

42
219

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
FOLIO: 73
FECHA: 2000-05-24 15:47:55
Tramite: 000 PATENTES D : REGISTRO: 444 REQUERIDA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2310/P
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref: Expediente No. 00015569

Solicitud de patente a nombre de THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11ª No. 94-76, of. 305-306, de Santafé de Bogotá, obrando como apoderada de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 0621 de 23 de mayo de 2000, relacionado con el concepto técnico No. 726 de 17 de mayo de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. Acompaño al presente memorial nuevo extracto para publicación, así como nuevas tarjetas de archivo temático y de propietarios en los cuales se ha incluido el nuevo título de la invención: *"Inhibidores de Metaloproteasa Heteroaril Sulfonamida Que Son Efectivos en el Tratamiento de Condiciones Caracterizadas por Actividad Excesiva de Estas Enzimas"*.
2. Acompaño nueva copia de la memoria descriptiva desde la página 17 (antiguo folio 20) en adelante, en la cual se reflejan todas las correcciones sugeridas por el examinador.
3. En respuesta a las objeciones 12 y 13, informamos que E y G' pueden ser NR21 y NR24 en las definiciones de M y Q, respectivamente (tal como se muestra en el nuevo texto) y en cuanto a la objeción 6 manifestamos que habida cuenta de D no es = Q se mantiene la definición presentada.
4. En relación con la objeción No. 15, nos permitimos solicitar en ejercicio del derecho de petición que se nos indiquen exactamente los vocablos que deben ser traducidos, pues al revisarse el texto no se encontró ninguno mal traducido o sin traducción.
5. Acompaño nuevo juego de reivindicaciones en el cual se han hecho las modificaciones sugeridas por el examinador y dos copias del arte final de la estructura química característica en tamaño 12 x 12 cm y una copia en tamaño 6 x 6 cm.
6. Me permito informar a ese despacho que mediante memorial radicado ante el mismo el 30 de mayo de 2000, se presentó la copia certificada de la solicitud extranjera base de la prioridad.
7. Finalmente, mi mandante se permite hacer los siguientes comentarios a los puntos 14 y 25 del concepto técnico No. 726 de 17 de mayo de 2000, así:

Punto 14: Existe una diferencia esencial entre la definición de M y la de Q, consistente básicamente en el hecho de que E, cuando hace parte de la definición de M, no puede nunca ser un enlace covalente lo cual si es una posibilidad para G' como parte de Q. Es este requerimiento para E que

113
220

para el otro grupo terminal la presencia de dicho grupo O ó de SO₂ es opcional. Aunque las dos definiciones podrían fusionarse poniéndose la condición que no más de uno de los grupos "E" puede ser un enlace covalente, esto generaría confusión y haría más compleja la definición como tal. Adicionalmente, combinar las dos definiciones crearía problemas de redacción al definir la situación en la cual R₂₃ y R₂₀ forman conjuntamente una estructura de anillo. Por lo anterior, mi mandante no ve ninguna ventaja en modificar la redacción actual y considera que la manera más fácil y adecuada de definir lo apropiado es mantener dicha redacción.

Punto 25. Mi mandante nos ha solicitado manifestar al examinador que todos los compuestos descritos en los Ejemplos muestran propiedades inhibitorias de metaloproteasa, tal cual como se indica en la memoria descriptiva presentada.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así, en ejercicio del derecho de petición solicito atentamente que se me indiquen los requisitos faltantes y que de conformidad con lo establecido en los artículos 3 (inciso 3), 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaqué
T.P. 68228
Cód. 5376

Nota:

los folios: 114 Arte 6x6 cm. para Tarjeta archivo temático
115 Arte 12x12 cm. para publicación
117 Extracto para publicación

