino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylpiperazino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylpiperazino, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarylperazino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylpiperazino or (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylpiperazino, and either X<sup>1</sup> or X<sup>2</sup> is not hydrogen or both X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are not hydrogen.

10 In the foregoing discussion, the term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof.

The term "alkoxy", as used herein, includes O-alkyl groups wherein "alkyl" is as defined above.

15 The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl, optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkyl (including trifluoromethyl), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy (including trifluoromethoxy and  
20 difluoromethoxy) and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl.

The term "heteroaryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic heterocyclic compound by removal of one hydrogen, such as pyridyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, isobenzofuryl,  
25 benzothienyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, carbazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzthiazolyl or benzoxazolyl, optionally substituted by 1 to 2 substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl. Preferred heteroaryl groups include pyridyl, furyl, thienyl, isothiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyrazolyl,  
30 isoxazolyl, thiazolyl or oxazolyl. Most preferred heteroaryl groups include pyridyl, furyl or thienyl.

The term "acyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes a radical of the general formula RCO wherein R is alkyl, alkoxy, aryl, arylalkyl or arylalkyloxy and the terms "alkyl" or "aryl" are as defined above.

35 The term "acyloxy", as used herein, includes O-acyl groups wherein "acyl" is defined above.

50157083.100177

93  
94

5       The term "treating" refers to, and includes, reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing a disease, disorder or condition, or one or more symptoms thereof; and "treatment" and "therapeutically" refer to the act of treating, as defined above.

10       A "therapeutically effective amount" is any amount of any of the compounds utilized in the course of practicing the invention provided herein that is sufficient to reverse, alleviate, inhibit the progress of, or prevent a disease, disorder or condition, or one or more symptoms thereof.

15       The methods of the invention comprise the administration of a compound of formula (I) which may have chiral centers and therefore exist in different enantiomeric forms. This invention relates to all optical isomers, tautomers and stereoisomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof.

20       The present invention also relates to a method comprising the administration of a pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound of the formula (I). The possible acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, 25       ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)]salts.

30       The invention also relates to a method comprising the administration of a base addition salt of a compound of formula (I). The chemical bases that may be used as reagents to prepare pharmaceutically acceptable base salts of those compounds of formula (I) that are acidic in nature are those that form non-toxic base salts with such compounds. Such non-toxic base salts include, but are not limited to those derived from such pharmacologically acceptable cations such as alkali metal cations (e.g., potassium and sodium) and alkaline earth metal cations (e.g., calcium and magnesium), ammonium or water-soluble amine addition salts such as N- 35       methylglucamine-(meglumine), and the lower alkanolammonium and other base salts of pharmaceutically acceptable organic amines.

60157083.100177

94  
95

5       The subject invention also relates to a method of treatment which relates to isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in formula (I), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds relating to  
10   the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , and  $^{36}\text{Cl}$ , respectively. Compounds relating to the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of  
15   said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as  $^3\text{H}$  and  $^{14}\text{C}$  are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e.,  $^3\text{H}$ , and carbon-14, i.e.,  $^{14}\text{C}$ , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further,  
20   substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e.,  $^2\text{H}$ , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.

25       The present invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of a disease, condition or disorder of the peripheral or central nervous system, wherein the disease, condition or disorder is Alzheimer's disease, stroke/cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, cerebral amyloid angiopathy, AIDS, age-related cognitive decline or a prion disease.

30       The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating of a disease, disorder or condition, wherein the disease, condition or disorder is arthritis (including osteoarthritis and rheumatoid arthritis), inflammatory bowel disease, Crohn's disease, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, organ transplant toxicity, cachexia, allergic reactions, allergic contact  
35   hypersensitivity, cancer, tissue ulceration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, osteoporosis, loosening of artificial joint implants,

60157083.100177

85  
96

5 atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture), aortic aneurysm (including  
abdominal aortic aneurysm and brain aortic aneurysm), congestive heart failure,  
myocardial infarction, stroke, cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, neuro-  
degenerative disorders (acute and chronic), inflammatory and autoimmune disorders,  
Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, depression, peripheral  
10 neuropathy, pain, cerebral amyloid angiopathy, nootropic or cognition enhancement,  
amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, ocular angiogenesis, corneal injury,  
macular degeneration, abnormal wound healing, burns, diabetes, tumor invasion,  
tumor growth, tumor metastasis, corneal scarring, scleritis, AIDS, sepsis, septic shock,  
other diseases characterized by metalloproteinase activity or other diseases  
15 characterized by mammalian reprotase activity in a mammal, including a human,  
comprising an amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable  
salt thereof effective in such treatments and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing a  
prodrug of a compound of the formula (I). This invention also encompasses methods  
20 of treating or preventing disorders that can be treated or prevented by the inhibition of  
matrix metalloproteinases or the inhibition of mammalian reprotase comprising a  
administering prodrug of compounds of the formula (I). A compound of formula (I)  
having a free amino, amido, hydroxy or carboxylic group can be converted into a  
prodrug. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a  
25 polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which  
are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid  
groups of compounds of formula (I). The amino acid residues include the 20 naturally  
occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include,  
4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin,  
30 beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine,  
ornithine and methionine sulfone. Prodrugs also include compounds wherein  
carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded to the  
above substituents of formula I through the carbonyl carbon prodrug side chain.

One of ordinary skill in the art will appreciate that the methods of the  
35 invention are useful in treating a diverse array of diseases. One of ordinary skill in  
the art will also appreciate that when using the methods of the invention in the

30157083.100177

86  
97

5 treatment of a specific disease that the methods of the invention may be combined with various existing therapeutic methods and agents used for that disease.

The present invention also relates to combination therapies using, or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., a standard non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID'S), such as piroxicam, diclofenac, a propionic acid, such as naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, a fenamate, such as mefenamic acid, Indomethacin, sulindac, apazone, a pyrazolone, such as phenylbutazone; a salicylate, such as aspirin; an analgesic or intraarticular therapy, such as a corticosteroid and a hyaluronic acid, such as hyalgan and synvisc; an immune suppressant, such as cyclosporin, 15 interferon, etc., e.g., in organ transplant therapy; a TNF- $\alpha$  inhibitor agent, such as an anti-TNF monoclonal antibody, a TNF receptor immunoglobulin molecule (such as Enbrel®), low dose methotrexate, lefunimide, hydroxychloroquine, d-penicillamine, auranofin, parenteral gold, oral gold, etc.

The methods of present invention also relate to combination therapies using 20 or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., a CNS agent or agents, such as an antidepressant (e.g., sertraline), an anti-Parkinsonian drug, such as deprenyl, L-dopa, requip, miratex, etc.; a MAOB inhibitor, such as selegine and rasagiline; a COMT inhibitor, such as tolcapone (i.e., Tasmar); an A-2 inhibitor; a dopamine reuptake inhibitor; an NMDA antagonist; a 25 nicotine agonist; a dopamine agonist; an inhibitor of neuronal nitric oxide synthase; an anti-Alzheimer's drug; an acetylcholinesterase inhibitor, such as donepezil (i.e., Aricept), Exelon (i.e., ENA 713 or rivastigmine), etc.; tetrahydroaminoacridine (i.e., Tacrine, Cognex, or THA); a COX-1 or COX-2 inhibitor, such as celecoxib (i.e., Celebrex), rofecoxib (i.e., Vioxx), etc.; propentofylline; metryfonate; an anti-stroke 30 medication; an NR2B selective antagonist; a glycine site antagonist; a neutral inflammatory factor (NIF) antagonist, etc. The methods of the present invention further relate to combination therapies using, or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., an estrogen; a selective estrogen modulator, such as droloxifene, lasofoxifene, etc. The methods of 35 the present invention also relate to combination therapies using, or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., an

50157083.100177

97  
98

5 agent that results in reduction of A $\beta$ 1-40/1-42, such as an amyloid aggregation inhibitor, a secretase inhibitor, etc.

Further, the methods of present invention also relate to combination therapies using, or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., an osteoporosis agents such as droloxifene or fosomax and immunosuppressant agents such as FK-506 and rapamycin. The methods of present invention also relate to combination therapies using, or combination pharmaceutical compositions comprising, a compound of formula (I) and, e.g., an anticancer agent, such as endostatin and anglostatin; a cytotoxic drug, such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere or an alkaloid, such as vincristine; an antimetabolite, such as methotrexate; a cardiovascular agent, such as calcium channel blockers; a lipid lowering agent, such as a statin, a fibrate, a beta-blocker, an ACE inhibitor, an angiotensin-2 receptor antagonist or a platelet aggregation inhibitor. The methods of present invention also relate to combination therapies comprising the administration of compounds of formula (I) and another treatment, such as, e.g., fetal implant surgery treatment, gene therapy, etc.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Matrix metalloproteinase inhibitors, including MMP-2 and MMP-9 selective inhibitors, utilized in accordance with the methods of the present invention, can be prepared according to methods well known to those of ordinary skill in the art. Specifically, methods for the preparation of the  $\alpha$ -sulfonylamino hydroxamic acid matrix metalloproteinase inhibitors used in the methods of the present invention have been described in PCT Publication WO 96/27583, published March 7, 1996, filed as U.S. Patent Application No. 08/401,049 on March 8, 1995; PCT Publication WO 98/33768, published August 6, 1998, filed as U.S. Patent Application No. 09/355,163 on January 12, 1998; and PCT Publication WO 99/07675, published February 18, 1999, filed as U.S. Patent Application No. 60/055,207 on August 8, 1997. The content of the foregoing U.S. patent applications are hereby incorporated in their entirety by reference. Isotopically labeled compounds of formula (I) of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures

EU157083.100177

98  
99

5 disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations of the foregoing incorporated applications, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The following additional U.S. patent applications relating specifically to other matrix metalloproteinase inhibitors with broad activity and their methods of preparation  
10 are also hereby incorporated by reference: U.S. Patent Application No. 09/154,969, filed September 17, 1998 which refers to non-selective cyclic aryl sulfonamino hydroxamic acids; U.S. Patent Application No. 08/855,023, filed May 13, 1997 which refers to cyclic imides as MMP inhibitors; U.S. Patent Application No. 08/881,092, filed July 9, 1997, which refers to cyclic sulfone hydroxamic acids useful as MMP  
15 inhibitors; U.S. Patent Application No. 08/242,504, filed July 25, 1997, which refers to aryl sulfonamino hydroxamic acids; U.S. Patent Application No. 08/892,417 filed July 14, 1997 which refers to phosphonates that are useful as MMP inhibitors; U.S. Patent Application No. 09/125,055, filed January 16, 1998, which refers to cyclic aryl sulfonamino hydroxamic acids useful in MMP inhibitors; U.S. Patent Application No.  
20 09/341,226, filed January 27, 1998, which refers to N-hydroxy- $\beta$ -sulfonyl prolonamides useful as MMP inhibitors; U.S. Patent Application No. 09/331,275, filed December 18, 1997, which refers to cyclic sulfones as useful MMP inhibitors; U.S. Patent Application Ser. No. 09/233,883, filed January 20, 1999; U.S. Patent Application No. 09/216,402, filed December 18, 1998; U.S. Patent Application No.  
25 09/130,922, filed August 6, 1998; (U.S. Patent Application No. 09/290022, filed April 9, 1999, U.S. Patent Application No. 09/287930, filed April 7, 1999; and U.S. Patent Application No. 09/287508, filed April 7, 1999.

Further applications relating to matrix metalloproteinase inhibitor compounds hereby incorporated by reference are the following: PCT Application No.  
30 PCT/EP98/06565, filed December 23, 1998; and PCT Application No. PCT/EP98/06640, filed October 9, 1998.

The ability of matrix metalloproteinase inhibitors or their pharmaceutically acceptable salts (hereinafter also referred to as the inhibitors utilized in the present invention) to inhibit matrix metalloproteinases and a demonstration of their  
35 effectiveness for treating diseases of the peripheral and central nervous system is shown by the following *in vitro* assay tests.

50157083.100177

5 In studying the regulation of genes in cytokine-stimulated human astrocytes, over-expression of one of the endogenous inhibitors of MMP, TIMP-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1) has been detected. In AD and age-matched controlled brains, increased expression of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 has been observed. Increased expression of two of the MMP's known to be inhibited by TIMP-1, MMP-2 and MMP-9, has been demonstrated (See, Table 1). Brain tissue from the hippocampus and superior frontal gyrus (SFG) have been selected for analysis because they are severely affected by AD degeneration; cerebellum was studied because it is relatively unaffected by the disease process. It has been determined that the expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 are all increased in the hippocampus and SFG. MMP-2 and -9 are also up-regulated in the cerebellum but perhaps not to as great an extent.

Table 1. Ratio of mRNA Expression in AD v. Age-matched Control Brain Regions.

|        | Hippocampus Region | SFG Region    | Cerebellum Region |
|--------|--------------------|---------------|-------------------|
| MMP-2  | 2.5 (p=0.002)      | 2.4 (p=0.006) | 1.5 (p=0.033)     |
| MMP-9  | 3.3 (p=0.040)      | 6.4 (p=0.006) | 2.5 (p=0.045)     |
| TIMP-1 | 1.8 (p=0.006)      | 2.2 (p=0.003) | 1.1 (p=0.541)     |

Biological Assay

The following assays may be used to identify matrix metalloproteinase inhibitors.

Inhibition of Human Collagenase (MMP-1)

Human recombinant collagenase is activated with trypsin using the following ratio: 10 µg trypsin per 100 µg of collagenase. The trypsin and collagenase are incubated at room temperature for 10 minutes then a five fold excess (50 µg/10 µg trypsin) of soybean trypsin inhibitor is added.

10 mM stock solutions of inhibitors are made up in dimethyl sulfoxide and then diluted using the following Scheme:

10 mM —→ 120 µM —→ 12 µM —→ 1.2 µM —→ 0.12 µM

Twenty-five microliters of each concentration is then added in triplicate to appropriate wells of a 96 well microfluor plate. The final concentration of inhibitor will

5 be a 1:4 dilution after addition of enzyme and substrate. Positive controls (enzyme, no inhibitor) are set up in wells D1-D6 and blanks (no enzyme, no inhibitors) are set in wells D7-D12.

Collagenase is diluted to 240 ng/ml and 25  $\mu$ l is then added to appropriate wells of the microfluor plate. Final concentration of collagenase in the assay is 60  
10 ng/ml.

Substrate (DNP-Pro-Gly-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) is made as a 5 mM stock in dimethyl sulfoxide and then diluted to 20  $\mu$ M in assay buffer. The assay is initiated by the addition of 50  $\mu$ l substrate per well of the microfluor plate to give a final concentration of 10  $\mu$ M.

15 Fluorescence readings (360 nm excitation, 460 nm emission) were taken at time 0 and then at 20 minute intervals. The assay is conducted at room temperature with a typical assay time of 3 hours.

Fluorescence vs time is then plotted for both the blank and collagenase containing samples (data from triplicate determinations is averaged). A time point  
20 that provides a good signal (the blank) and that is on a linear part of the curve (usually around 120 minutes) is chosen to determine IC<sub>50</sub> values. The zero time is used as a blank for each compound at each concentration and these values are subtracted from the 120 minute data. Data is plotted as inhibitor concentration vs % control (inhibitor fluorescence divided by fluorescence of collagenase alone x 100).  
25 IC<sub>50</sub>'s are determined from the concentration of inhibitor that gives a signal that is 50% of the control.

If IC<sub>50</sub>'s are reported to be <0.03  $\mu$ M then the inhibitors are assayed at concentrations of 0.03  $\mu$ M, 0.003  $\mu$ M, 0.0003  $\mu$ M and 0.00003  $\mu$ M.

30

#### Inhibition of Gelatinase (MMP-2)

Inhibition of gelatinase activity is assayed using the MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> substrate (10  $\mu$ M) under the same conditions as inhibition of human collagenase (MMP-1).

72kD gelatinase is activated with 1 mM APMA (p-aminophenyl mercuric acetate) for 16-18 hours at 4°C and is diluted to give a final concentration in the  
35

60157083.100177

100  
101

5 assay of 25 ng/ml. Inhibitors are diluted as for inhibition of human collagenase (MMP-1) to give final concentrations in the assay of 30  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M and 0.03  $\mu$ M. Each concentration is done in triplicate.

Fluorescence readings (320 nm excitation, 390 emission) are taken at time zero and then at 15 minutes intervals for 3 hours.

10  $IC_{50}$ 's are determined as per inhibition of human collagenase (MMP-1). If  $IC_{50}$ 's are reported to be less than 0.03  $\mu$ M, then the inhibitors are assayed at final concentrations of 0.03  $\mu$ M, 0.003  $\mu$ M, 0.0003  $\mu$ M and 0.00003  $\mu$ M.

#### Inhibition of Stromelysin Activity (MMP-3)

15 Inhibition of stromelysin activity is assayed using Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub> (3  $\mu$ M) under conditions similar as in inhibition of human collagenase (MMP-1).

Human stromelysin is activated for 20-24 hours at 37°C with 2 mM APMA (p-aminophenyl mercuric acetate) and is diluted to give a final concentration in the  
20 assay of 50 ng/ml. Inhibitors are diluted as for inhibition of human collagenase (MMP-1) to give final concentrations in the assay of 30  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M, and 0.03  $\mu$ M. Each concentration is done in triplicate.

Fluorescence readings (320 nm excitation, 390 emission) are taken at time zero and then at 15 minute intervals for 3 hours.

25  $IC_{50}$ 's are determined as per inhibition of human collagenase (MMP-1). If  $IC_{50}$ 's are reported to be less than 0.03  $\mu$ M, then the inhibitors are assayed at final concentrations of 0.03  $\mu$ M, 0.003  $\mu$ M, 0.0003  $\mu$ M, and 0.00003  $\mu$ M.

#### Inhibition of Gelatinase (MMP-9)

30 Inhibition of gelatinase activity is assayed using the MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> substrate (10  $\mu$ M) under the same conditions as inhibition of human collagenase (MMP-1).

92kD gelatinase is activated with 1.5 mM APMA (p-aminophenyl mercuric acetate) for 2 hours at 37°C and is diluted to give a final concentration in the assay  
35 of 25 ng/ml. Inhibitors are diluted as for inhibition of human collagenase (MMP-1) to

60157083.100177

102

102  
103

- 5 give final concentrations in the assay of 30  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0.3  $\mu\text{M}$  and 0.03  $\mu\text{M}$ . Each concentration is done in triplicate.

Fluorescence readings (320 nm excitation, 390 emission) are taken at time zero and then at 15 minutes intervals for 3 hours.

$\text{IC}_{50}$ 's are determined as per inhibition of human collagenase (MMP-1). If

- 10  $\text{IC}_{50}$ 's are reported to be less than 0.03  $\mu\text{M}$ , then the inhibitors are assayed at final concentrations of 0.03  $\mu\text{M}$ , 0.003  $\mu\text{M}$ , 0.0003  $\mu\text{M}$  and 0.00003  $\mu\text{M}$ .

#### Inhibition of MMP-13

- Human recombinant MMP-13 is activated with 2 mM APMA (p-aminophenyl  
15 mercuric acetate) for 1.5 hours, at 37°C and is diluted to 240  $\mu\text{g/ml}$  in assay buffer (50 mM Tris, pH 7.5, 200 mM sodium chloride, 5 mM calcium chloride, 20  $\mu\text{M}$  zinc chloride, 0.02% brij). Twenty-five microliters of diluted enzyme is added per well of a 96 well microfluor plate. The enzyme is then diluted in a 1:4 ratio in the assay by the addition of inhibitor and substrate to give a final concentration in the assay of 60  
20  $\mu\text{g/ml}$ .

- 10 mM stock solutions of inhibitors are made up in dimethyl sulfoxide and then diluted in assay buffer as per the inhibitor dilution scheme for inhibition of human collagenase (MMP-1): Twenty-five microliters of each concentration is added in triplicate to the microfluor plate. The final concentrations in the assay are 30  $\mu\text{M}$ ,  
25 3  $\mu\text{M}$ , 0.3  $\mu\text{M}$ , and 0.03  $\mu\text{M}$ .

Substrate (Dnp-Pro-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) is prepared as for inhibition of human collagenase (MMP-1) and 50  $\mu\text{l}$  is added to each well to give a final assay concentration of 10  $\mu\text{M}$ . Fluorescence readings (360 nm excitation; 450 emission) are taken at time 0 and every 5 minutes for 1 hour.

- 30 Positive controls consist of enzyme and substrate with no inhibitor and blanks consist of substrate only.

$\text{IC}_{50}$ 's are determined as per inhibition of human collagenase (MMP-1). If  $\text{IC}_{50}$ 's are reported to be less than 0.03  $\mu\text{M}$ , inhibitors are then assayed at final concentrations of 0.03  $\mu\text{M}$ , 0.003  $\mu\text{M}$ , 0.0003  $\mu\text{M}$  and 0.00003  $\mu\text{M}$ .

103  
109

Collagen film MMP-13 Assay

5

Rat type I collagen is radiolabeled with  $^{14}\text{C}$  acetic anhydride (T.E. Cawston and A.J. Barrett, Anal. Biochem., 99, 340-345 (1979)) and used to prepare 96 well plates containing radiolabeled collagen films (Barbara Johnson-Wint, Anal. Biochem., 104, 175-181 (1980)). When a solution containing collagenase is added to the well, the enzyme cleaves the insoluble collagen which unwinds and is thus solubilized. Collagenase activity is directly proportional to the amount of collagen solubilized, determined by the proportion of radioactivity released into the supernatant as measured in a standard scintillation counter. Collagenase inhibitors are, therefore, compounds which reduce the radioactive counts released with respect to the controls with no inhibitor present. One specific embodiment of this assay is described in detail below.

15

For determining the selectivity of compounds for MMP-13 versus MMP-1 using collagen as a substrate, the following procedure is used. Recombinant human proMMP-13 or proMMP-1 is activated according to the procedures outlined above. The activated MMP-13 or MMP-1 is diluted to 0.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with buffer ( 50 mM Tris pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM  $\text{CaCl}_2$  , 1  $\mu\text{M}$   $\text{ZnCl}_2$ , 0.05% Brij-35, 0.02% sodium azide).

20

Stock solutions of test compound (10mM) in dimethylsulfoxide are prepared. Dilutions of the test compounds in the Tris buffer, above, are made to 0.2, 2.0, 20, 200, 2000 and 20000 nM.

25

100  $\mu\text{l}$  of appropriate drug dilution and 100  $\mu\text{l}$  of diluted enzyme are pipetted into wells of a 96 well plate containing collagen films labeled with  $^{14}\text{C}$ -collagen. The final enzyme concentration is 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  while the final drug concentration is 0.1, 1.0, 10, 100, 1000 nM. Each drug concentration and control is analyzed in triplicate. Triplicate controls are also run for the conditions in which no enzyme is present and for enzyme in the absence of any compound.

30

The plates are incubated at 37°C for a time period such that around 30 - 50% of the available collagen is solubilized - determined by counting additional control wells at various time points. In most cases around 9 hours of incubation are required. When the assay has progressed sufficiently, the supernatant from each well is removed and counted in a scintillation counter. The background counts (determined by the counts in the wells with no enzyme) are subtracted from each

35

50157083.100177

104  
105

5 sample and the % release calculated in relation to the wells with enzyme only and no inhibitor. The triplicate values for each point are averaged and the data graphed as percent release versus drug concentration. IC<sub>50</sub>'s are determined from the point at which 50% inhibition of release of radiolabeled collagen is obtained.

To determine the identity of the active collagenases in cartilage conditioned  
10 medium, assays were carried out using collagen as a substrate, cartilage conditioned medium containing collagenase activity and inhibitors of varying selectivity. The cartilage conditioned medium was collected during the time at which collagen degradation was occurring and thus is representative of the collagenases responsible for the collagen breakdown. Assays were carried out as outlined above  
15 except that instead of using recombinant MMP-13 or recombinant MMP-1, cartilage conditioned medium was the enzyme source.

#### IL-1 Induced Cartilage Collagen Degradation From Bovine Nasal Cartilage

This assay uses bovine nasal cartilage explants which are commonly used to test the efficacy of various compounds to inhibit either IL-1 induced proteoglycan  
20 degradation or IL-1 induced collagen degradation. Bovine nasal cartilage is a tissue that is very similar to articular cartilage, i.e. chondrocytes surrounded by a matrix that is primarily type II collagen and aggrecan. The tissue is used because it: (1) is very similar to articular cartilage, (2) is readily available, (3) is relatively homogeneous, and (4) degrades with predictable kinetics after IL-1 stimulation.

25 Two variations of this assay have been used to assay compounds. Both variations give similar data. The two variations are described below.

#### Variation 1

Three plugs of bovine nasal cartilage (approximately 2 mm diameter x 1.5 mm long) are placed into each well of a 24 well tissue culture plate. One ml of  
30 serumless medium is then added to each well. Compounds are prepared as 10 mM stock solutions in DMSO and then diluted appropriately in serumless medium to final concentrations, e.g., 50, 500 and 5000 nM. Each concentration is assayed in triplicate.

Human recombinant IL-1 $\alpha$  (5ng/mL) (IL-1) is added to triplicate control wells  
35 and to each well containing drug. Triplicate control wells are also set up in which neither drug nor IL-1 are added. The medium is removed and fresh medium

50157083.100107

105  
106

5 containing IL-1 and the appropriate drug concentrations is added on days 6, 12, 18  
and 24 or every 3 - 4 days if necessary. The media removed at each time point is  
stored at -20°C for later analysis. When the cartilage in the IL-1 alone wells has  
almost completely resorbed (about day 21), the experiment is terminated. The  
medium, is removed and stored. Aliquots (100 µl) from each well at each time point  
10 are pooled, digested with papain and then analyzed for hydroxyproline content.  
Background hydroxyproline (average of wells with no IL-1 and no drug) is subtracted  
from each data point and the average calculated for each triplicate. The data is then  
expressed as a percent of the IL-1 alone average value and plotted. The IC<sub>50</sub> is  
determined from this plot.

15

#### Variation 2

The experimental set-up is the same as outlined above in Variation 1, until  
day 12. On day 12, the conditioned medium from each well is removed and frozen.  
Then one ml of phosphate buffered saline (PBS) containing 0.5 µg/ml trypsin is  
added to each well and incubation continued for a further 48 hours at 37°C. After 48  
20 hours incubation in trypsin, the PBS solution is removed. Aliquots (50 µl) of the  
PBS/trypsin solution and the previous two time points (days 6 and 12) are pooled,  
hydrolyzed and hydroxyproline content determined. Background hydroxyproline  
(average of wells with no IL-1 and no drug) is subtracted from each data point and  
the average calculated for each triplicate. The data is then expressed as a percent  
25 of the IL-1 alone average value and plotted. The IC<sub>50</sub> is determined from this plot.  
In this variation, the time course of the experiment is shortened considerably. The  
addition of trypsin for 48 hours after 12 days of IL-1 stimulation likely releases any  
type II collagen that has been damaged by collagenase activity but not yet released  
from the cartilage matrix. In the absence of IL-1 stimulation, trypsin treatment  
30 produces only low background levels of collagen degradation in the cartilage  
explants.

#### Inhibition of Human 92 kD Gelatinase (MMP-9)

Inhibition of 92 kD gelatinase (MMP-9) activity is assayed using the Mca-Pro-  
Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> substrate (10 µM) under similar conditions as  
35 described above for the inhibition of human collagenase (MMP-1).

50157083-100177

108  
107

5 Human recombinant 92 kD gelatinase (MMP-9, gelatinase B) is activated for 2 hours with 1mM p-aminophenyl-mercuric acetate (from a freshly prepared 100 mM stock in 0.2 N NaOH) at 37°C.

10 mM dimethylsulfoxide stock solutions of inhibitors are diluted serially in assay buffer (50 mM TRIS, pH 7.5, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 μM ZnCl<sub>2</sub>, 0.02%

10 BRIJ-35 (vol./vol.)) using the following scheme:

10 mM → 120 μM → 12 μM → 1.2 μM → 0.12 μM

Further dilutions are made as necessary following this same scheme. A minimum of four inhibitor concentrations for each compound are performed in each assay. 25 μL of each concentration is then added to triplicate wells of a black 96 well U-bottomed microfluor plate. As the final assay volume is 100 μL, final concentrations of inhibitor are the result of a further 1:4 dilution (i.e. 30 μM → 3 μM → 0.3 μM → 0.03 μM, etc.). A blank (no enzyme, no inhibitor) and a positive enzyme control (with enzyme, no inhibitor) are also prepared in triplicate.

Activated enzyme is diluted to 100 ng/mL in assay buffer, 25 μL per well is added to appropriate wells of the microplate. Final enzyme concentration in the assay is 25 ng/mL (0.27 nM).

A five mM dimethylsulfoxide stock solution of substrate (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) is diluted in assay buffer to 20 μM. The assay is initiated by addition of 50 μL of diluted substrate yielding a final assay concentration of 10 μM substrate. A zero time fluorescence reading (320 excitation; 390 emission) is immediately taken and subsequent readings are taken every fifteen minutes at room temperature with a PerSeptive Biosystems CytoFluor Multi-Well Plate Reader with the gain at 90 units.

The average value of fluorescence of the enzyme and blank are plotted versus time. An early time point on the linear part of this curve is chosen for IC<sub>50</sub> determinations. The zero time point for each compound at each dilution is subtracted from the latter time point and the data then expressed as percent of enzyme control (inhibitor fluorescence divided by fluorescence of positive enzyme control x 100). Data is plotted as inhibitor concentration versus percent of enzyme

30157083.100177

107  
108

5 control. IC<sub>50</sub>'s are defined as the concentration of inhibitor that gives a signal that is 50% of the positive enzyme control.

Aggrecanase Assay

Primary porcine chondrocytes from articular joint cartilage are isolated by sequential trypsin and collagenase digestion followed by collagenase digestion  
10 overnight and are plated at  $2 \times 10^5$  cells per well into 48 well plates with 5  $\mu$ Cl / ml 35 S (1000 Ci/mmol) sulphur in type I collagen coated plates. Cells are allowed to incorporate label into their proteoglycan matrix (approximately 1 week) at 37°C, under an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub>.

15 The night before initiating the assay, chondrocyte monolayers are washed two times in DMEM/ 1% PSF/G and then allowed to incubate in fresh DMEM /1% FBS overnight.

The following morning chondrocytes are washed once in DMEM/1%PSF/G. The final wash is allowed to sit on the plates in the incubator while making dilutions.

Media and dilutions can be made as described in the Table below.

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Control Media  | DMEM alone (control media)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IL-1 Media     | DMEM + IL-1 (5 ng/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Drug Dilutions | Make all compounds stocks at 10 mM in DMSO.<br>Make a 100 $\mu$ M stock of each compound in DMEM in 96 well plate. Store in freezer overnight.<br>The next day perform serial dilutions in DMEM with IL-1 to 5 $\mu$ M, 500 nM, and 50 nM.<br>Aspirate final wash from wells and add 50 $\mu$ l of compound from above dilutions to 450 $\mu$ l of IL-1 media in appropriate wells of the 48 well plates.<br>Final compound concentrations equal 500 nM, 50 nM, and 5 nM. All samples completed in triplicate with Control and IL-1 alone samples on each plate. |

20

Plates are labeled and only the interior 24 wells of the plate are used. On one of the plates, several columns are designated as IL-1 (no drug) and Control (no

50157083.100177

109

5 IL-1, no drug). These control columns are periodically counted to monitor 35S-proteoglycan release. Control and IL-1 media are added to wells (450 µl) followed by compound (50 µl) so as to initiate the assay. Plates are incubated at 37°C, with a 5% CO<sub>2</sub> atmosphere.

10 At 40-50 % release (when CPM from IL-1 media is 4-5 times control media) as assessed by liquid scintillation counting (LSC) of media samples, the assay is terminated (9-12 hours). Media is removed from all wells and placed in scintillation tubes. Scintillate is added and radioactive counts are acquired (LSC). To solubilize cell layers, 500 µl of papain digestion buffer (0.2 M Tris, pH 7.0, 5 mM EDTA, 5 mM DTT, and 1 mg/ml papain) is added to each well. Plates with digestion solution are  
15 incubated at 60°C overnight. The cell layer is removed from the plates the next day and placed in scintillation tubes. Scintillate is then added, and samples counted (LSC).

The percent of released counts from the total present in each well is determined. Averages of the triplicates are made with control background  
20 subtracted from each well. The percent of compound inhibition is based on IL-1 samples as 0% inhibition (100% of total counts).

#### Inhibition of soluble TNF Production

The ability of the compounds or the pharmaceutically acceptable salts thereof to inhibit the cellular production/release of TNF and, consequently, demonstrate their  
25 effectiveness for treating diseases involving the dysregulated of TNF is shown by the following *in vitro* assay:

#### Method for the evaluation of recombinant TNFα Converting Enzyme Activity.

##### Preparation of recombinant TACE:

30 A DNA fragment coding for the signal sequence, prodomain and catalytic domain of TACE (amino acids 1-473), was amplified by polymerase chain reaction using a human lung cDNA library as a template. The amplified fragment was cloned into pFastBac vector. The DNA sequence of the insert was confirmed for both the strands. A bacmid prepared using pFastBac in *E. coli* DH10Bac was transfected into Sf9 insect cells. The virus particles were amplified to P1, P2, P3 stages. The P3  
35 virus was infected into both Sf9 and High Five insect cells and grown at 27°C for 48 hours. The medium was collected and used for assays and further purification.

60157083-100177

209  
110

5        Preparation of fluorescent quenched substrate:

      A model peptidic TNF- $\alpha$  substrate (LY-LeucineAlanineGlutamineAlanine-ValineArginineSerineSerineLysine(CMTR)-Arginine (LY=Lucifer Yellow; CMTR= 5-carboxytetramethyl Rhodamine)) was prepared and the concentration estimated by absorbance at 560 nm (E560, 60,000 M-1CM-1) according to the method of  
10    Geoghegan, KF, "Improved method for converting an unmodified peptide to an energy-transfer substrate for a proteinase." Bioconjugate Chem . 7, 385-391 (1995). This peptide encompasses the cleavage site on pro-TNF which is cleaved in vivo by TACE.

Enzyme reaction.

15        The reaction, carried out in a 96 well plate (Dynatech), was comprised of 70  $\mu$ l of buffer solution (25 mM Hepes-HCl, pH7.5, plus 20  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>), 10  $\mu$ l of 100  $\mu$ M fluorescent quenched substrate, 10  $\mu$ l of a DMSO (5%) solution of test compound, and an amount of r-TACE enzyme which will cause 50% cleavage in 60 minutes - in a total volume of 100  $\mu$ l. The specificity of the enzyme cleavage at the amide bond  
20    between alanine and valine was verified by HPLC and mass spectrometry. Initial rates of cleavage were monitored by measuring the rate of increase in fluorescence at 530 nm (excitation at 409 nm) over 30 minutes. The experiment was controlled as follows: 1) for background fluorescence of substrate; 2) for fluorescence of fully cleaved substrate; 3) for fluorescence quenching or augmentation from solutions  
25    containing test compound.

      Data was analyzed as follows. The rates from the non-test compound containing "control" reactions were averaged to establish the 100% value. The rate of reaction in the presence of test compound was compared to that in the absence of compound, and tabulated as "percent of non-test compound containing control. The  
30    results were plotted as "% of control" vs. the log of compound concentration and a half-maximal point or IC<sub>50</sub> value determined. The IC<sub>50</sub> for the above assay is a measure of the inhibition of the TNF- $\alpha$  proteolytic activity of TACE. Blockage of binding of TNF- $\alpha$  to TACE as used herein is as described in United States Patents 5,830,742, issued November 3, 1998.

50157083.100177

5

#### Monocyte Assay

Human mononuclear cells were isolated from anti-coagulated human blood using a one-step Ficoll-hypaque separation technique. (2) The mononuclear cells were washed three times in Hanks balanced salt solution (HBSS) with divalent cations and resuspended to a density of  $2 \times 10^6$  /ml in HBSS containing 1% BSA.

10 Differential counts determined using the Abbott Cell Dyn 3500 analyzer indicated that monocytes ranged from 17 to 24% of the total cells in these preparations.

180m of the cell suspension was aliquoted into flat bottom 96 well plates (Costar). Additions of compounds and LPS (100 ng/ml final concentration) gave a final volume of 200  $\mu$ l. All conditions were performed in triplicate. After a four hour  
15 incubation at 37°C in an humidified CO<sub>2</sub> incubator, plates were removed and centrifuged (10 minutes at approximately 250 x g) and the supernatants removed and assayed for TNF- $\alpha$  using the R&D ELISA Kit.

A group of preferred compounds, more preferably compounds of the formula (I), that can be identified by the methods of the present invention include those  
20 inhibitors that possess potent activity against MMP-2 and MMP-9 (preferably an IC<sub>50</sub> of less than 500nM, more preferably 100nM, most preferably 50nM) preferably wherein said MMP-2 and MMP-9 inhibitory activity is selective activity for MMP-2 and MMP-9. The compounds of formula (I) possess surprisingly selective activity against MMP-2 and MMP-9. Specifically, compounds of formula (I) have IC<sub>50</sub>'s of less than  
25 500nM against either or both of MMP-2 and MMP-9.