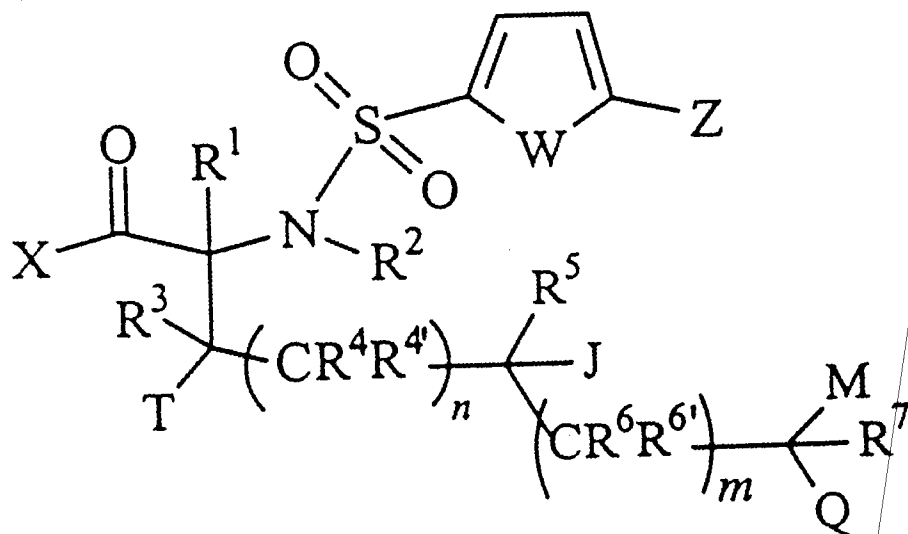
Fueron retirados para archivar y publicar respectivamente.
febrero 7-2002

los fotos:

118: Tarjeta archivo temático.
119: Tarjeta de proptextos

Fueron retirados para archivar
febrero 7-2002

116

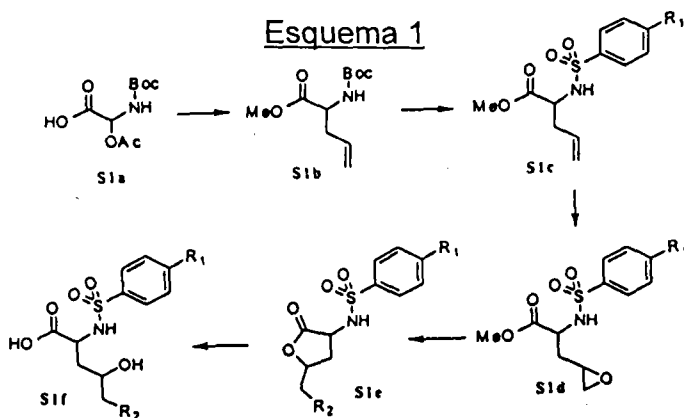


hidroxilo, alcóxilo y ariloxilo (preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior); y R^{38} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo, halógeno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo (preferiblemente alquilo inferior o arilo); ó R^{36} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales ellos se enlazan, se juntan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene desde 5 hasta 8 (preferiblemente 5 ó 6) átomos de los cuales 1 hasta 3 (preferiblemente 1 ó 2) son heteroátomos; ó R^{35} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales ellos se enlazan, se juntan para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene desde 5 hasta 8 (preferiblemente 5 ó 6) átomos de los cuales 1 hasta 3 (preferiblemente 1 ó 2) son heteroátomos;

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

III. Preparación del Compuesto:

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando una variedad de procedimientos. Los materiales iniciales empleados en preparar los compuestos de la invención son conocidos, se elaboran por métodos conocidos, o se encuentran disponibles en el comercio. Síntesis particularmente preferidas se describen en los siguientes esquemas generales de reacción. (Los grupos R utilizados para ilustrar los esquemas de reacción no se correlacionan necesariamente con los respectivos grupos R usados para describir los diferentes aspectos de los compuestos de la Fórmula I. Es decir, por ejemplo, R^1 en Fórmula (I) no representa la misma mitad que R_1 aquí.) Ejemplos específicos para elaborar compuestos de la presente invención se estipulan en la siguiente Sección VIII.

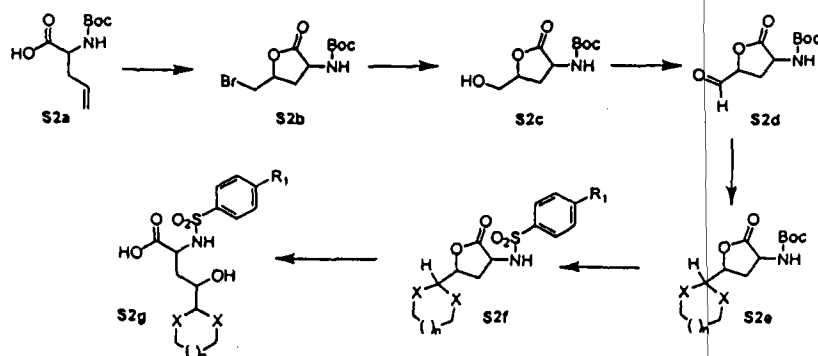


En Esquema 1, el acetato **S1a** indicado como material inicial puede prepararse de fuentes disponibles en el comercio y convertirse en el respectivo derivado de alilo como **S1b** tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (22), 3669.