For administration to mammals, including humans, in accordance with the methods of treatment of the present invention, for the treatment of a disorder, conditions or disease of the peripheral or central nervous system, a variety of conventional routes may be used including oral, parenteral (e.g., intravenous,  
30 Intramuscular or subcutaneous), buccal, anal and topical. In general, the compounds of the invention (hereinafter also known as the active compounds) will be administered at dosages between about 0.1 and 25 mg/kg body weight of the subject to be treated per day, preferably from about 0.3 to 5 mg/kg. Preferably the active compound will be administered orally or parenterally. However, some variation in dosage will necessarily  
35 occur depending on the condition of the subject being treated. The person responsible

EO157083-100177

112

5 for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

The compounds of the present invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, in general, the therapeutically effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about  
10 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates,  
15 together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight  
20 polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof. In the case of animals, they are  
25 advantageously contained in an animal feed or drinking water in a concentration of 5-5000 ppm, preferably 25 to 500 ppm.

For parenteral administration (intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use) in accordance with the present invention, a sterile injectable solution of the active ingredient is usually prepared. Solutions of a therapeutic compound of  
30 the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably adjusted and buffered, preferably at a pH of greater than 8, if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection  
35 purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the

50157083.100177

113

5 art. In the case of animals, compounds can be administered intramuscularly or subcutaneously at dosage levels of about 0.1 to 50 mg/kg/day, advantageously 0.2 to 10 mg/kg/day given in a single dose or up to 3 divided doses.

For the methods of the present invention, the active compounds herein disclosed may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or  
10 retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient  
15 or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or  
20 nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

50157083-100177

50137083, 100177

10



15

20

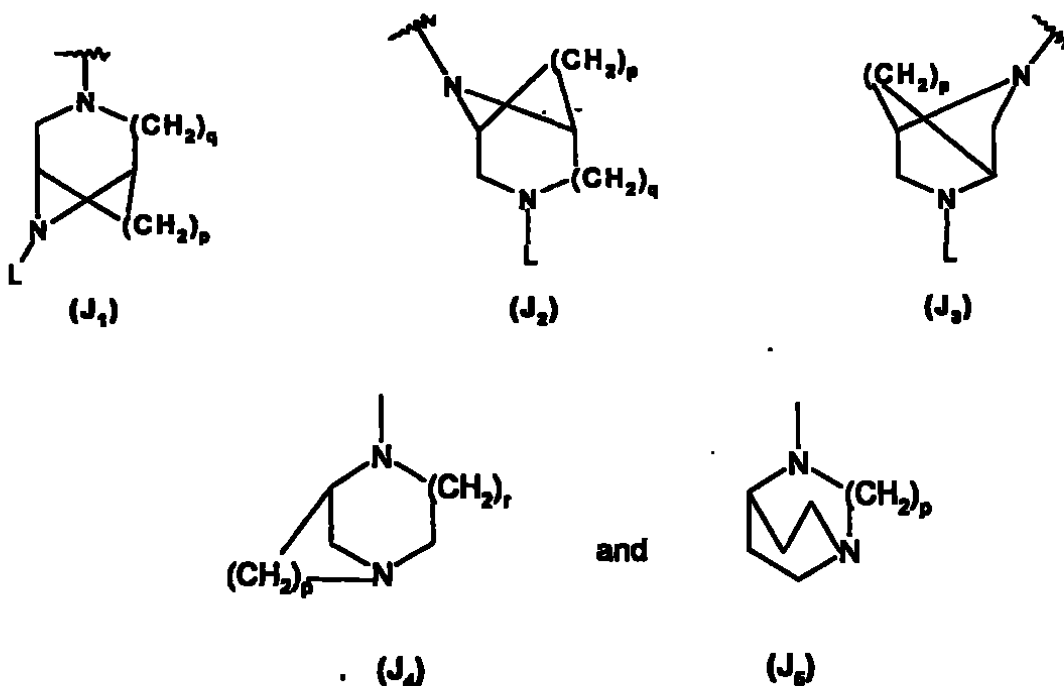
25

30

**EXPRESS MAIL NO.** EL 163 958 913 45

115

- 5  $C_8$ alkylamino( $C_1$ - $C_8$ )alkyl,  $((C_1$ - $C_8$ )alkylamino) $_2$ ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl,  $R^7R^8NCO(C_1$ - $C_8$ )alkyl or  $R^7OCO(C_1$ - $C_8$ )alkyl wherein  $R^7$  and  $R^8$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl( $C_1$ - $C_8$ )alkyl and ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl( $C_1$ - $C_8$ )alkyl; and  $R^8$  is  $R^9O$  or  $R^9R^{10}N$  wherein  $R^9$  and  $R^{10}$  are each independently selected from the group consisting of hydrogen, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl( $C_1$ - $C_8$ )alkyl and ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl( $C_1$ - $C_8$ )alkyl;
- 10 or  $R^1$  and  $R^2$ , or  $R^7$  and  $R^8$ , or  $R^9$  and  $R^{10}$  may be taken together to form an azetidiny, pyrrolidiny, morpholiny, thiomorpholiny, indoliny, isoindoliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, ( $C_1$ - $C_8$ )acylpiperaziny, ( $C_1$ - $C_8$ )alkylpiperaziny, ( $C_6$ - $C_{10}$ )arylpiperaziny, ( $C_2$ - $C_8$ )heteroarylpiperaziny or a bridged diazabicycloalkyl ring selected from the group consisting of:
- 15



wherein p is 1, 2 or 3;

20 q is 1 or 2;

r is 0 or 1;

L is hydrogen, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl or ( $C_1$ - $C_8$ )acyl;

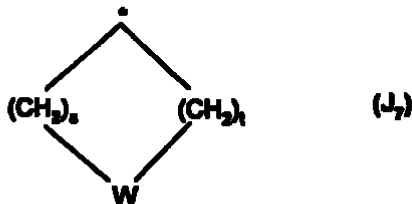
$X^1$  and  $X^2$  are each independently selected from the group consisting of

25 hydrogen, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyl( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl

50157083.100177

45  
116

- 5 (difluoromethylene), (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl(difluoromethylene)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acyloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, piperazinyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, piperidyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperidyl,
- 10 (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylthio(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylthio(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylsulfinyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfinyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylsulfonyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylamino)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, R<sup>11</sup>CO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl wherein R<sup>11</sup> is R<sup>12</sup>O or R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> are
- 15 each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl or (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl; and R<sup>14</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl wherein R<sup>14</sup> is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylpiperazino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylpiperazino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroarylpiperazino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperazino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperazino, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperidyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylpiperidyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroarylpiperidyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperidyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylpiperidyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylpiperidyl;
- 20 or X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> may be taken together to form a (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, a benzo-fused (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl ring or a group of the formula (J<sub>7</sub>):



- 25 wherein the carbon atom bearing the asterisk is the carbon to which X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are attached, s and t are independently 1 or 2, and W is CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> or NR<sup>16</sup>, wherein R<sup>16</sup> is hydrogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkylsulfonyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl or (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C=O)-;
- 30 Q is (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)heteroaryl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkoxy(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, ((C<sub>1</sub>-

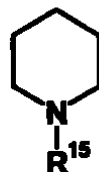
00157083.100177

- 5  $C_8$ alkoxy) $_2$ ( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryloxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, (( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy) $_2$ ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, ( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryloxy( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, ( $C_8$ - $C_{10}$ )aryloxy( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryloxy( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl( $C_8$ - $C_{10}$ )aryloxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryloxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryloxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryloxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryl or ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy( $C_8$ - $C_{10}$ )aryloxy( $C_2$ - $C_8$ )heteroaryl, wherein each of the foregoing aryl groups may be optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy or perfluoro( $C_1$ - $C_8$ )alkyl;
- 10 with the proviso that when either  $X^1$  or  $X^2$  is  $CH(R^5)COR^6$  wherein  $R^5$  and  $R^6$  are as defined above, the other of  $X^1$  or  $X^2$  is hydrogen, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl or benzyl.
- 15 2. A method of treatment according to claim 1, wherein A is  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ , Z and n are as defined in claim 1.
- 20 3. A method of treatment according to claim 2, wherein n is 2.
4. A method of treatment according to claim 2, wherein Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl, optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy or perfluoro( $C_1$ - $C_8$ )alkyl.
- 25 5. A method of treatment according to claim 2, wherein Z is hydroxy, Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl, optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy or perfluoro( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, and either  $X^1$  or  $X^2$  is not hydrogen.
- 30 6. A method of treatment according to claim 2, wherein Q is 4-methoxyphenyl or 4-phenoxyphenyl, optionally substituted by fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )alkoxy or perfluoro( $C_1$ - $C_8$ )alkyl, and  $X^1$  and  $X^2$  are taken together to form ( $C_2$ - $C_8$ )cycloalkyl, oxacyclohexanyl, thiocyclohexanyl, indanyl or a group of the formula
- 35

80157033.100177

46  
117

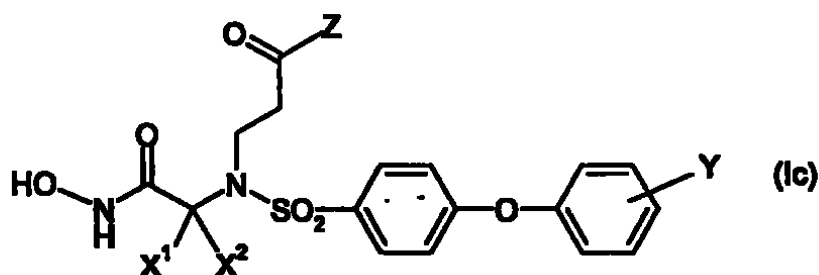
117  
118



5

wherein  $R^{15}$  is  $(C_1-C_6)$ acyl,  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_8-C_{10})$ aryl $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_2-C_6)$ heteroaryl $(C_1-C_6)$ alkyl or  $(C_1-C_6)$ alkylsulfonyl.

7. A method of treatment according to claim 1, comprising the administration  
10 of a compound of the formula (Ic):



or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

$X^1$  is  $(C_1-C_6)$ alkyl;

$X^2$  is  $(C_1-C_6)$ alkyl; or

15  $X^1$  and  $X^2$  taken together with the carbon atom to which they are attached form a ring selected from  $(C_5-C_7)$ cycloalkyl, 4-tetrahydropyranyl and 4-piperidiny;

Z is hydroxy or  $(C_1-C_6)$ alkoxy; and

Y is a substituent on any of the carbon atoms of the phenyl ring capable of supporting an additional bond, preferably from 1 to 2 substituents (more preferably one  
20 substituent, most preferably one substituent in the 4-position) on the phenyl ring, independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl,  $(C_1-C_6)$ alkoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and  $(C_1-C_6)$ alkyl.

8. A method of treatment according to claim 7, wherein Y is fluoro or chloro.

25

9. A method of treatment according to claim 7, wherein Y is fluoro or chloro at the 4-position of the phenoxy ring.

50157083.100177

5           10. A method of treatment according to claim 7, wherein X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> taken together with the carbon atom to which they are attached form a cyclopentyl or 4-tetrahydropyranyl ring.

10           11. A method of treatment according to claim 7, wherein Z is hydroxy.

12. A method of treatment according to claim 7, comprising the administration of a compound selected from the group consisting of:

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl) amino]-propionic acid ethyl ester,

15           3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl) amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl) amino]propionic acid ethyl ester, and

20           3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl) amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydro- pyran-4-yl)-amino]propionic acid,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydro- pyran-4-yl)-amino]propionic acid ethyl ester,

25           3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydro- pyran-4-yl)-amino]propionic acid,

3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyltetrahydro- pyran-4-yl)-amino]propionic acid ethyl ester,

30           3-[(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl) amino]-propionic acid,

3-[(4-hydroxycarbamoyltetrahydropyran-4-yl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl) amino]-propionic acid ethyl ester,

3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoylpiperidin-4-yl)- amino]propionic acid ethyl ester,

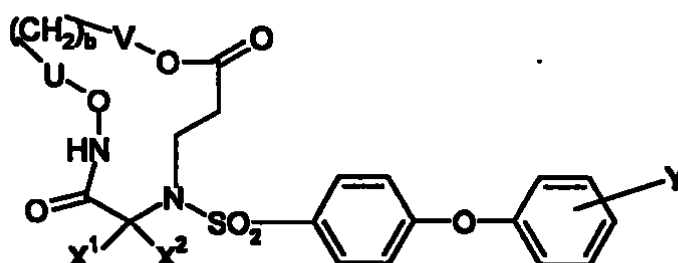
35           3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl) amino]-propionic acid,

50157083-100177

170

- 5           3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methylethyl)  
amino]-propionic acid ethyl ester,  
          3-[[4-(4-fluorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclohexyl)  
amino]-propionic acid,  
          3-[(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl)-(4-phenoxybenzenesulfonyl)  
10 amino]propionic acid, or  
          3-[[4-(4-chlorophenoxy)benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoylcyclopentyl)  
amino]-propionic acid.

13. A method of treating in a mammal a disease, condition or disorder of the  
15 peripheral or central nervous system, including but not limited to Alzheimer's  
disease, stroke/cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis,  
amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine,  
cerebral amyloid angiopathy, AIDS, age-related cognitive decline and prion diseases,  
comprising the administration to said mammal a prodrug compound of the formula  
20 (Id):



wherein

- X¹ is (C₁-C₆)alkyl;  
25           X² is (C₁-C₆)alkyl; or  
          X¹ and X² taken together with the carbon atom to which they are attached form  
a ring selected from (C₅-C₇)cycloalkyl, 4-tetrahydropyranyl and 4-piperidinyl;  
          Y is a substituent on any of the carbon atoms of the phenyl ring capable of  
supporting an additional bond, preferably from 1 to 2 substituents (more preferably one  
30 substituent, most preferably one substituent in the 4-position) on the phenyl ring.

60157083.100177

5 Independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; and

U and V are independently carbonyl, methylene, SO<sub>2</sub> or SO<sub>3</sub>, and b is an integer from one to three wherein each methylene group is optionally substituted with hydroxy.

10

14. A pharmaceutical composition useful in the treatment of a mammal afflicted with a disease or disorder of the peripheral or central nervous system, including but not limited to Alzheimer's disease, stroke/cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, 15 Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine, cerebral amyloid angiopathy, AIDS, age-related cognitive decline and prion diseases, which comprises a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1.

20

15. A combination method of treatment comprising the administration to a mammal therapeutically effective amounts of

(i) a compound of formula (I); and

(ii) a non-steroidal anti-inflammatory drug.

25

16. A combination method of treatment according to claim 15 wherein the non-steroidal anti-inflammatory drug is selected from the group consisting of piroxicam, diclofenac, propionic acids, such as naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen, fenamates, such as mefenamic acid, indomethacin, sulindac, apazone, and pyrazolones.

30

17. A combination method of treatment comprising the administration to a mammal therapeutically effective amounts of

(i) a compound of formula (I); and

(ii) a COX-1 or COX-2 inhibitor.

35

18. A combination method of treatment according to claim 17 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of celecoxib and rofecoxib.

122

5

19. A combination method of treatment comprising the administration to a mammal therapeutically effective amounts of

- (i) a compound of formula (I); and
- (ii) a CNS agent.

10

20. A combination method of treatment according to claim 19 wherein the CNS agent is selected from the group consisting of an antidepressant, sertraline, anti-Parkinsonian drugs, deprenyl, L-dopa, requip, miratex, MAOB inhibitors, selegine, rasagiline; comP inhibitors, tolcapone, A-2 inhibitors; dopamine reuptake inhibitors; NMDA antagonists; nicotine agonists; dopamine agonists; inhibitors of neuronal nitric oxide synthase, anti-Alzheimer's drugs, acetylcholinesterase inhibitors, donepezil, Exelon, tetrahydroaminoacridine, COX-1 inhibitors, COX-2 inhibitors, celecoxib, rofecoxib, propentofylline, metryfonate, an anti-stroke medication, NR2B selective antagonists; glycine site antagonists; and neutral inflammatory factor (NIF) antagonists.

15

20

21. A combination method of treatment comprising the administration to a mammal therapeutically effective amounts of

- (i) a compound of formula (I); and
- (ii) an estrogen modulator.

25

22. A combination method of treatment according to claim 21 wherein the estrogen modulator is selected from the group consisting of droloxifene and lasofoxifene.

30

23. A combination method of treatment comprising the administration to a mammal therapeutically effective amounts of

- (i) a compound of formula (I); and
- (ii) an agent that result in reduction of A $\beta$ 1-40/1-42.

35

50157083.100177

24. A combination method of treatment according to claim 23 wherein the agent that result in reduction of A $\beta$ 1-40/1-42 is selected from the group consisting of amyloid aggregation inhibitors and secretase inhibitors.

[illegible]

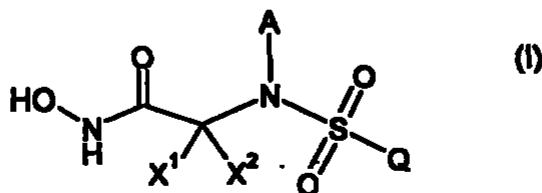
~~122~~  
123

23  
124

5  **$\alpha$ -SULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID INHIBITORS OF MATRIX  
METALLOPROTEINASES FOR THE TREATMENT OF PERIPHERAL OR  
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS**

**ABSTRACT**

10 The present invention relates to a method of using in a treatment of the  
peripheral or central nervous system, including but not limited to Alzheimer's  
disease, stroke/cerebral ischemia, head trauma, spinal cord injury, multiple sclerosis,  
amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, Parkinson's disease, migraine,  
cerebral amyloid angiopathy, AIDS, age-related cognitive decline and prion diseases,  
15 a compound of the formula (I):



or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, and Q are  
as defined herein, and to pharmaceutical compositions useful therefor.

20

667007-880/5109

EXPRESS MAIL NO. EL 163 958 913 US

758

**INHIBIDORES DE ÁCIDO  $\alpha$ -SULFONILAMINO-HIDROXÁMICO DE  
METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ PARA EL TRATAMIENTO DE  
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO O CENTRAL**

5                   **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos métodos para  
usar ciertos inhibidores de ácido  $\alpha$ -sulfonilamino-hidroxi-  
mico de metaloproteinasas de la matriz en el tratamiento de  
enfermedades, estados y trastornos del sistema nervioso  
10 periférico o central, incluyendo pero sin limitarse a en-  
fermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, trauma-  
tismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis  
múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de  
Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía  
15 amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado  
con la edad; alteración cognitiva leve y enfermedades pro-  
vocadas por priones, y composiciones farmacéuticas útiles  
para ello.

Los compuestos de la presente invención son inhibido-  
20 res de zinc-metaloendopeptidasas, especialmente aquellas  
que pertenecen a las subfamilias de las metaloproteinasas  
de la matriz (también denominada MMP o matrixina) y de la  
reprolisina (también conocida como adamilsina) de las met-  
zincinas (Rawlings y col., Methods in Enzymology, 248, 183-  
25 228 (1995) y Stocker y col., Protein Science, 4, 823-840  
(1995)).

La subfamilia MMP de enzimas, contiene actualmente  
diecisiete miembros (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8,  
MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-  
30 16, MMP-17, MMP-18, MMP-19, MMP-20). Las MMP son en su ma-  
yor parte bien conocidas por su papel en la regulación del  
metabolismo de las proteínas de la matriz extracelular y  
como tales pueden desempeñar papeles importantes en proce-  
sos fisiológicos normales tales como la reproducción, el  
35 desarrollo y la diferenciación.

En el sistema nervioso central, la ECM no sólo propor-

ciona funciones estructurales y adhesivas, sino también estimula las trayectorias de señalización intracelular en respuesta a la asociación de la matriz con las proteínas de la superficie celular. (Yong y col., Trends in Neuroscience, 21, 75-80 (1998)). Se cree que la excesiva expresión de las MMP contribuye a la patogénesis de las enfermedades destructoras del tejido tales como artritis, esclerosis múltiple (MS) y cáncer, estados en los que la inflamación y los procesos invasivos juegan papeles importantes. En la enfermedad de Alzheimer (AD) y muestras testigo con igual edad, se incrementa la expresión de las MMP, particularmente MMP-9 y MMP-2. El enlace entre MMP, AD y la ECM se apoya en evidencias *in vitro* e *in vivo*. También se ha documentado la expresión de las MMP en muestras clínicas tomadas de pacientes que han sufrido apoplejía, MS, y esclerosis lateral amiotrófica (ALS). En AD, los astrocitos producen mediadores inflamatorios y proteínas de la ECM que rodean las placas neuríticas.

Al igual que otros miembros de la familia de metaloproteinasas de la matriz, la MMP-2 (colagenasa tipo IV o Gelatinasa A de 72 kDa) y la MMP-9 (colagenasa tipo IV o Gelatinasa B de 92 kDa) son endopeptidasas que requieren calcio y contienen cinc, que se segregan a partir de células en una forma de proenzima latente (Yong y col., *más arriba*). Estas MMP atacan al colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, los componentes principales de la ECM que rodean los vasos sanguíneos cerebrales. Debido a las graves consecuencias de una actividad inapropiada o desequilibrada, están regulados estrechamente por tres mecanismos independientes: activación de la proenzima, transcripción génica e inhibición por su inhibidor endógeno TIMP-1 (Borden y Heller, Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 7, 159-178, (1997)). La expresión de la MMP-9 está inducida por factores de crecimiento y citocinas inflamatorias de una manera dependiente de NF- $\kappa$ B y AP-1 (Bond y col., FEBS Letters, 435, 29-34, (1998)). La MMP-2 se expresa generalmente de forma constitutiva; sin embargo, su mRNA puede ser

modulado por algunos de los mismos factores que modulan la expresión de la MMP-9 (Gottschall y Deb, Neuroimmunomodulation, 3, 69-75, (1996)).

Adicionalmente, en el hipocampo con AD, la proteína  
5 MMP-9 se incrementa hasta cuatro veces (Backstrom y col., J. Neurochemistry, 58, 983-92 (1992)). La enzima se encuentra predominantemente en su forma latente o de proenzima, en estrecha proximidad a las placas de amiloides extracelulares (Backstrom y col., J. Neuroscience, 16, 7910-19  
10 (1996)). Se hicieron observaciones similares en beagles envejecidos. En muestras positivas de amiloide, se observaron incrementos estadísticamente significativos en MMP-9 latente, comparados con muestras negativas de amiloide (Lim y col., J. Neurochemistry, 68, 1606-11 (1997)).

15 El enlace entre MMP, AD y la ECM se apoya en evidencias adicionales (Perlmutter y col., J. Neuroscience Res., 30, 673-81 (1991); Brandan e Inestrosa, Gen. Pharmacology, 24, 1063-8 (1993); Eikelenboom y col., Virchows Archiv, 424, 421-7 (1994); Luckenbill-Edds, Brain Res. Revs., 23,  
20 1-27 (1997)). La laminina está inducida por lesión cerebral y se co-localiza con los depósitos de amiloide en la AD. En el tejido con AD, la laminina humana nativa se localizaba en grandes depósitos extracelulares, marcados con manchas, que se co-localizan con placas. Los anticuerpos para los  
25 dominios promotores del crecimiento de neuritas, de cadenas B2 o A de laminina, se localizan en membranas base (matriz extracelular) de glía o de capilares, respectivamente. En cerebros testigo, la inmunorreactividad se encuentra sólo en capilares (Murtomaki y col., J. Neuroscience Res., 32,  
30 261-73 (1993)). En un modelo de mûrido de neurodegeneración (Chen y Strickland, Cell, 91, 917-25 (1997)), el ácido caínico provocó que las neuronas segreguen tPA. Esto inicia una cascada de episodios proteolíticos, comenzando con la conversión de plasminógeno en plasmina y terminando con la  
35 degradación de laminina y la muerte subsiguiente de neuronas. La plasmina es un activador conocido de la MMP-9 que podría ser parte de esta cascada proteolítica, dando por

resultado la destrucción final de las neuronas.

En las células PC12, la laminina o péptidos de laminina específicos son capaces de estimular la secreción de MMP, y este mecanismo está enlazado con el crecimiento de neuritas mediado por laminina (Weeks y col., Exp. Cell Res., 243, 375-82 (1998)). Se sugiere que estos sitios de laminina específicos sólo pueden estar expuestos en la membrana base como se observa en AD (Kibby y col., Proc. Nat. Acad. Sci., 90, 10150-3 (1993)). La deposición adicional de A $\beta$  podría estar nucleada por estos fragmentos de laminina que se encuentran en placas neuríticas. Por lo tanto, interfiriendo la degradación de laminina podría resultar la conservación de la ECM, aumentando la supervivencia neuronal, y eliminando al menos una proteína que puede actuar como una semilla para la nucleación de A $\beta$ .

La elevada expresión de MMP-9 y MMP-2 también se ha documentado en la apoplejía, MS y ALS. Después de la isquemia focal en seres humanos, la MMP-9 es acusadamente elevada en el tejido infartado a los dos días tras el infarto, y permanece elevada durante meses. Los incrementos en la MMP-2 fueron sutiles a 2-5 días y, al igual que la MMP-9, permaneció acusado y significativo durante meses (Clark y col., Neuroscience Letters, 238, 53-6 (1997)). El análisis de muestras del cerebro y de la médula espinal de pacientes con ALS identificó bandas principales de actividad de la enzima como MMP-2 y MMP-9; MMP-2 en astrocitos y MMP-9 en neuronas piramidales de la corteza motora y neuronas motoras de la médula espinal. Se observaron incrementos en MMP-9 en los córtex frontal y occipital y médula espinal con ALS frente a muestras testigo. El elevado nivel de MMP-9, y su posible liberación en la sinapsis, puede destruir la integridad estructural de la matriz circundante, contribuyendo con ello a la patogénesis de la ALS. (Lim y col., J. Neurochemistry, 67, 251-9 (1996)). La MMP-9 es elevada en CSF de pacientes con MS, y se detecta por inmunoquímica en lesiones activas y crónicas. En muestras de autopsias a cerebros normales, la inmunorreactividad similar a MMP

(MMP-1, -2, -3 y -9) se localiza en microglia y astrocitos. En muestras de pacientes con MS, la expresión de MMP se aumenta en estas células gliales y también en macrófagos perivasculares que están presentes en la lesión cerebral activa. (Chandler y col., J. Neuroimmunology, 72, 155-61 (1997); Liedtke y col., Annals of Neurology, 44, 35-46 (1998)).

Además de lo anterior, las MMP se han asociado con degeneración neuronal en un número de modelos de animales. Estos modelos se pueden usar en un programa de inhibidor de MMP para rastrear la actividad del inhibidor y predecir la eficacia preclínica. Después de la isquemia focal en ratas, se mostró un incremento de MMP-9 en el área infartada durante el primer día (Rosenberg y col., J. Cerebral Blood Flow & Metabolism, 16, 260-6, (1996)). La MMP-2 se mantuvo igual hasta el 5 día después de la lesión, en el que aumentó significativamente. Este transcurso de tiempo de inducción es muy similar al observado por Clark y col., más arriba, en muestras clínicas de apoplejía en seres humanos. Rosenberg y Navratil, Neurology, 48, 921-6 (1997) han mostrado que la inhibición de metaloproteinasas bloquea el edema en hemorragia intracerebral, en la rata. Un modelo de inyección directa de MMP en el cerebro de rata también demostró pérdida neuronal después de la inyección de MMP-9 ó -2, pero no de MMP-8, así como la pérdida de inmunorreactividad de GFAP y de la mielina (Anthony y col., J. Neuroimmunology, 87, 62-72 (1998)).

La MMP-9 se detectó en el CSF (fluido cerebroespinal) de ratones con Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE), un modelo de animal para MS. Se encontró que un inhibidor de MMP de hidroxamato, el GM6001, suprime el desarrollo de EAE, o invierte el EAE establecido (Gijbels, J. Clinical Invest., 94, 2177-82 (1994)). Basándose en este modelo, los inhibidores de MMP pueden actuar previniendo el influjo de células inflamatorias a lo largo de la membrana base barrera de la ECM que rodea el endotelio cerebral. Otro compuesto a base de ácido hidroxámico, que es un inhi-

bidor combinado del procesamiento/liberación de MMP y de  $\text{TNF-}\alpha$ , el BB-1101 (Redford y col., Brain, 120, 1895-905 (1997)), atenúa la Neuritis Autoinmune Experimental (EAN), un modelo del síndrome de Guillain-Barre.

5 Por último, los experimentos *in vivo* sugieren un papel para las MMP en el desarrollo o progresión de placas neuríticas. Deb y Gottschall, J. Neurochemistry, 66, 1641-7 (1996) demuestran que  $\text{A}\beta$  induce la expresión de la MMP-9 y -2 en cultivos de astrocitos y de hipocampos mixtos. Además, se puede inhibir la inducción de MMP-9 por  $\text{A}\beta$  en microglia de ratas mediante los agentes antiinflamatorios dexametasona e indometacina (Gottschall, Neuroreport, 7, 3077-80 (1996)). Esto es de particular importancia cuando se considera en conjunción con datos clínicos que sugieren  
10 que la administración de fármacos antiinflamatorios puede hacer más lenta la progresión de AD (Rogers y col., Arzneimittelforschung, 45, 439-42 (1995)).  
15

Se describe ahora un método de tratamiento de enfermedades, estados o trastornos del sistema nervioso periférico y central, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de  
20 Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad;  
25 alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones, que comprende la administración de moléculas pequeñas de inhibidores de MMP-9, MMP-2 o inhibidores mixtos de MMP que pueden reducir el daño neuronal y limitar la  
30 neuroinflamación.

Sin embargo, las enfermedades en las que una inhibición de MMP proporcionará beneficios terapéuticos incluyen pero no se limitan a: artritis (incluyendo la osteoartritis y la artritis reumatoide), enfermedad del intestino infla-  
35 mado, enfermedad de Crohn, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, neumopatía obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad por trasplante de órga-

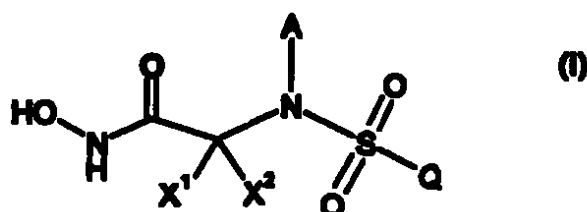
nos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis, desligamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluyendo la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma de aorta (incluyendo el aneurisma de aorta abdominal y el aneurisma de aorta cerebral), insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo cefálico, lesión en la médula espinal, trastornos neurodegenerativos (agudos y crónicos), trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide cerebral, mejora nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, curación anormal de heridas, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización corneal, escleritis, SIDA, sepsia, choque séptico y otras enfermedades caracterizadas por la expresión de metaloproteinasas o ADAM. Esta invención también se refiere a un método de uso de los compuestos de ácido hidroxámico descritos aquí en el tratamiento de las enfermedades, estados y trastornos anteriormente identificados en mamíferos, especialmente seres humanos, y a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos útiles en tales métodos.

Es reconocido que se expresan diferentes combinaciones de MMP y ADAM en diferentes situaciones patológicas. Por tanto, pueden preferirse inhibidores con selectividades específicas para MMP individuales para enfermedades individuales.

#### Compendio de la invención

La presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo

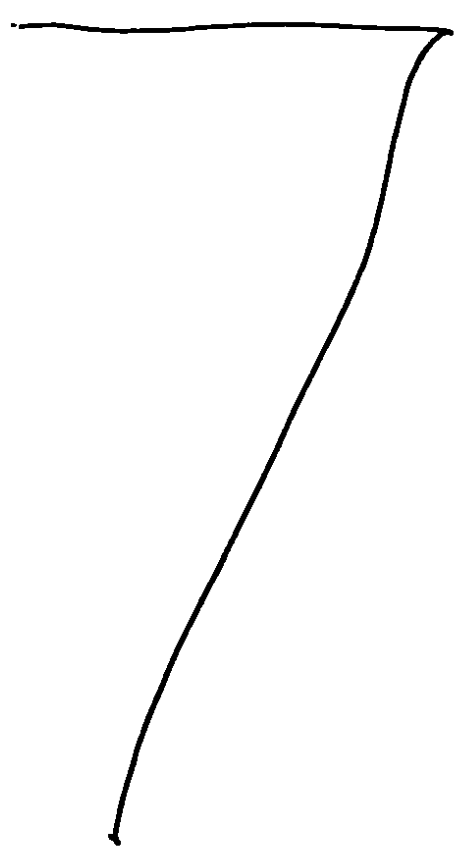
cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad;  
 5 alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I):

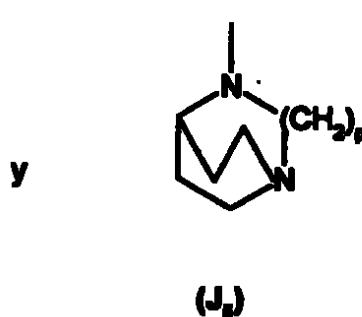
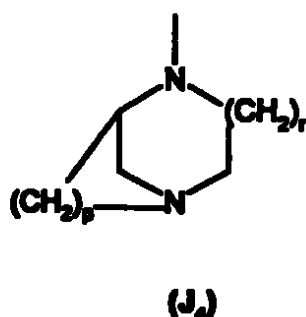
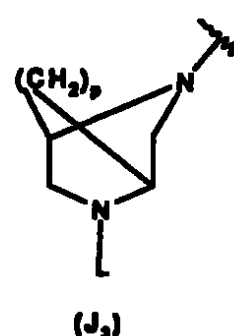
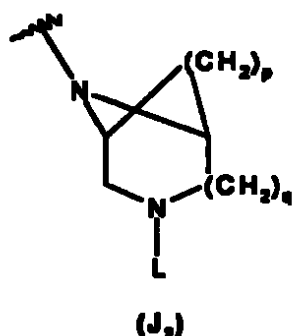
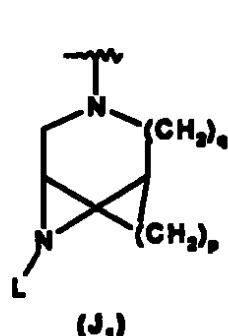


o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 10 A es H o  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ ; en el que n es 0 a 6; y Z es hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o  $NR^1R^2$  en el que cada  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, acil( $C_1-C_6$ )piperidilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^5$ alquilo( $C_2-C_6$ ), alquil( $C_1-C_5$ )( $CHR^3$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^3$  es hidroxilo, aciloxi ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), piperazino, acilamino ( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tio, aril( $C_6-C_{10}$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )sulfinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilo, alquil( $C_1-C_6$ )-sulfoxilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfoxilo, amino, alquil( $C_1-C_6$ )-amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>amino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )-piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino;  $R^4$ alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 30 alquil( $C_1-C_5$ )( $CHR^4$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^4$  es piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-pi-

peridilo o heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo; y  
 CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup> en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)tio-alqui-  
 5 lo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonil-  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidro-  
 xialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-  
 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)amino)<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 10 R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o R<sup>7</sup>OCO-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>7</sup> y  
 R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste  
 en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y  
 heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>6</sup> es R<sup>9</sup>O o R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>N en el  
 que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente del  
 15 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-  
 C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se pueden tomar jun-  
 tos para formar un azetidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo,  
 tiomoroflinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquino-  
 20 linilo, tetrahydroisoquinolinilo, acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo,  
 alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperazinilo, hete-  
 roaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazinilo o un anillo de diazabiccicloalqui-  
 lo puenteado seleccionado del grupo que consiste en:





en los que p es 1, 2 ó 3;

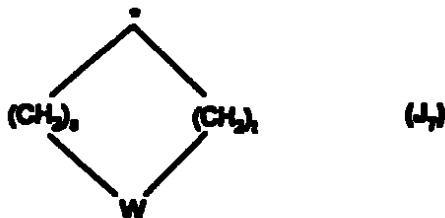
q es 1 ó 2;

r es 0 ó 1;

5 L es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (difluorometileno), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (difluorometileno)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperazinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hetero-aril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

amino)<sub>2</sub>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>11</sup>COalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>11</sup> es R<sup>12</sup>O o R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>14</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>14</sup> es acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo; o X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzocondensado o un grupo de la fórmula (J<sub>7</sub>):

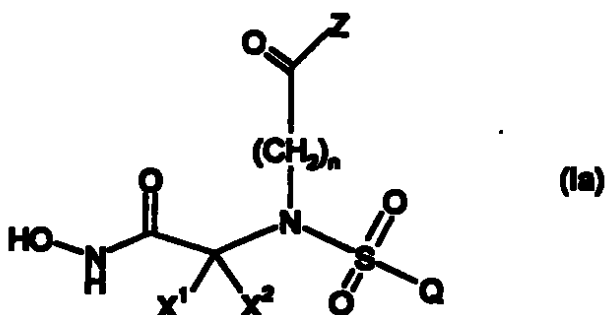


en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son independientemente cada uno 1 ó 2, y W es CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C=O)-; Q es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-

quil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril xi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 5 heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), en los que cada un o de los grupos arilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 15 C<sub>3</sub>);

con la condición de que cuando X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> sea CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente, el otro de X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo.

20 Una realización preferida de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o estado del sistema nervioso central o periférico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ia):



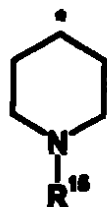
25

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Q y Z son como se definen anteriormente, y n es un número entero de 1 a 6.

Los métodos preferidos de la invención comprenden la  
 30 administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n

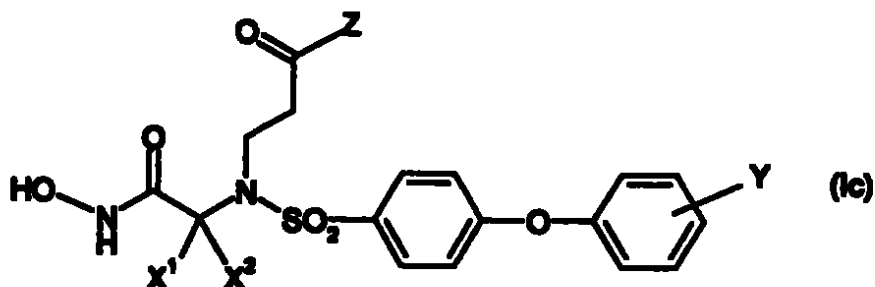
es 2. Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno. Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y o bien X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> no es hidrógeno.

Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman juntos para formar cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), oxaciclohexanilo, tiorciclohexanilo, indanilo o un grupo de la fórmula:



en la que el carbono que tiene el asterisco es el carbono al que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> están unidos, y R<sup>15</sup> es acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo.

Una realización más preferida de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso central o periférico en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (Ic):



o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

$X^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

5  $X^2$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); o

$X^1$  y  $X^2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;

Z es hidroxilo o alcoxi( $C_1-C_6$ ); y

10 Y es un sustituyente en cualquiera de los átomos de carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más preferiblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenilo, seleccionado independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo( $C_1-C_6$ ).

Los métodos más preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que  
20 Y es hidrógeno, fluoro o cloro, preferiblemente 4-fluoro o 4-cloro. Otros métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que  $X^1$  y  $X^2$  tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo o 4-tetrahidropiraniilo.

25 Otros métodos preferidos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que  $X^1$  y  $X^2$  son ambos metilo. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) en la que Z es hidroxilo.

30 Específicamente, los métodos más preferidos de la in-

vención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ic) seleccionado del grupo que consiste en:

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)amino]propiónico;

5 ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxi-

10 carbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]-

15 propiónico;

ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]-

20 propiónico;

ácido 3-[[4-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-hidroxicarbamoiltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]-

25 propiónico;

ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;

éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;

30 ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclohexil)amino]propiónico;

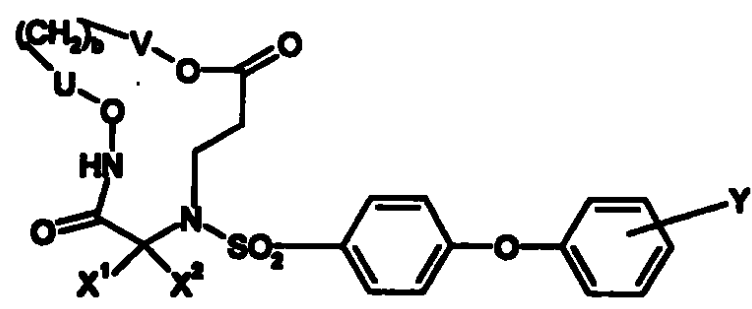
ácido 3-[[4-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclopentil)amino]propiónico;

35 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los métodos de la invención también engloban métodos

para tratar prevenir, que comprenden administrar un profármaco de un compuesto de fórmula (I). Un compuesto de fórmula (I), que tiene un grupo amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libre, se puede convertir en un profármaco. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos que están covalentemente unidos a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de compuestos de fórmula (I). Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por símbolos de tres letras, e incluyen también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninsulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en los que los carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo que están enlazados covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula (I) a través del carbono carbonílico de la cadena lateral del profármaco. Los profármacos también incluyen compuestos de fórmula (I) en los que el ácido hidroxámico y el resto carbonílico, cuando se toman juntos, por ejemplo, forman un grupo de la fórmula (Id):



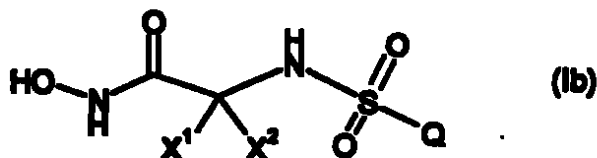
25

en la que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e Y son como se definen anteriormente, y U y V son independientemente carbonilo, metileno, SO<sub>2</sub> o SO<sub>3</sub>, y b es un número entero de uno a tres, en el que cada grupo metileno está opcionalmente sustituido con hi-

30

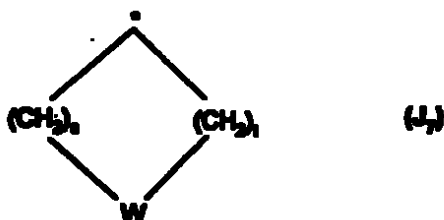
droxi.

Además de los métodos preferidos anteriores, otras realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a un método de tratamiento de un estado, enfermedad o trastorno del sistema nervioso periférico o central en un mamífero, que comprende la administración de un compuesto de la fórmula (Ib):



en la que  $X^1$ ,  $X^2$  y Q son como se definen anteriormente.

Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) o cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) benzocondensado, o un grupo de fórmula  $J_7$ :

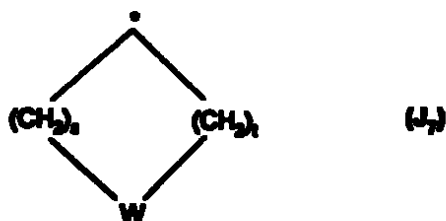


en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos  $X^1$  y  $X^2$ , s y t son independientemente 1 ó 2, y W es  $CF_2$ , S, O, o  $NR^{16}$ , y  $R^{16}$  es hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), arilo( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilo o acilo.

Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) un cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) benz condensado. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula

(Ib) en la que Q es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>),  
 5 heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que Q es ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib)  
 10 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Otros métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman juntos para formar un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o  
 15 cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzocondensado, o un grupo de fórmula J<sub>7</sub>:



en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco  
 20 es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son independientemente 1 ó 2, y Q<sup>9</sup> es CF<sub>2</sub>, S, O, o NR<sup>16</sup>, y R<sup>16</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o acilo; y Q es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).  
 25  
 30

Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se toman

juntos para formar un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzocondensado; y Q es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ib) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno  
 10 independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y Q es arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), o heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). Los métodos más preferidos utilizan  
 15 compuestos de fórmula (Ib) en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y Q es ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>).

Además de los métodos expuestos anteriormente, otros  
 20 métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia), véase más arriba, en la que n es 1, y o bien R<sup>1</sup> o bien R<sup>2</sup> es hidrógeno. Otros métodos preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que Z es alcoxi, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, y o bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno. Los métodos  
 25 más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenil o 4-fenoxifenilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman juntos para formar piperazinilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazinilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperazinilo, o heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazinilo, y bien X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> no es  
 30 hidrógeno, o ambos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>2</sup> es 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo, y bien X<sup>1</sup> o  
 35 bien X<sup>2</sup> no es hidrógeno, o ambos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un

- compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 1, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno,  $R^2$  es 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 4-piridilmetilo, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno.
- 5 Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) en la que n es 2, Q es 4-metoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno o alquilo( $C_1-C_6$ ), y  $R^2$  es  $R^3$ alquilo( $C_2-C_6$ ) en el que  $R^3$  es morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno. Métodos más preferidos comprenden la administración de un compuesto de
- 15 fórmula (Ia) en la que n es 1, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo,  $R^1$  es hidrógeno,  $R^2$  es  $R^3$ alquilo( $C_2-C_6$ ) en el que  $R^3$  es morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno, o ambos  $X^1$  y  $X^2$  no son hidrógeno.
- 20

En la exposición anterior, el término "alquilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de ellos.

El término "alcoxi", según se utiliza aquí, incluye grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

El término "arilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo formado por fluoro, clor, bromo, perfluoroalquilo( $C_1-C_6$ ) (incluyendo trifluorometilo), alcoxi( $C_1-C_6$ ), arilxi( $C_1-C_{10}$ ), perfluoro-

r alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (incluyendo triflu rometoxi y difluorometoxi) y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "heteroarilo", según se utiliza aquí y salvo indicación en contrario, incluye un radical orgánico derivado de un compuesto heterocíclico aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo formado por fluoro, cloro, trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, furilo, tienilo, isotiazolilo, pirazinilo, pirimidilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo u oxazolilo. Los grupos heteroarilo más preferidos incluyen piridilo, furilo o tienilo.

El término "acilo", como se usa aquí y salvo indicación en contra, incluye un radical de la fórmula general RCO en la que R es alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo o arilalquiloxi, y los términos "alquilo" o "arilo" son como se definen anteriormente.

El término "aciloxi", como se usa aquí, incluye grupos O-acilo, en los que "acilo" es como se define anteriormente.

El término "tratar" se refiere e incluye disminuir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir una enfermedad, trastorno o estado, o uno o más de sus síntomas; y "tratamiento" y "terapéuticamente" se refieren al hecho de tratar, como se define anteriormente.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de cualquiera de los compuestos utilizados en el transcurso de la práctica de la invención, con la condición aquí que sea suficiente para disminuir, aliviar, inhibir el avance, o prevenir una enfermedad, trastorno estado, o

uno o más de sus sínt mas.

Los métodos de la invención comprenden la administración de un compuesto de fórmula (I) que puede tener centros quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantiómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos, tautómeros y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas.

La presente invención también se refiere a un método que comprende la administración de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). Los ácidos posibles que se utilizan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en forma de bases, de esta invención mencionados anteriormente son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, sales de 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)].

La invención también se refiere a un método que comprende la administración de una sal de adición de bases de fórmula (I). Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales con bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que tienen naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las que se derivan de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (v.g. potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (v.g., calcio y magnesio), sales de adición de amonio o de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina) y las sales de (alcan 1 inferior)amonio y otras bases de aminas orgánicas

farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento que se refiere a compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los expresados en la fórmula (I), pero diferentes por el hecho de que uno o más átomos está sustituido por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos relacionados con la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos relacionados con la presente invención, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas dando por resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de semivida *in vivo* o requisitos de dosis menores, y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso periférico o central, en el que la enfermedad, estado o trastorno es enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Hunting-

ton, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad; alteración cognitiva leve y una enfermedad provocada por priones.

- 5        La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad, estado o trastorno en el que la enfermedad, estado o trastorno es artritis (incluidas osteoartritis y artritis reumatoide), enfermedad del intestino inflamado, enfermedad
- 10 de Crohn, enfisema, neumopatía obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, toxicidad por trasplante de órganos, caquexia, reacciones alérgicas, hipersensibilidad alérgica de contacto, cáncer, ulceración de tejidos, restenosis, enfermedad periodontal, epidermolisis bullosa, osteoporosis,
- 15 sis, desligamiento de implantes de articulaciones artificiales, aterosclerosis (incluyendo la ruptura de la placa aterosclerótica), aneurisma de aorta (incluyendo el aneurisma de aorta abdominal y el aneurisma de aorta cerebral), insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio,
- 20 apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo cefálico, lesión en la médula espinal, trastornos neurodegenerativos (agudos y crónicos), trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, depresión, neuropatía periférica, dolor, angiopatía amiloide
- 25 cerebral, mejora nootrópica o de la cognición, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, angiogénesis ocular, lesión corneal, degeneración macular, curación anormal de heridas, quemaduras, diabetes, invasión tumoral, crecimiento tumoral, metástasis tumoral, cicatrización c r-
- 30 neal, escleritis, SIDA, sepsia, choque séptico y otras enfermedades caracterizadas por actividad de metaloproteinasas y otras enfermedades caracterizadas por actividad de reprotisina mamífera en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula
- 35 (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, eficaz en tales tratamient s, y un vehícul farmacéuticamente aceptable.

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un profármaco de un compuesto de fórmula (I). Esta invención también abarca métodos de tratamiento o prevención de trastornos que se pueden tratar o prevenir por inhibición de metaloproteinasas de la matriz, o por inhibición de reprotisina mamífera, que comprende administrar profármacos de compuestos de fórmula (I). Un compuesto de fórmula (I) que tiene grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres se puede convertir en un profármaco. Los profármacos incluyen compuestos que contienen un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (v.g., dos, tres o cuatro) restos de aminoácido que están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula (I). Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales, designados corrientemente por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos que contienen carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos que están enlazados covalentemente a los sustituyentes anteriores de fórmula I a través de la cadena lateral del profármaco que contiene un carbono carbonílico.

Un experto en la técnica apreciará que los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades. Un experto en la técnica también apreciará que cuando se utilicen los métodos de la invención en el tratamiento de una enfermedad específica, los métodos de la invención se pueden combinar con diversos agentes terapéuticos existentes utilizados para esa enfermedad.

La presente invención se refiere también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente antiinflamatorio no esteroide (NSAID)

clásico tal como piroxicam, diclofenac, un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, un fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, un pirazolona tal como fenilbutazona; un salicilato tal como aspirina; una terapia analgésica o intraarticular, tal como un corticoide o un ácido hialurónico, tal como hialgán y sinvisc; un inmunosupresor, tal como ciclosporina, interferón, etc., por ejemplo, en terapia de transplante de órganos; un agente inhibidor de  $\text{TNF-}\alpha$ , tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF, una molécula de inmunoglobulina receptora de TNF (tal como Enbrel®), metotrexato en bajas dosis, lefunimida, hidroxycloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro por vía oral o parenteral, etc.

Los métodos de la presente invención también se refieren a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente o agentes con acción sobre el SNC, tales antidepresivos (por ejemplo, sertralina, fluoxetina, paroxetina, etc.), un fármaco anti-parkinsoniano, tal como deprenil, L-dopa, requip, miratex, etc.; un inhibidor de MAOB, tal como selegina, rasagilina, etc.; un inhibidor de COMP, tal como tolcapona (es decir, Tasmар); un inhibidor de A-2; un inhibidor de la recaptación de dopamina; un antagonista de NMDA; un agonista de nicotina; un agonista de dopamina; un inhibidor de óxido nítrico-sintasa neuronal; un fármaco anti-Alzheimer; un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como metrifonato, donepezil (es decir, Aricept), Exelon (es decir, ENA 713 o rivastigmina), etc.; tetrahidroaminoacridina (es decir, Tacrine, Cognex, o THA); un inhibidor de COX-1 o COX-2, tal como celecoxib (es decir, Celebrex), rofecoxib (es decir, Vovx), etc.; propentofilina; una medicación antiapopléjica; un antagonista selectivo de NR2B; un antagonista del sitio de glicina; un factor inhibidor de neutrófilos (NIF), etc. Los métodos de la presente invención se refieren además a terapias de combinación, composiciones farmacéuticas de combinación que

usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un estrógeno; un modulador selectivo de estrógenos, tal como estrógeno, raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno, etc. Los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente que da por resultado una reducción de A $\beta$ 1-40/1-42, tal como un inhibidor de la agregación de amiloide, un inhibidor de la secreta-  
10 tasa, etc.

Además, los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, agentes para la osteoporosis tales como droloxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506 y rapamicina. Los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación, o composiciones farmacéuticas de combinación que usan o comprenden un compuesto de fórmula (I) y, por ejemplo, un agente anticanceroso, tal como endostatina y angiostatina; un fármaco citotóxico tal como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposido, taxol, taxotere o un alcaloide, tal como vincristina y antimetabolitos, tal como metotrexato; un agente cardiovascular tal como bloqueantes  
20 de los canales del calcio; un agente que reduce el nivel de lípidos tal como estatina, fibrato, un beta-bloqueante, un inhibidor de ACE, un antagonista del receptor 2 de angiotensina e inhibidores de la agregación de plaquetas. Los métodos de la presente invención se refieren también a terapias de combinación que comprenden la administración de compuestos de fórmula (I) y otro tratamiento, tal como, por ejemplo, tratamiento de cirugía de implante fetal, terapia  
30 génica, etc.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, incluyendo los inhibidores selectivos de MMP-2 y MMP-9, utilizados según los métodos de la presente invención, se

pueden preparar según los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Específicamente, en la Publicación PCT WO 96/27583, publicada el 7 de marzo de 1996, presentada como Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/401.049 el 8 de marzo de 1995; la Publicación PCT WO 96/33768, publicada el 6 de agosto de 1998, presentada como Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/355.163 el 12 de enero de 1998; y la Publicación PCT WO 99/07675, publicada el 18 de febrero de 1999, presentada como Solicitud de Patente de EE.UU. No. 60/055.207 el 8 de agosto de 1997, han descrito métodos para la preparación de los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, de ácido  $\alpha$ -sulfonilaminohidroxámico, usados en los métodos de la presente invención. El contenido de las solicitudes de patentes de EE.UU. anteriores se incorporan aquí en su totalidad como referencia. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente de esta invención, y sus profármacos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones de las solicitudes incorporadas anteriormente, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por el reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Las siguientes solicitudes de patentes de EE.UU. adicionales, que se refieren específicamente a otros inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, con amplia actividad, y sus métodos de preparación, también se incorporan aquí como referencia: la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/154.969, presentada el 17 de septiembre de 1998 que se refiere a ácidos aril-sulfonamino-hidroxámicos cíclicos no selectivos; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/855.023, presentada el 17 de mayo de 1997 que se refiere a imidas cíclicas como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/881.092, presentada el 9 de julio de 1997 que se refiere a ácidos sulfona-hidroxámicos cíclicos útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/242.504, presentada el 25 de julio de 1997 que se refiere a ácidos arilsulfonaminohidroxámicos; la

Solicitud de Patente de EE.UU. No. 08/892.417, presentada el 14 de julio de 1997 que se refiere a fosfanatos que son útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/125.055, presentada el 16 de enero de 1998  
5 que se refiere a ácidos arilsulfonhidroxámicos cíclicos útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/341.226, presentada el 27 de enero de 1998 que se refiere a N-hidroxi- $\beta$ -sulfonil-propionamidas útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU.  
10 No. 09/331.275, presentada el 18 de diciembre de 1997 que se refiere a sulfonas cíclicas útiles como inhibidores de MMP; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. Ser. 09/233.883, presentada el 20 de enero de 1999; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/216.402, presentada el 18 de diciembre de  
15 1998; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/130.922, presentada el 6 de agosto de 1998; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/290022, presentada el 9 de abril de 1999; la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/287930, presentada el 7 de abril de 1999; y la Solicitud de Patente de EE.UU.  
20 No. 09/287.508, presentada el 7 de abril de 1999.

Otras aplicaciones relacionadas con compuestos inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, incorporadas aquí como referencia, son los siguientes: la Solicitud PCT No. PCT/EP98/08565, presentada el 23 de diciembre de 1998; y la  
25 Solicitud PCT No. PCT/EP98/06640, presentada el 9 de octubre de 1998.

Mediante el siguiente ensayo *in vivo* se muestra la capacidad de los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, o de sus sales farmacéuticamente aceptables (tam-  
30 bién denominadas en lo sucesivo como los inhibidores utilizados en la presente invención), para inhibir metaloproteinasas de la matriz, y se da una demostración de su eficacia para tratar enfermedades del sistema nervioso periférico y central.