Funcionalización adicional del alqueno puede lograrse usando métodos bien conocidos por el artesano con habilidades. Dicho proceso puede utilizarse para acceder a una amplia gama de funcionalidades incluyendo, pero sin limitarse a, el epóxido **S1d** presentado en el esquema 1. Puede ocurrir entonces alguna forma de adición nucleofílica al anillo de epóxido, empleando metodología bien conocida para producir la lactona **S1e**.

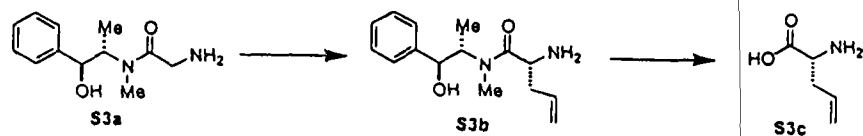
Si se desea, la funcionalidad de éster en compuestos del tipo **S1e** se puede transesterificar, saponificar a un ácido o tratarse con hidroxil amina básica para dar un ácido hidroxámico.

Esquema 2



En Esquema 2, la glicina de alilo **S2a** se convierte al aldehído **S2d** empleando metodología conocida (Kurokawa y colaboradores, *Tetrahedron*, 1993, 49, 6195.). El aldehído puede entonces transformarse, utilizando métodos de grupo protector bien conocidos, en el correspondiente **S2e** acetal, amina, o tioacetal. El grupo protector amina puede retirarse entonces y adicionarse el grupo sulfonamida. La lactona puede transformarse seguidamente en el ácido carboxílico deseado **S2g**.

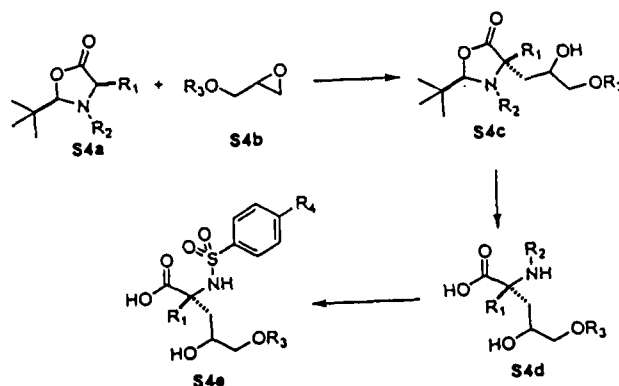
Esquema 3



Adiciones nucleofílicas del anión generado a partir del condensado de aminoácido **S3a** a varios electrófilos son un método bien conocido para generar aminoácidos del tipo **S3e** en una forma asimétrica (Myers y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 656.). Éstos pueden funcionalizarse entonces de acuerdo

con métodos conocidos y llevado a cabo tal como se describió arriba para generar una variedad de compuestos que caen dentro del ámbito de esta invención.

Esquema 4



La oxazolidinona **S4a** se puede transformar en el enolato de aluminio el cual puede entonces reaccionar con el correspondiente epóxido **S4b** para producir el alcohol **S4c** empleando metodología bien conocida (Smith y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11113.): El alcohol **S4c** se puede elaborar entonces adicionalmente en aminoácido **S4d** utilizando técnicas bien conocidas. La elaboración final del compuesto para producir **S4e** puede ocurrir en una manera análoga a la descrita arriba en Esquema 1.

Una variedad de compuestos puede generarse en una forma similar, usando la guía de los esquemas de arriba.

Se reconoce que es preferible hacer uso de un grupo protector para cualquier funcionalidad reactiva como un carboxilo, hidroxilo y similares, durante la formación del sultaméster. Ésta es una práctica estándar, bien dentro de la práctica normal del artesano con habilidades.

En el esquema de arriba, en donde R es alcoxilo o alquiltio, los correspondientes compuestos hidroxilo o tiol se derivan de los compuestos finales usando un procedimiento estándar desalquilante (Bhatt y colaboradores, "Cleavage of Ethers", *Synthesis*, 1983, páginas 249-281).