35 Estudiando la regulación de los genes en astrocitos humanos estimulados por citocina, se ha detectado la sobreexpresión de uno de los inhibidores endógenos de MMP,

- TIMP-1 (Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa 1). En AD y cerebros controlados con igual edad, se ha observado un expresión incrementada de TIMP-1, MMP-2 y MMP-9. Se ha demostrado la expresión incrementada de dos de las MMP que se sabe que son inhibidas por TIMP-1, MMP-2 y MMP-9 (véase Tabla 1). Se ha seleccionado tejido cerebral del hipocampo y de la circunvolución frontal superior (SFG) para su análisis debido a que son atacados gravemente por la degeneración por AD; se estudió el cerebelo debido a que no está relativamente atacado por el proceso de la enfermedad. Se ha determinado que la expresión de MMP-2, MMP-9 y TIMP-1 se incrementan todas en el hipocampo y SFG. Las MMP-2 y -9 también aumentan en el cerebelo, pero quizás no es tan grande en extensión.
- Tabla 1. Relación de la expresión de mRNA en AD frente a regiones cerebrales con igual edad.

|        | Región del hipocampo | Región de SFG | Región del cerebel |
|--------|----------------------|---------------|--------------------|
| MMP-2  | 2,5 (p=0,002)        | 2,4 (p=0,006) | 1,5 (p=0,033)      |
| MMP-9  | 3,3 (p=0,040)        | 6,4 (p=0,006) | 2,5 (p=0,045)      |
| TIMP-1 | 1,8 (p=0,006)        | 2,2 (p=0,003) | 1,1 (p=0,541)      |

#### Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se pueden usar para identificar los inhibidores de metaloproteinasas de la matriz.

#### Inhibición de collagenasa humana (MMP-1)

Se activa collagenasa recombinante humana con tripsina, utilizando la siguiente relación: 10  $\mu$ g de tripsina por 100  $\mu$ g de collagenasa. La tripsina y la collagenasa se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añade un exceso de cinco veces (50  $\mu$ g/10  $\mu$ g de tripsina) del inhibidor de tripsina de soja.

Se preparan soluciones madre (10 mM) de los inhibidores en dimetilsulfóxido y después se diluyen utilizand el siguiente esquema:

10 mM  $\rightarrow$  120  $\mu$ M  $\rightarrow$  12  $\mu$ M  $\rightarrow$  1,2  $\mu$ M  $\rightarrow$  0,12  $\mu$ M.

Después se añaden veinticinco micr litros de cada concentración por triplicado a pocillos apropiados de una placa microfluor de 96 pocillos. La concentración final de inhibidor será una dilución 1:4 después de la adición de enzima y sustrato. Se crean testigos positivos (con enzima y sin inhibidor) en los pocillos D1-D6 y testigos negativos (sin enzima y sin inhibidor) en los pocillos D7-D12.

Se diluye colagenasa a 240 ng/ml y después se añaden 25  $\mu$ l a pocillos apropiados de la placa microfluor. La concentración final de colagenasa en el ensayo es 60 ng/ml.

Se prepara sustrato (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) como una solución madre 5 mM en dimetilsulfóxido, y después se diluye a 20  $\mu$ M en tampón de ensayo. El ensayo se inicia por adición de 50  $\mu$ l de sustrato por pocillo de la placa microfluor para dar una concentración final de 10  $\mu$ M.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 360 nm, emisión a 460 nm) a tiempo 0 y después a intervalos de 20 minutos. El ensayo se efectúa a temperatura ambiente con un tiempo de ensayo típico de 3 horas.

Después se representa gráficamente la fluorescencia frente al tiempo tanto para el blanco como para las muestras que contienen colagenasa (se calcula la media de 1 s datos para determinaciones por triplicado). Se elige un punto de tiempo que proporcione una buena señal (el blanco) y que esté en una parte lineal de la curva (normalmente en torno a los 120 minutos) para determinar los valores CI<sub>50</sub>. Se utiliza el tiempo cero como blanco para cada compuesto a cada concentración y estos valores se restan de los datos a 120 minutos. Los datos se representan gráficamente como concentración de inhibidor frente a % de testigo (fluorescencia del inhibidor dividida por la fluorescencia de la colagenasa sola x 100). Se determinan los valores CI<sub>50</sub> a partir de la concentración de inhibidor que da una señal que es 50% del testigo.

Si resulta que los valores CI<sub>50</sub> son menores que 0,03  $\mu$ M, entonces los inhibidores se ensayan a c ncentraci nes

de 0,03  $\mu\text{M}$ , 0,003  $\mu\text{M}$ , 0,0003  $\mu\text{M}$  y 0,00003  $\mu\text{M}$ .

Inhibición de gelatinasa (MMP-2)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la gelatinasa usando el sustrato MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (10  $\mu\text{M}$ ) en las mismas condiciones que la inhibición de la collagenasa humana (MMP-1).

Se activa gelatinasa de 72 kD durante 16-18 horas con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico) 1 mM, a 4°C, y se diluye para dar una concentración final en el ensayo de 25 ng/ml. Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la collagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones finales en el ensayo de 30  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  y 0,03  $\mu\text{M}$ . Cada concentración se hace por triplicado.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 320 nm; emisión a 390) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

Las CI<sub>50</sub> se determinan igual que para la inhibición de collagenasa humana (MMP-1). Si los valores CI<sub>50</sub> dados son menores que 0,03  $\mu\text{M}$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de 0,03  $\mu\text{M}$ , 0,003  $\mu\text{M}$ , 0,0003  $\mu\text{M}$  y 0,00003  $\mu\text{M}$ .

Inhibición de actividad de estromelisina (MMP-3)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la estromelisina usando el sustrato MCA-Arg-Pro-Lis-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub> (3  $\mu\text{M}$ ) en condiciones similares que en la inhibición de la collagenasa humana (MMP-1).

Se activa estromelisina humana durante 20-24 horas a 37°C con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico) 2 mM, y se diluye para dar una concentración final en el ensayo de 50 ng/ml. Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la collagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones finales en el ensayo de 30  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  y 0,03  $\mu\text{M}$ . Cada concentración se hace por triplicado.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a 320 nm; emisión a 390) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

Las CI<sub>50</sub> se determinan igual que para la inhibición de

colagenasa humana (MMP-1). Si los valores  $CI_{50}$  dados son menores que  $0,03 \mu M$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de  $0,03 \mu M$ ,  $0,003 \mu M$ ,  $0,0003 \mu M$  y  $0,00003 \mu M$ .

5                    Inhibición de gelatinasa (MMP-9)

Se ensaya la inhibición de la actividad de la gelatinasa usando el sustrato MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> ( $10 \mu M$ ) en las mismas condiciones que la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1).

10            Se activa gelatinasa de 92 kD durante 2 horas con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico)  $1,5 \text{ mM}$ , a  $37^{\circ}C$ , y se diluye para dar una concentración final en el ensayo de  $25 \text{ ng/ml}$ . Los inhibidores se diluyen igual que para la inhibición de la colagenasa humana (MMP-1) para dar concentraciones finales en el ensayo de  $30 \mu M$ ,  $3 \mu M$ ,  $0,3 \mu M$  y  $0,03 \mu M$ .  
15            Cada concentración se hace por triplicado.

Se toman lecturas de la fluorescencia (excitación a  $320 \text{ nm}$ ; emisión a  $390$ ) a tiempo cero, y entonces a intervalos de 15 minutos durante 3 horas.

20            Las  $CI_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de colagenasa humana (MMP-1). Si los valores  $CI_{50}$  dados son menores que  $0,03 \mu M$ , entonces los inhibidores se ensayan a concentraciones finales de  $0,03 \mu M$ ,  $0,003 \mu M$ ,  $0,0003 \mu M$  y  $0,00003 \mu M$ .

25                    Inhibición de MMP-13

Se activa MMP-13 recombinante humana con APMA (acetato p-aminofenil-mercúrico)  $2 \text{ mM}$  durante 1,5 horas, a  $37^{\circ}C$ , y se diluye a  $240 \mu g/ml$  en tampón de ensayo (Tris  $50 \text{ mM}$ , pH 7,5, cloruro de sodio  $200 \text{ mM}$ , cloruro de calcio  $5 \text{ mM}$ , cloruro de cinc  $20 \mu M$ ,  $0,02\%$  de BRIJ). Se añaden veinticinco microlitros de enzima diluida por pocillo de una placa microfluor de 96 pocillos. La enzima se diluye después en una relación 1:4 en el ensayo por adición de inhibidor y sustrato para dar una concentración final en el ensayo de  $60 \mu g/ml$ .  
35             $\mu g/ml$ .

Se preparan soluciones madre ( $10 \text{ mM}$ ) de inhibidores en dimetilsulfóxido y después se diluyen en tampón de ensayo,

siguiendo el esquema de dilución de inhibidor para inhibición de collagenasa humana (MMP-1): Se añaden veinticinco microlitros de cada concentración por triplicado a la placa microfluor. Las concentraciones finales en el ensayo son 30  
5  $\mu\text{M}$ , 3  $\mu\text{M}$ , 0,3  $\mu\text{M}$  y 0,03  $\mu\text{M}$ .

Se prepara sustrato (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) igual que para la inhibición de collagenasa humana (MMP-1), y se añaden 50  $\mu\text{l}$  a cada pocillo para dar una concentración final de ensayo de 10  $\mu\text{M}$ . Se toman lectu-  
10 ras de fluorescencia (excitación a 360 nm; emisión a 450 nm) a tiempo 0 y cada 5 minutos durante 1 hora.

Los testigos positivos constan de enzima y sustrato sin inhibidor, y los testigos negativos constan sólo de sustrato.

15 Los valores de  $\text{CI}_{50}$  se determinan igual que para la inhibición de collagenasa humana (MMP-1). Si resulta que las  $\text{CI}_{50}$  son menores que 0,03  $\mu\text{M}$ , entonces se ensayan los inhibidores a concentraciones finales de 0,03  $\mu\text{M}$ , 0,003  $\mu\text{M}$ , 0,0003  $\mu\text{M}$  y 0,00003  $\mu\text{M}$ .

20 Ensayo de MMP-13 en película de colágeno

Se marca isotópicamente colágeno tipo I de rata con anhídrido acético <sup>14</sup>C (T.E. Cawston y A.J. Barrett, Anal. Biochem., 99, 340-345 (1979)) y se usa para preparar placas de 96 pocillos que contienen películas de colágeno marcadas  
25 isotópicamente (Barbara Johnson-Wint, Anal. Biochem., 104, 175-181 (1980)). Cuando se añade una disolución que contiene collagenasa al pocillo, la enzima rompe el colágeno insoluble, que se desenrolla y, de este modo, se solubiliza. La actividad de la collagenasa es directamente proporcional a  
30 la cantidad de colágeno solubilizado, determinada por la proporción de radioactividad liberada en el sobrenadante, según se mide mediante recuento por centelleo estándar. Por lo tanto, los inhibidores de collagenasa son compuestos que reducen los recuentos radioactivos liberados respecto a los  
35 testigos que no tienen inhibidor. Una realización específica de este ensayo se describe con detalle más abajo.

Para determinar la selectividad de los compuestos por

-35-

MMP-13 frente a MMP-1, usando colágeno como sustrato, se usó el siguiente procedimiento. Se activó proMMP-13 o proMMP-1 recombinante humana según los procedimientos explicados anteriormente. La MMP-13 o MMP-1 activada se diluye hasta 0,6  $\mu\text{g/ml}$  con tampón (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM,  $\text{CaCl}_2$  10 mM,  $\text{ZnCl}_2$  1  $\mu\text{M}$ , 0,05% de BRIJ-35, azida de sodio al 0,02%).

Se preparan soluciones madre del compuesto de prueba (10 mM) en dimetilsulfóxido. Las diluciones de los compuestos de prueba en el tampón Tris, anterior, se preparan a 0,2, 2,0, 20, 200, 2000 y 20000 nM.

Se pipetea 100  $\mu\text{l}$  de la dilución de fármaco apropiada y 100  $\mu\text{l}$  de enzima diluida, en pocillos de una placa de 96 pocillos que contiene películas de colágeno marcadas con colágeno- $^{14}\text{C}$ . La concentración final de enzima es 0,3  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que la concentración final de fármaco es 0,1, 1,0, 10, 100, 1000 nM. Cada concentración de fármaco y testigo se analiza por triplicado. Los controles por triplicados también se ensayan para las condiciones en las que no está presente la enzima, y para la enzima en ausencia de cualquier compuesto.

Se incuban las placas a 37°C durante un período de tiempo tal que se solubilice alrededor del 30-50% del colágeno disponible - determinado contando los pocillos testigo adicionales a diversos tiempos. En la mayoría de los casos, se requieren alrededor de 9 horas de incubación. Cuando el ensayo ha progresado suficientemente, se retira el sustrato de cada pocillo, y se cuenta en un contador de centelleo. Los recuentos del fondo (determinados por los recuentos en los pocillos sin enzima) se restan de cada muestra y el % de liberación se calcula con relación a los pocillos con enzima sólo y sin inhibidor. Se promedian los valores triplicados para cada punto, y los datos se representan gráficamente como porcentaje de liberación frente a concentración de fármaco. Las  $\text{CI}_{50}$  se determinan a partir del punto en el que se obtiene una inhibición del 50% de liberación del colágeno marcado con isótopos radioactivos.

Para determinar la identidad de las colagenasas activas en medio acondicionado de cartílago, se llevaron a cabo ensayos usando colágeno como un sustrato, medio acondicionado de cartílago que contiene actividad de colagenasa, e inhibidores de selectividad cambiante. Se recogió el medio acondicionado de cartílago durante el tiempo en el que estaba ocurriendo la degradación del colágeno, y de este modo es representativo de las colagenasas responsables de la ruptura del colágeno. Se llevaron a cabo ensayos como se explica anteriormente, excepto que, en vez de usar MMP-13 recombinante o MMP-1 recombinante, la fuente de enzima fue medio acondicionado de cartílago.

Degradación de colágeno de cartílago inducida por IL-1 a partir de cartílago nasal bovino

Este ensayo usa explantes de cartílago nasal bovino que se usan habitualmente para probar la eficacia de diversos compuestos para inhibir la degradación de proteoglicanos inducida por IL-1 o bien la degradación de colágeno inducida por IL-1. El cartílago nasal bovino es un tejido que es muy similar al cartílago articular, es decir, condrocitos rodeados por una matriz que es principalmente colágeno tipo II y agrecano. El tejido se usa debido a que: (1) es muy similar al cartílago articular, (2) está fácilmente disponible, (3) es relativamente homogéneo, y (4) se degrada con cinéticas predecibles después de la estimulación con IL-1.

Se han usado dos variaciones de este ensayo para ensayar compuestos. Ambas variaciones dan datos similares. Las dos variaciones se describen más abajo:

Variación 1

Se colocan tres tapones de cartílago nasal bovino (aproximadamente 2 mm de diámetro x 1,5 mm de largo) en cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 24 pocillos. Se añade entonces a cada pocillo un ml de medio sin suero. Los compuestos se preparan como disoluciones madre de 10 mM en DMSO, y entonces se diluyen apropiadamente en medio sin suero hasta unas concentraciones finales de, por

un porcentaje del valor medio de IL-1  $\alpha$ , y se representa gráficamente. La  $CI_{50}$  se determina a partir de esta gráfica. En esta variación, el transcurso del tiempo del experimento se acorta considerablemente. La adición de tripsina durante 48 horas después de 12 días de estimulación con IL-1 libera probablemente cualquier colágeno tipo II que haya sido dañado por la actividad de la collagenasa pero que no se ha liberado todavía de la matriz del cartílago. En ausencia de estimulación con IL-1, el tratamiento de tripsina sólo produce bajos niveles de fondo de degradación de colágeno en los explantes de cartílago.

Inhibición de gelatinasa de 92 kD humana (MMP-9)

Se ensaya la inhibición de la actividad de gelatinasa de 92 kD (MMP-9) usando el sustrato Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (10  $\mu$ M) en condiciones similares a las descritas anteriormente para la inhibición de collagenasa humana (MMP-1).

Se activa gelatinasa de 92 kD recombinante humana (MMP-9, gelatinasa B) durante 2 horas con acetato p-aminofenil-mercúrico 1 mM (a partir de una solución madre 100 mM recién preparada en NaOH 0,2 N) a 37°C.

Soluciones madre 10 mM de inhibidores en dimetilsulfóxido se diluyen en serie en tampón de ensayo (TRIS 50 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, ZnCl<sub>2</sub> 20  $\mu$ M y BRIJ-35 al 0,02% (v/v)) utilizando el esquema siguiente:

10 mM  $\rightarrow$  120  $\mu$ M  $\rightarrow$  12  $\mu$ M  $\rightarrow$  1,2  $\mu$ M  $\rightarrow$  0,12  $\mu$ M.

Si es necesario se preparan diluciones adicionales siguiendo este mismo esquema. En cada ensayo se utiliza un mínimo de cuatro concentraciones de inhibidor para cada compuesto. Después se añaden 25  $\mu$ l de cada concentración a pocillos triplicados de una placa microfluor con 96 pocillos negros de fondo en U. Como el volumen final de ensayo es 100  $\mu$ l, las concentraciones finales de inhibidor son el resultado de una dilución 1:4 adicional (es decir, 30  $\mu$ M  $\rightarrow$  3  $\mu$ M  $\rightarrow$  0,3  $\mu$ M  $\rightarrow$  0,03  $\mu$ M, etc.). También se preparan por triplicado un blanco (sin enzima y sin inhibidor) y un testigo positivo en enzima (con enzima y sin inhibidor).

La enzima activada se diluye a 100 ng/ml en tampón de ensayo, se añaden 25  $\mu$ l por pocillo a los pocillos apropiados de la microplaca. La concentración final de enzima en el ensayo es 25 ng/ml (0,27 nM).

- 5        Una solución madre en dimetilsulfóxido cinco mM de sustrato (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) se diluye en tampón de ensayo a 20  $\mu$ M. El ensayo se inicia por adición de 50  $\mu$ l de sustrato diluido dando una concentración final de ensayo de sustrato 10  $\mu$ M. A tiempo cero, se toma inmediatamente una lectura de la fluorescencia (excitación a 320; emisión a 390), y se toman lecturas subsiguientes cada quince minutos a temperatura ambiente con un lector de placas de pocillos múltiples PerSeptive Biosystems CytoFluor, con la ganancia a 90 unidades.
- 10
- 15        Se representa el valor medio de fluorescencia de la enzima y el blanco frente al tiempo. Se elige uno de los primeros puntos de tiempo de la parte lineal de esta curva para hacer las determinaciones de CI<sub>50</sub>. El punto de tiempo cero para cada compuesto a cada dilución se resta del último punto de tiempo y los datos se expresan entonces como porcentaje del testigo de enzima (fluorescencia del inhibidor dividido por fluorescencia del testigo positivo de enzima x 100). Los datos se representan gráficamente como concentración de inhibidor frente a porcentaje de testigo de enzima. Los valores CI<sub>50</sub> se definen como la concentración de inhibidor que da una señal que es 50% del testigo positivo de enzima.
- 20
- 25

#### Ensayo de agrecanasa

- Se aíslan condrocitos porcinos primarios de cartílago de articulación por digestión secuencial con tripsina y colagenasa, seguida de digestión con colagenasa toda la noche, y se cultivan en placa a  $2 \times 10^5$  células por pocillo en placas de 48 pocillos con 5  $\mu$ Ci/ml de <sup>35</sup>S(1000 Ci/mmol)-azufre en placas revestidas con colágeno de tipo I. Se deja que las células incorporen el marcador en su matriz de proteoglicanos (aproximadamente 1 semana) a 37°C, en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>.
- 30
- 35

La noche antes de iniciar el ensayo, las monocapas de condrocitos se lavan dos veces en DMEM/1% de PSF/G y después se dejan incubar en DMEM/1% de FBS reciente toda la noche.