Estos pasos pueden variarse para aumentar el rendimiento del producto deseado. El artesano con habilidades reconocerá que la juiciosa elección de reactivos, solventes, y temperaturas es un componente importante de cualquier síntesis exitosa. La determinación de las condiciones óptimas, etc., es rutina. De este modo, el artesano con habilidades puede elaborar una variedad de compuestos usando la guía de los esquemas anteriores.

Se reconoce que el artesano con habilidades en el arte de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones estándar de compuestos orgánicos sin más dirección; es decir, se halla bien dentro del ámbito y la práctica del artesano con habilidades llevar a cabo dichas manipulaciones. Éstas incluyen, pero no se limitan a, la reducción de compuestos carbonílicos a sus correspondientes alcoholes, oxidación de hidroxilos y similares, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Ejemplos de estas manipulaciones se

discuten en textos estándar tales como March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry (Vol. 2) y otro arte que conoce el artesano con habilidades.

El artesano con habilidades apreciará también fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando se enmascara o protege otra funcionalidad potencialmente reactiva sobre la molécula, evitando así cualquier reacción colateral indeseada y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo el artesano con habilidades utiliza grupos protectores para lograr dichos incrementos mayores o para evitar las reacciones indeseadas. Estas reacciones se encuentran en la literatura y se encuentran también dentro del ámbito del artesano con habilidades. Ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden hallarse, por ejemplo, en T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis. Naturalmente, los aminoácidos utilizados como materiales iniciales con cadenas laterales reactivas se bloquean preferiblemente para evitar reacciones laterales indeseadas.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales. Como resultado, uno puede preparar selectivamente un isómero óptico, incluyendo diastereómero y enantiómero, con preferencia a otro, por ejemplo, mediante materiales iniciales quirales, catalizadores o solventes, o puede preparar ambos estereoisómeros o los dos isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros a la vez (una mezcla racémica). Puesto que los compuestos de la invención pueden existir como mezclas racémicas, mezclas de isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, o estereoisómeros, se pueden separar utilizando métodos bien conocidos, tales como sales quirales, cromatografía quiral y similares.

Adicionalmente, se reconoce que un isómero óptico, incluyendo diastereómero y enantiómero, o estereoisómero, puede tener propiedades favorables sobre el otro. De este modo, cuando se revela y reivindica la invención, si se revela una mezcla racémica, se contempla claramente que se revelen y reivindiquen ambos isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, o estereoisómeros sustancialmente libres del otro.

IV. Métodos de Uso:

Las metaloproteasas (MPs) halladas en el organismo operan, en parte, degradando la matriz extracelular, la cual comprende proteínas extracelulares y glicoproteínas. Inhibidores de metaloproteasas son útiles en tratar enfermedades causadas, al menos en parte, por la degradación de dichas proteínas y glicoproteínas. Estas proteínas y glicoproteínas juegan un papel importante en mantener el tamaño, forma, estructura y estabilidad del tejido en el organismo. De este modo, las MPs se encuentran íntimamente implicadas en el remodelado de tejido.

Como resultado de esta actividad, se ha dicho que las MPs son activas en muchos desórdenes que implican la: (1) degradación de tejidos incluyendo enfermedades oftálmicas; enfermedades degenerativas, tales como artritis, esclerosis múltiple y similares; y metástasis o movilidad de tejidos en el organismo; o (2) remodelado de tejidos que incluyen enfermedad cardíaca, enfermedad fibrótica, cicatrización, hiperplasia benigna, y similares.

Los compuestos de la presente invención previenen o tratan desórdenes, enfermedades y/o condiciones indeseadas que se caracterizan por actividad elevada o indeseada por MPs. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse para inhibir MPs que:

1. destruyen proteínas estructurales (es decir, proteínas que mantienen la estabilidad y estructura de los tejidos);
2. interfieren en la señalización inter/intracelular, incluyendo la implicada en regulación superior de citoquina, y/o procesamiento de citoquina y/o inflamación, degradación de tejido y otras afecciones [Mohler KM, y colaboradores, Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH, y colaboradores, Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM, y colaboradores, Nature 370 (1994) 558-561]; y
3. facilitan procesos que son indeseables en el sujeto que se está tratando, por ejemplo, los procesos de maduración de espermatozoides, fertilización del óvulo y similares.