- 5 A la mañana siguiente, los condrocitos se lavan una vez en DMEM/1% de PSF/G. El lavado final se deja asentar sobre las placas en la incubadora mientras se están haciendo las diluciones.

Los medios y las diluciones se pueden hacer como se describe en la Tabla siguiente.

|    |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Medio testigo         | DMEM solo (medio testigo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|    | Medio IL-1            | DMEM + IL-1 (5 ng/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 15 | Diluciones de fármaco | <p>Preparación de todas las soluciones madre de los compuestos a 10 mM en DMSO.</p> <p>Preparación de una solución madre 100 <math>\mu</math>M de cada compuesto en DMEM en placas de 96 pocillos.</p> <p>Conservación en frigorífico toda la noche.</p> <p>El día siguiente, preparación de diluciones en serie en DMEM con IL-1 hasta 5 <math>\mu</math>M, 500 nM y 50 nM.</p> <p>Aspiración del lavado final de los pocillos y adición de 50 <math>\mu</math>l de compuesto de las diluciones anteriores a 450 <math>\mu</math>l de medio IL-1 en pocillos apropiados de las placas de 48 pocillos.</p> <p>Concentraciones finales de compuesto iguales a 500 nM, 50 nM y 5 nM.</p> <p>Todas las muestras se completan por triplicado con muestras Testigo e IL-1 sola sobre cada placa.</p> |

Se marcan las placas y sólo se utilizan los 24 pocillos interiores de la placa. Sobre una de las placas, se designan varias columnas como IL-1 (sin fármaco) y Testigo (sin IL-1 y sin fármaco). Estas columnas testigo se cuentan

20 periódicamente para vigilar la liberación de 35S-proteoglicano. Se añaden a los pocillos (450  $\mu$ l) los medios Testigo e IL-1 seguidos de compuesto (50  $\mu$ l) con objeto de iniciar el ensayo. Las placas se incuban a 37°C, con una atmósfera que contiene 5% de CO<sub>2</sub>.

El ensayo se termina (9-12 horas) cuando la liberación es del 40-50% (cuando CPM del medio de IL-1 es 4-5 veces el del medio testigo) según se estima por recuento por centelleo del líquido (LSC) de muestras de medio. Se retira el medio de todos los pocillos y se pone en tubos de centelleo. Se añade material de centelleo y se adquieren los recuentos radiactivos (LSC). Para solubilizar las capas de células, se añaden 500 µl de tampón de digestión con papaína (Tris 0,2 M, pH 7,0, EDTA 0,5 mM, DTT 5 mM, y 1 mg/ml de papaína) a cada pocillo. Las placas con solución de digestión se incuban a 60°C toda la noche. La capa de células se retira de las placas al día siguiente y se pone en tubos de centelleo. Después se añade el material de centelleo y las muestras se someten a recuento (LSC).

Se determina el porcentaje de recuentos liberados a partir del total presente en cada pocillo. Se hacen las medias de los triplicados, restando de cada pocillo el fondo de testigo. El porcentaje de inhibición de compuesto se basa en las muestras de IL-1 como 0% de inhibición (100% de recuentos totales).

#### Inhibición de la producción de TNF soluble

La capacidad de los compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la producción/liberación celular de TNF y, consecuentemente, demostrar su eficacia para tratar enfermedades que implican la disregulación de TNF, se demuestra por el siguiente ensayo in vitro:

#### Método para la evaluación de actividad de la enzima recombinante que convierte TNF-α

#### Expresión de TACE recombinante

Un fragmento de ADN que codifica la secuencia señal, el prodominio y el dominio catalítico de TACE (aminoácidos 1-473), se puede amplificar por reacción en cadena de la polimerasa utilizando un banco de ADNc de pulmón humano como molde. El fragmento amplificado se clona después en vector pFastBac. La secuencia de ADN del inserto se confirma para las dos cadenas. Un bacmido preparado utilizando

pFastBac en *E. coli* DH10Bac se transfecta en células SF9 de insectos. Después, las partículas de virus se amplifican a las fases P1, P2 y P3. El virus P3 se infecta tanto en las células insectiles Sf9 como High Five y se propaga a 27°C durante 48 horas. Se recoge el medio y se utiliza para ensayos y purificación adicional.

Preparación de sustrato extinguido fluorescente:

Se prepara un sustrato TNF- $\alpha$  peptídico model (LY-Leucina-Alanina-Glutamina-Alanina-Valina-Arginina-Serina-Serina-Lisina(CMTR)-Arginina (LY = amarillo Lucifer; CMTR = carboxitetrametil-rodamina)), y se estima la concentración por la absorbancia a 560 nm ( $E_{560}$ , 60.000 M-1CM-1) de acuerdo con el método de Geoghegan, KF, "Improved method for converting an unmodified peptide to an energy-transfer substrate for a proteinase" Bioconjugate Chem. 7, 385-391 (1995). Este péptido abarca el sitio de escisión en pro-TNF que es escindido in vivo por TACE.

Reacción enzimática

La reacción, llevada a cabo en una placa de 96 pocillos (Dynatech), comprende 70  $\mu$ l de solución tampón (Hepes-HCl 25 mM, pH 7,5, más  $ZnCl_2$  20  $\mu$ M), 10  $\mu$ l de sustrato extinguido fluorescente 100  $\mu$ M, 10  $\mu$ l de una solución (al 5%) en DMSO de compuesto de ensayo y una cantidad de enzima r-TACE que provocará 50% de escisión en 60 minutos - en un volumen total de 100  $\mu$ l. La especificidad de la escisión enzimática en el enlace amido entre alanina y valina se verifica por HPLC y espectrometría de masas. Las velocidades iniciales de escisión se vigilan midiendo la velocidad de incremento en la fluorescencia a 530 nm (excitación a 409 nm) a lo largo de 30 minutos. El experimento se controla como sigue: 1) en cuanto a la fluorescencia de fondo del sustrato; 2) en cuanto a la fluorescencia del sustrato completamente escindido; 3) en cuanto a la extinción o aumento de la fluorescencia de soluciones que contienen compuesto de ensayo.

Los datos se analizan como sigue. Las velocidades de las reacciones "testig" que no contienen compuest de en-

say se promediaron para establecer el valor del 100%. La velocidad de la reacción en presencia de compuesto de ensayo se comparó con la velocidad en ausencia de compuesto y se tabuló como "porcentaje de testigo que no contiene compuesto de ensayo". Los resultados se representan gráficamente como "% de testigo" frente a log de la concentración de compuesto y se determina un punto semi-máximo o valor de  $CI_{50}$ . Las  $CI_{50}$  para el ensayo anterior es una medida de la inhibición de la actividad proteolítica de TACE a  $TNF-\alpha$ . El bloqueo de la unión de  $TNF-\alpha$  a TACE, como se usa aquí, es como se describe en las Patentes de EE.UU. 5.830.742, expedida el 3 de noviembre de 1998.

#### Ensayo con monocitos humanos

Se aislaron células mononucleares humanas a partir de sangre humana anti-coagulada utilizando una técnica de separación Ficoll-hypaque en una etapa. (2) Las células mononucleares se lavaron tres veces en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) con cationes divalentes y se resuspendieron a una densidad de  $2 \times 10^6$ /ml en HBSS que contenía 1% de BSA. Los recuentos diferenciales determinados utilizando el analizador Abbott Cell Dyn 3500 indicó que los monocitos fluctuaban de 17 a 24% de las células totales en estas preparaciones.

Se dividieron en alícuotas 180  $\mu$ l de la suspensión de células en placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar). Las adiciones de compuestos y LPS (100 ng/ml de concentración final) dieron un volumen final de 200  $\mu$ l. Todas las condiciones se realizaron por triplicado. Después de cuatro horas de incubación a 37°C en un incubadora de  $CO_2$  humidificado, las placas se retiraron y centrifugaron (10 minutos a aproximadamente 250 x g) y los líquidos sobrenadantes se separaron y ensayaron para determinar  $TNF-\alpha$  utilizando el kit R&D ELISA.

Un grupo de compuestos preferidos, más preferiblemente compuestos de la fórmula (I), que se pueden identificar por los métodos de la presente invención, incluye aquellos inhibidores que poseen potente actividad frente a MMP-2 y MMP-9

(preferiblemente una  $CI_{50}$  menor que 500 nM, más preferiblemente 100 nM, lo más preferiblemente 50 nM), preferiblemente en los que dicha actividad inhibidora de MMP-2 y MMP-9 es actividad selectiva para MMP-2 y MMP-9. Los compuestos de fórmula (I) poseen sorprendentemente actividad selectiva frente a MMP-2 y MMP-9. Específicamente, los compuestos de fórmula (I) tienen unas  $CI_{50}$  menores que 500 nM tanto frente a MMP-2 como a MMP-9, o frente a uno de los dos.

Para administración a mamíferos, incluidos seres humanos, según los métodos de tratamiento de la presente invención, para el tratamiento de un trastorno, estados o una enfermedad del sistema nervioso periférico o central se puede utilizar una gama de vías convencionales, incluyendo la oral, parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular subcutáneas), bucal, anal y tópica. En general, los compuestos de la invención (también conocidos aquí en lo sucesivo como los compuestos activos) se administrarán a dosis diarias entre aproximadamente 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal del sujeto que hay que tratar, preferiblemente alrededor de 0,3 a 5 mg/kg. Preferiblemente, el compuesto activo se administrará oral o parenteralmente. Sin embargo, necesariamente habrá alguna variación en la dosificación dependiendo del estado del sujeto que se esté tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para cada sujeto en particular.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia gama de formas de dosificación diferentes, en general los compuestos terapéuticamente activos de esta invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que fluctúan de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y glicina, con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata

o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, con fines de formación de comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, colorantes o tinturas, y, si se desea, también agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos. En el caso de animales, ventajosamente están contenidos en un pienso para animales o en el agua de bebida a una concentración de 5-5.000 ppm, preferiblemente de 25 a 500 ppm.

Para administración parenteral (uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo o intravenoso) según la presente invención, habitualmente se prepara una solución inyectable estéril del ingrediente activo. Se pueden emplear soluciones de un compuesto terapéutico de la presente invención ya sea en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones tendrán que ajustarse y tamponarse adecuadamente, preferiblemente a un pH mayor que 8, si es necesario, y el diluyente líquido primero se hará isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para fines de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica. En el caso de animales, los compuestos se pueden administrar intramuscular o subcutáneamente a

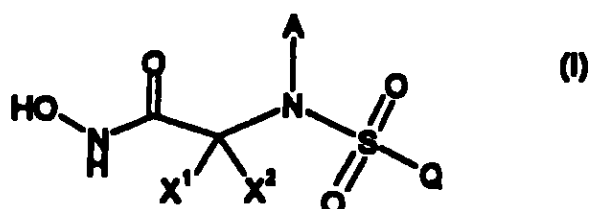
niveles de dosificación de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día, ventajosamente 0,2 a 10 mg/kg/día dados en una sola dosis o hasta 3 dosis divididas.

5 Para los métodos de la presente invención, los compuestos activos descritos aquí se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, v.g., que contienen bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención son aportados convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador con bomba que es apretado o bombeado por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un contenedor  
15 presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, v.g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para aportar una cantidad medida. El envase presuriza-  
20 do o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos de, por ejemplo, gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla en polvo de  
25 un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

**REIVINDICACIONES**

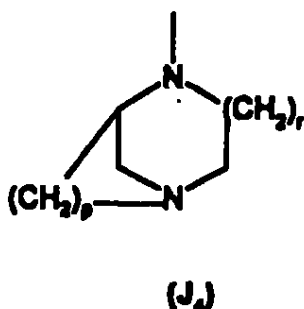
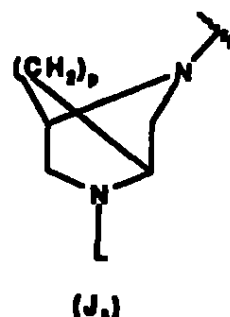
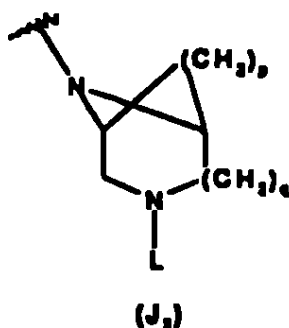
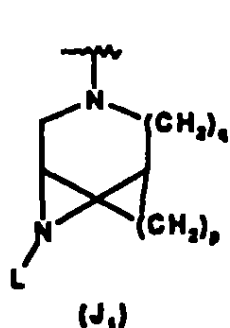
1. El uso de un compuesto de fórmula (I):



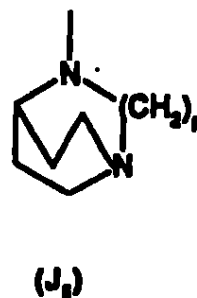
o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A es H o  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ ; en el que n es 0 a 6; y Z es hidróxi, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o  $NR^1R^2$  en el que cada  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, acil( $C_1-C_6$ )piperidilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )-arilo( $C_6-C_{10}$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),  $R^5$ alquilo( $C_2-C_6$ ), alquil( $C_1-C_5$ )(CHR<sup>3</sup>)alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^3$  es hidróxi, aciloxi ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), piperazino, acilamino ( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tio, aril( $C_6-C_{10}$ )tio, alquil( $C_1-C_6$ )-sulfinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilo, alquil( $C_1-C_6$ )sulfoxilo, aril( $C_6-C_{10}$ )sulfoxilo, amino, alquil( $C_1-C_6$ )-amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>amino, acil( $C_1-C_6$ )piperazino, alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )-piperazino, heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperazino, morf lino,

tiomorfolino, piperidino o pirrolidino;  $R^4$ alquilo( $C_1-C_6$ ),  
alquil( $C_1-C_5$ )(CHR<sup>4</sup>)alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^4$  es piperidi-  
lo, alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo,  
aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-pi-  
5 peridilo o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo; y  
CH( $R^5$ )COR<sup>6</sup> en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-$   
 $C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tioalquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )tio-alqui-  
lo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ),  
10 aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonil-  
alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilalquilo( $C_1-C_6$ ), hidro-  
xialquilo( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino-  
alquilo( $C_1-C_6$ ), (heteroaril( $C_2-C_9$ )amino)<sub>2</sub>alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 $R^7R^8$ NCOalquilo( $C_1-C_6$ ) o  $R^7$ OCO-alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^7$  y  
15  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste  
en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y  
heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ); y  $R^6$  es  $R^9O$  o  $R^9R^{10}N$  en el  
que  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente del  
grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-$   
20  $C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ );  
o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$  se pueden tomar jun-  
tos para formar un azetidino, pirrolidinilo, morfolinilo,  
tiomoroflinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquin-  
linilo, tetrahidroisoquinolinilo, acil( $C_1-C_6$ )piperazinil ,  
25 alquil( $C_1-C_6$ )piperazinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazinilo, hete-  
roaril( $C_2-C_9$ )piperazinilo o un anillo de diazabiccicloalqui-  
lo puenteado seleccionado del grupo que consiste en:



y



en los que p es 1, 2 ó 3;

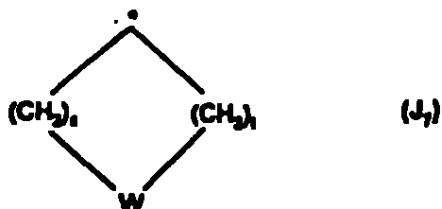
q es 1 ó 2;

r es 0 ó 1;

5 L es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (difluorometileno), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (difluorometileno) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperazinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hetero-aril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tio-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) sulfinilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sulfonilalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulf nilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) aminoalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

amino)<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>11</sup>COalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). en el que R<sup>11</sup> es  
R<sup>12</sup>O o R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada un  
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril(C<sub>2</sub>-  
5 C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>14</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>14</sup> es  
acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino,  
heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidi-  
10 no, pirrolidino, piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperidilo,  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-  
alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo;  
o X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se pueden tomar juntos para formar un ci-  
15 cloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzo-  
condensado o un grupo de la fórmula (J<sub>7</sub>):



en la que el átomo de carbono que tiene el asterisc  
es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son inde-  
20 pendentemente cada uno 1 ó 2, y W es CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> o  
NR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-al-  
quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C=O)-;  
25 Q es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>),  
ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), he-  
teroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-ari-  
30 lo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ari-  
l(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-

quil ( $C_1-C_6$ ), heteroariloxi ( $C_2-C_9$ ) arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), (alcoxi ( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub> heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ ) alcoxi ( $C_1-C_6$ ) heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), heteroariloxi ( $C_2-C_9$ ) heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 5 heteroariloxi ( $C_2-C_9$ ) alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) -ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) heteroariloxi ( $C_2-C_9$ ) -arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ) ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) arilo ( $C_6-C_{10}$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ) heteroariloxi ( $C_2-C_9$ ) arilo ( $C_6-C_{10}$ ) o alcoxi ( $C_1-C_6$ ) ariloxi ( $C_6-C_{10}$ ) -heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), en los que cada un o de los grupos arilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o perfluoroalquilo ( $C_1-C_3$ );  
 15  $C_3$ );

con la condición de que cuando  $X^1$  o bien  $X^2$  sea  $CH(R^5)COR^6$ , en el que  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen anteriormente, el otro de  $X^1$  o  $X^2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o bencilo.

20

en la manufactura de un medicamento para tratar un mamífero de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad; alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones.

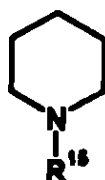
2. Uso según la reivindicación 1, en el que A es  $-(CH_2)_n-(C=O)-Z$ , Z y n son como se definen en la reivindicación 1.

3. Uso según la reivindicación 2, en el que n es 2.

4. Uso según la reivindicación 2, en el que Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) o perfluoroalquilo( $C_1-C_3$ ).

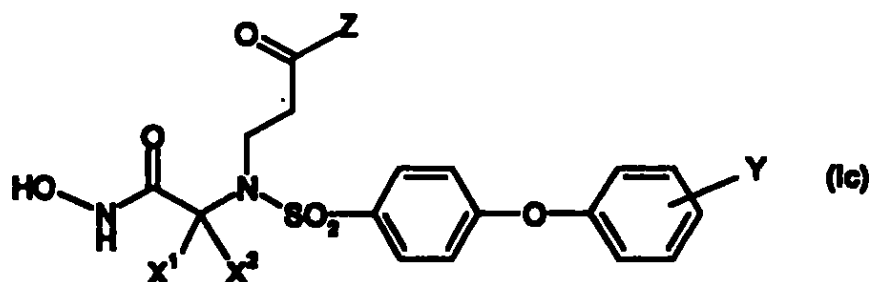
5. Uso según la reivindicación 2, en el que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) o perfluoroalquilo( $C_1-C_3$ ), y bien  $X^1$  o bien  $X^2$  no es hidrógeno.