Tal como se emplea aquí, un "desorden relacionado con MP" o "enfermedad relacionada con MP" es una que implica una actividad MP indeseada o elevada en la manifestación biológica de la enfermedad o desorden; en la cascada biológica que conduce al desorden; o como un síntoma del desorden. Esta "implicación" de la MP incluye;

1. La actividad MP indeseada o elevada como "causa" del desorden o manifestación biológica, independientemente de si la actividad es elevada genéticamente, por infección, por autoinmunidad, trauma, causas biomecánicas, estilo de vida [por ejemplo, obesidad] o por alguna otra causa;
2. La MP como parte de la manifestación observable de la enfermedad o desorden. Esto es, la enfermedad o desorden es medible en términos de la actividad MP incrementada. Desde un punto de vista clínico, los niveles MP indeseados o elevados indican la enfermedad, no obstante, las MPs no necesitan ser el "distintivo" de la enfermedad o desorden; o
3. La actividad MP indeseada o elevada es parte de la cascada bioquímica o celular que resulta o se relaciona con la enfermedad o desorden. En este aspecto, la inhibición de la actividad MP interrumpe la cascada y, de este modo, controla la enfermedad.

El término "tratamiento" se emplea aquí para significar que, como mínimo, la administración de un compuesto de la presente invención mitiga una enfermedad asociada con actividad MP indeseada o elevada en un sujeto mamífero, preferiblemente en humanos. De este modo, el término "tratamiento" incluye: prevenir una enfermedad mediada por MP de ocurrir en un mamífero, particularmente cuando el mamífero está predispuesto a adquirir la enfermedad, pero que aún no se ha diagnosticado con la enfermedad; inhibir la enfermedad mediada por MP; y/o aliviar o revertir la enfermedad mediada por MP. En la medida en que los métodos de la presente invención se dirigen a prevenir estados de enfermedad asociados con actividad MP indeseada, se entiende que el término "prevenir" no requiere que el estado de enfermedad se bloquee completamente. (Véase Webster's Ninth Collegiate Dictionary.) Más aún, tal como se emplea aquí, el término prevenir se refiere a la capacidad del artesano con habilidades de

125
227

identificar una población que es susceptible de desórdenes relacionados con MP, tal que la administración de los compuestos de presente invención puede ocurrir antes de la iniciación de la enfermedad. El término no implica que el estado de la enfermedad se evite completamente. Por ejemplo, la osteoartritis (OA) es la enfermedad reumatológica más común con algunos cambios de la articulación radiológicamente detectables en el 80% de las personas con más de 55 años de edad. Fife, R.S., "A Short History of Osteoarthritis", Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management, R.W. Moskowitz, D.S. Howell, V.M. Goldberg y H.J. Mankin Eds., página 11-14 (1992). Un factor común de riesgo que incrementa la incidencia de OA es la lesión traumática de la articulación. La remoción quirúrgica del menisco a raíz de una lesión en la rodilla incrementa el riesgo de OA detectable radiográficamente y su riesgo aumenta con el tiempo. Roos, H., y colaboradores, "Knee Osteoarthritis After Meniscectomy: Prevalence of Radiographic Changes After Twenty-one Years, Compared with Matched Controls", Arthritis Rheum., Vol. 41, páginas 687-693; Roos, H., y colaboradores, "Osteoarthritis of the Knee After Injury to the Anterior Cruciate Ligament or Meniscus: The Influence of Time and Age", Osteoarthritis Cartilage., Vol. 3, páginas 261-267 (1995). De este modo, esta población de pacientes que es identificable y podría recibir administración de un compuesto de la presente invención antes de la progresión de la enfermedad. Así, la progresión de OA en dichos individuos se "prevendría".

Ventajosamente, muchas MPs no están distribuidas uniformemente en todo el organismo. Así, la distribución de MPs expresadas en varios tejidos son a menudo específicas de estos tejidos. Por ejemplo, la distribución de metaloproteasas implicadas en la degradación de tejidos en las articulaciones no es la misma que la distribución de metaloproteasas halladas en otros tejidos. Aunque no esenciales para la actividad o eficacia, ciertas enfermedades, desórdenes, y condiciones indeseadas se tratan preferiblemente con compuestos que actúan sobre MPs específicas halladas en los tejidos afectados o regiones del organismo. Por ejemplo, un compuesto que despliega un mayor grado de afinidad e inhibición para una MP encontrada en las articulaciones (por ejemplo, condrocitos, sería preferida para el tratamiento de una enfermedad, desorden, o condición indeseada encontrada allí que otros compuestos que menos específicos.