6. Uso según la reivindicación 2, en el que Z es hidroxilo, Q es 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo, opcionalmente sustituido con fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) o perfluoroalquilo( $C_1-C_3$ ), y  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos para formar cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), oxaciclohexanilo, tiociclohexanilo, indanilo o un grupo de la fórmula:



en la que  $R^{15}$  es acilo( $C_1-C_6$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) o al-  
 15 quil( $C_1-C_6$ )sulfonilo.

7. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic) :



20

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

$X^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ );

$X^2$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); o

25  $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloalquilo( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;

$Z$  es hidroxilo o alcoxi( $C_1-C_6$ ); y

$Y$  es un sustituyente en cualquiera de los átomos de carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más preferiblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenil, seleccionado independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometil, alcoxi( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxi, difluorometoxi y alquil( $C_1-C_6$ ).

8. Uso según la reivindicación 7, en el que Y es flúor o cloro.

9. Uso según la reivindicación 8, en el que Y es flúor o cloro en la posición 4 del anillo de fenoxi.

10. Uso según la reivindicación 7, en el que  $X^1$  y  $X^2$  tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo o de 4-tetrahidropiraniilo.

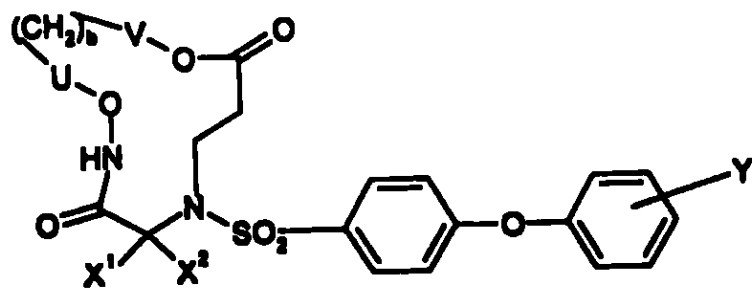
11. Uso según la reivindicación 7, en el que Z es hidroxilo.

12. Uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula (Ic) es seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico;  
ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoilciclopentil)amino]propiónico;  
éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;  
35 ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxycarbamoil-1-metiletil)amino]propiónico;  
ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;  
éster etílico del ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoiltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico;

- 5            ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)amin ]-  
10   propiónico;  
             ácido 3-[[[(4-hidroxicarbamoyltetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[[(4-hidroxicarbamoyl-  
15   tetrahidropiran-4-il)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]-  
             propiónico;  
             ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxi-carbamoyl-1-metiletil)amino]propiónico; éster etílico del ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoyl-1-metiletil)amino]propiónico;  
20   ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoylciclohexil)amino]propiónico;            ácido 3-[[[(1-hidroxicarbamoylciclopentil)-(4-fenoxibencenosulfonil)amino]propiónico;  
             ácido 3-[[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxi-car-  
25   bamoylciclopentil)amino]propiónico;  
             y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El uso de un profármaco del compuesto de fórmula (Id) :



- en la que
- 5         $X^1$  es alquilo( $C_1-C_6$ );  
           $X^2$  es alquilo( $C_1-C_6$ ); o  
           $X^1$  y  $X^2$  se toman juntos con el átomo de carbono al que  
 están unidos para formar un anillo seleccionado de cicloal-  
 quilo( $C_5-C_7$ ), 4-tetrahidropiraniilo y 4-piperidinilo;
- 10        Y es un sustituyente en cualquiera de los átomos de  
 carbono del anillo de fenilo capaz de soportar un enlace  
 adicional, preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes (más pre-  
 feriblemente un sustituyente, lo más preferiblemente un  
 sustituyente en la posición 4) en el anillo de fenilo, se-  
 15 leccionado independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro,  
 trifluorometilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), trifluorometoxi, difluoro-  
 metoxi y alquilo( $C_1-C_6$ ); y
- U y V son independientemente carbonilo, metileno,  $SO_2$   
 o  $SO_3$ , y b es un número entero de uno a tres, en el que  
 20 cada grupo metileno está opcionalmente sustituido c n hi-  
 droxi.

en la manufactura de un medicamento para tratar un mamífero de una  
 enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso central o  
 periférico, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de  
 Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cere-  
 bral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple,  
 esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington,  
 enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cere-  
 bral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad;  
 alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por  
 priones.

14. Una composición farmacéutica útil para el tratamiento de un mamífero que sufre una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo per sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad; alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1.

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento combinado con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad, condición o trastorno del sistema nervioso central o periférico, que incluye pero no limita a aquellos descritos en la reivindicación 1, para la administración a un mamífero que recibe simultáneamente un fármaco antiinflamatorio no esteroideo.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, tales como naproxen, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, y pirazolonas.

17. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento combinado con un inhibidor de COX-1 o COX-2 para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad, condición o trastorno del sistema nervioso central o periférico, que incluye pero no limita a aquellos descritos en la reivindicación 1, para la administración a un mamífero que recibe simultáneamente un inhibidor de COX-1 o COX-2.

18. Uso según la reivindicación 17, en el que el inhibidor de COX-2 se selecciona del grupo consistente en celecoxib y rofecoxib.

19. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento combinado con un agente del SCN para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad, condición o trastorno del sistema nervioso central o periférico, que incluye pero no limita a aquellos descritos en la reivindicación 1, para la administración a un mamífero que recibe simultáneamente un agente del SCN.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que el agente del SCN se selecciona del grupo que consiste en un antidepresivo seleccionado de sertralina, fluoxetina, y paroxetina; un fármaco antiparkinsoniano, seleccionado de deprenil, L-dopa y requip, miratex; inhibidores de MAOB, seleccionados de selegina, rasagilina; inhibidores de COMP, y totalpona; inhibidores de A-2; inhibidores de la recaptación de la dopamina; antagonistas de NMDA; agonistas de nicotina; agonistas de dopamina; inhibidores de óxido nítrico-sintasa

neuronla; fármacos ant-Alzheimer; inhibidores de acetilcolinesterasa, seleccionados de galantamina, metrifonato, donepezil, Exelon y tetrahidroaminoacridina; inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2 seleccionados de celecoxib y rofecoxib; propentofilina; una medicación antiapopléjica; antagonistas selectivos de NR2B; antagonistas del sitio de glicina; y un factor inhibidor de neutrófilos (NIF).

21. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento combinado con un modulador de estrógenos para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad, condición o trastorno del sistema nervioso central o periférico, que incluye pero no limita a aquellos descritos en la reivindicación 1, para la administración a un mamífero que recibe simultáneamente un modulador de estrógenos.

22. Uso según la reivindicación 21, en el que el modulador de estrógenos se selecciona del grupo que consiste en estrógeno, raloxifeno, tamoxifeno, droloxifeno y lasofoxifeno.

23. El uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento combinado con un agente que da por resultado la reducción de  $A\beta$ 1-40/1-42 para el tratamiento en un mamífero de una enfermedad, condición o trastorno del sistema nervioso central o periférico, que incluye pero no limita a aquellos descritos en la reivindicación 1, para la administración a un

mamífero que recibe simultáneamente un agente que da por resultado la reducción de A $\beta$ 1-40/1-42.

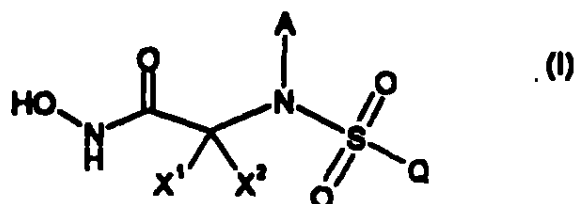
24. Uso según la reivindicación 23, en el que el agente que da por resultado la reducción de A $\beta$ 1-40/1-42 se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la agregación de amiloide e inhibidores de la secretasa.

**INHIBIDORES DE ÁCIDO  $\alpha$ -SULFONILAMINO-HIDROXÁMICO DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO O CENTRAL**

5

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a un uso de un compuesto de la fórmula (I):



en la que A,  $X^1$ ,  $X^2$ , y Q son como se definen aquí, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, en la manufactura de un medicamento para tratar un mamífero de una enfermedad, estado o trastorno del sistema nervioso periférico o central, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad, alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones.

**EXTRACTO PARA PUBLICACION**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-74349 (51) INT. CL. A61K 31/18  
(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-09-29 (71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.  
(30) PRIORIDAD: SI  
(31) No. DE SOLICITUD: 60/157,083 (72) INVENTOR/ES : BARBARA GAIL SAHAGAN,  
(32) FECHA DE PRESENTACION: 01-10-99 ANABELLA VILLALOBOS.  
(33) PAIS: US (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : INHIBIDORES DE ACIDO  $\alpha$ -SULFONILAMINO-HIDROXAMICO DE METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSOS PERIFERICO O CENTRAL.

(57) RESUMEN :

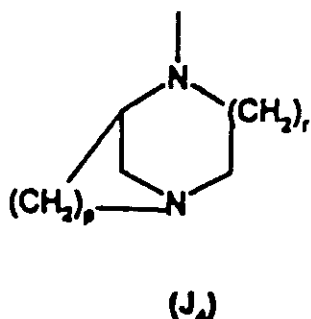
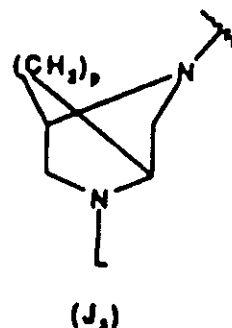
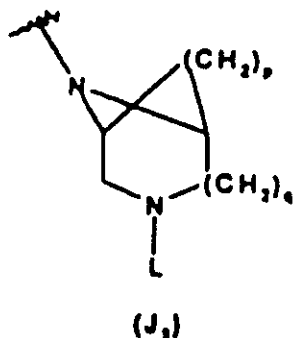
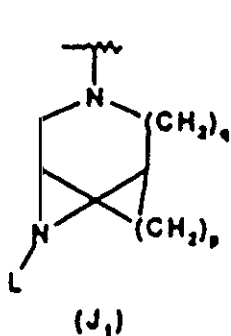
El uso de un compuesto de fórmula (I):

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que: A es H o  $-(CH_2)_n - (C=O)-Z$ ; en el que n es 0 a 6, y Z es hidroxilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o  $NR^1R^2$  en el que cada  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), piperidilo, alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, aril ( $C_6-C_{10}$ )-piperidilo, heteroaril ( $C_2-C_9$ ) - piperidilo, aril ( $C_6-C_{10}$ )-alquil( $C_1-C_6$ )-piperidilo, heteroaril ( $C_2-C_9$ )-alquil ( $C_1-C_6$ )-piperidilo, acil ( $C_1-C_6$ )-piperidilo, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo ( $C_2-C_9$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroaril ( $C_2-C_9$ ) alquilo ( $C_1-C_6$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ )-arilo ( $C_6-C_{10}$ ), aril ( $C_6-C_{10}$ )-aril ( $C_6-C_{10}$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_6$ ) alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $R^3$ alquilo ( $C_2-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_3$ ) ( $CHR^3$ )alquilo ( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^3$  es hidroxilo, aciloxi ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), piperazino, acilamino ( $C_1-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )tio, aril ( $C_6-C_{10}$ )tio, alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfinilo, aril ( $C_6-C_{10}$ ) sulfinilo, alquil ( $C_1-C_6$ )sulfoxilo, aril ( $C_6-C_{10}$ ) sulfoxilo, amino, alquil ( $C_1-C_6$ )-amino, (alquil( $C_1-C_6$ ))<sub>2</sub>amino, acil( $C_1-C_6$ )-piperazino, alquil ( $C_1-C_6$ )-piperazino, aril ( $C_6-C_{10}$ )-alquil ( $C_1-C_6$ )-piperazino, heteroaril ( $C_2-C_9$ ) alquil ( $C_1-C_6$ )-piperazino, morfolino,

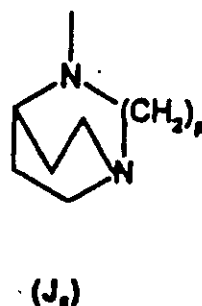
Continúa ver páginas adjuntas

tiomorfolino, piperidino pirrolidino;  $R^4$ alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 alquil( $C_1-C_5$ )(CHR<sup>4</sup>)alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^4$  es piperidi-  
 lo, alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperidilo,  
 aril( $C_6-C_{10}$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo, heteroaril( $C_2-C_9$ )-pi-  
 5 peridilo o heteroaril( $C_2-C_9$ )alquil( $C_1-C_6$ )piperidilo; y  
 CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup> en el que  $R^5$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  
 aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-$   
 $C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )tioalquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )tio-alqui-  
 l ( $C_1-C_6$ ), heteroaril( $C_2-C_9$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ),  
 10 aril( $C_6-C_{10}$ )sulfinilalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )sulfonil-  
 alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )sulfonilalquilo( $C_1-C_6$ ), hidro-  
 xialquilo( $C_1-C_6$ ), aminoalquilo( $C_1-C_6$ ), alquil( $C_1-C_6$ )amino-  
 alquilo( $C_1-C_6$ ), (heteroaril( $C_2-C_9$ )amino)<sub>2</sub>alquilo( $C_1-C_6$ ),  
 $R^7R^8$ NCOalquilo( $C_1-C_6$ ) o  $R^7$ OCO-alquilo( $C_1-C_6$ ) en el que  $R^7$  y  
 15  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste  
 en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y  
 heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ ); y  $R^6$  es  $R^9O$  o  $R^9R^{10}N$  en el  
 que  $R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente del  
 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-$   
 20  $C_{10}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) y heteroaril( $C_2-C_9$ )alquilo( $C_1-C_6$ );  
 o  $R^1$  y  $R^2$ , o  $R^7$  y  $R^8$ , o  $R^9$  y  $R^{10}$  se pueden tomar jun-  
 t a para formar un azetidino, pirrolidinilo, morfolinil ,  
 tiomoroflinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquin-  
 linilo, tetrahidroisoquinolinilo, acil( $C_1-C_6$ )piperazinilo,  
 25 alquil( $C_1-C_6$ )piperazinilo, aril( $C_6-C_{10}$ )piperazinilo, hete-  
 roaril( $C_2-C_9$ )piperazinilo o un anillo de diazabiccicloalqui-  
 lo puenteado seleccionado del grupo que consiste en:

744  
188



y



en los que p es 1, 2 ó 3;

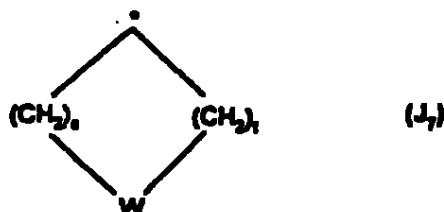
q es 1 ó 2;

r es 0 ó 1;

5. L es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 x<sup>1</sup> y x<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, trifluorometilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (difluorometileno), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (difluorometileno)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cl alquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidr xialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperazinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hetero-aril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)tio-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)tioalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfinilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilò(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), (alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

195  
184

- amino)<sub>2</sub>alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sup>11</sup>COalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>11</sup> es R<sup>12</sup>O o R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>14</sup>alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que R<sup>14</sup> es acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperazino, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)piperidilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo, heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)piperidilo;
- o X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), un anillo de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) benzocondensado o un grupo de la fórmula (J<sub>7</sub>):



- en la que el átomo de carbono que tiene el asterisco es el carbono al que están unidos X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, s y t son independientemente cada uno 1 ó 2, y W es CF<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>15</sup>, en el que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), acilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilo, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)(C=O)-;
- Q es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroaril(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alc xi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-al-

196  
190

quilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril xi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), (alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
5 heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroariloxi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroaril -  
10 xi(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ariloxi(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>), en los que cada un o de los grupos arilo anteriores puede estar opcionalmente sustituido con fluor, cloro, bromo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>3</sub>);

con la condición de que cuando X<sup>1</sup> o bien X<sup>2</sup> sea CH(R<sup>5</sup>)COR<sup>6</sup>, en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen anteriormente, el otro de X<sup>1</sup> o X<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo.

20

en la manufactura de un medicamento para tratar un mamífer de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central o periférico, incluyendo per sin limitarse a enfermedad de Alzheimer, apoplejía/isquemia cerebral, traumatismo cerebral, lesión en la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, migraña, angiopatía amiloide cerebral, SIDA, decaimiento cognitivo relacionado con la edad; alteración cognitiva leve y enfermedades provocadas por priones.



191

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADA**

Radicación : 00074349 00000000

Folios: 196

Fecha (AMD): 2000-09-29 17:20:22

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PATENTE DE INVENCION [X]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 125 [ ]
- Reivindicaciones 177 [ ]
- Resumen 185 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]
- Poder, cuando proceda 4 [ ]
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente [ ]
- Firma del solicitante o apoderado 2 [ ]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [ ]

**DISEÑO INDUSTRIAL [ ]**

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]
- Poder, cuando proceda [ ]
- Firma del solicitante o apoderado [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

### PRIMER EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE 00-74349**

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

- |        |        |                                                                                                                                                                                               |
|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SI [ ] | NO [x] | NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).                                                                                                 |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).     |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)        |
| SI [x] | NO [ ] | EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.                                                             |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.      |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [ ] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS                                                                                                                                                               |

**OBSERVACIONES:** \* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 2 de Octubre del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO.**

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°  
Conmutador 334 1221-2-3-4  
Fax 281 3125  
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

Radicación no 00-74349

Concepto Técnico no 1643 Clasificación Internacional de Patentes A61K31/18

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

- |                                                                      |                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).                                                                                    |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).                                                                                   |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).                                                            |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).                                                                              |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).                                                                                   |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).                                                      |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).                                |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| ✓ SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.                                                                     |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.                        |
| ✓ SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).         |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>   | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  |
| SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>   | <b>CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS</b>                                                                                                                  |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., oct 10/00

EXAMINADOR TÉCNICO  
Código 202010

200  
194

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
1º EXAMEN DE FORMA**

**CONCEPTO TÉCNICO N° 1643**

**EXPEDIENTE N° 0-74349**

**IPC A61K 31/18**

Debe tenerse en cuenta que en la reivindicación 14, se desea proteger una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Según la reivindicación 1. Pero, la reivindicación 1, no hace referencia a un compuesto, sino al uso del compuesto. Esto se presta para confusión. Por este motivo, es necesario corregir la redacción de la reivindicación 14.

- ✱ En el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático, debe aparecer la estructura de los compuestos de fórmula (I). Por este motivo, es necesario adjuntar nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

**Bogotá D.C, 10 de octubre de 2000**

**Examinador Técnico de Patentes  
Q.F. Cód. 202010**

195

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-74349

AUTO 3487

### DISPONE

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

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

### NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 17 de 2022

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

### NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022