Adicionalmente, ciertos inhibidores son más biodisponibles a ciertos tejidos que otros. Escoger un inhibidor MP que sea más biodisponible a cierto tejido y que actúe sobre las MPs específicas halladas en ese tejido, provee un tratamiento específico de la enfermedad, desorden o condición indeseada. Por ejemplo, los compuestos de esta invención varían en su capacidad de penetrar en el sistema nervioso central. Así, pueden seleccionarse compuestos para producir efectos mediados por MPs hallados específicamente fuera del sistema nervioso central.

La determinación de la especificidad de un inhibidor de una MP específica, se encuentra dentro de la habilidad del artesano en este campo. En la literatura pueden encontrarse condiciones apropiadas de ensayo. Específicamente, se conocen ensayos para estromelisina y colagenasa. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos. Nro. 4,743,587 referencia el procedimiento de Cawston, y colaboradores, Anal Biochem. (1979) 99:340-345. Véase además, Knight, C.G., y

colaboradores, "A Novel Coumarin-Labelled Peptide for Sensitive Continuous Assays of the Matrix Metalloproteases", FEBS Letters, Vol. 296, páginas 263-266 (1992). El uso de un sustrato sintético en un ensayo se describe por Weingarten, H., y colaboradores, Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139:1184-1187. Naturalmente, puede emplearse cualquier método estándar para analizar la degradación de proteínas estructurales por MPs. La capacidad de compuestos de la invención para inhibir la actividad de metaloproteasa puede analizarse lógicamente en los ensayos que se encuentran en la literatura, o variaciones de los mismo. Pueden utilizarse enzimas de metaloproteasa aislada para confirmar la actividad inhibidora de los compuestos de la invención, o pueden emplearse extractos crudos que contienen la gama de enzimas capaces de degradación del tejido.

Los compuestos de esta invención son útiles además para tratamiento profiláctico o agudo. Se los administra en cualquiera de las formas que desearía el artesano con habilidades en los campos de la medicina o farmacología. Es evidente en forma inmediata para el artesano con habilidades que las vías preferidas dependerán del estado de la enfermedad que se está tratando y de la forma de dosificación elegida. Vías preferidas de administración sistémica incluye la administración peroral o parenteral.

No obstante, el artesano con habilidades apreciará fácilmente la ventaja de administrar el inhibidor de MP directamente al área afectada para muchas enfermedades, desórdenes, o condiciones indeseadas. Por ejemplo, puede ser conveniente administrar los inhibidores de MP directamente al área de enfermedad, desorden, o condición indeseada, tal como en el área afectada por trauma quirúrgico (por ejemplo, angioplastia), cicatrización, quemadura (por ejemplo, tópica a la piel), o para indicaciones oftálmicas y periodontales.

Debido a que el remodelado del hueso implica MPs, los compuestos de la invención son útiles en prevenir el aflojamiento de las prótesis. Es conocido en el arte que, con el tiempo, las prótesis se aflojan, se hacen dolorosas, y pueden tener como resultado una lesión adicional del hueso, exigiendo así su reemplazo. La necesidad de reemplazo de dichas prótesis incluye aquellas tales como, reemplazos de articulaciones (por ejemplo reemplazos de cadera, rodilla y hombro), prótesis dentales, incluyendo dentaduras, puentes y prótesis fijadas al maxilar superior y/o mandíbula.

Las MPs son también activas en el remodelado del sistema cardiovascular (por ejemplo, en la falla cardíaca congestiva). Se ha sugerido que una de las razones por las que la angioplastia tiene un índice de falla más alto que el esperado a largo plazo (re-estrechamiento con el tiempo) es que la actividad MP es indeseada o es elevada en respuesta a lo que puede reconocerse por el organismo como "lesión", a la membrana basal del vaso. Así, la regulación de la actividad MP en indicaciones tales como cardiomiopatía dilatada, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, ruptura de placa, lesión de reperfusión, isquemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, restenosis de angioplastia y aneurisma aórtico puede incrementar el éxito a largo plazo de cualquier otro tratamiento, o puede ser un tratamiento en sí mismo.

En el cuidado de la piel, las MPs están implicadas en el remodelado o "regeneración" de la piel. Como resultado, la regulación de MPS, mejora el

tratamiento de afecciones de la piel incluyendo, pero no limitadas a, corrección de arrugas, regulación y prevención y corrección de lesión cutánea inducida por rayos ultravioletas. Dicho tratamiento incluye tratamiento profiláctico o tratamiento antes que las manifestaciones fisiológicas sean obvias. Por ejemplo, la MP puede aplicarse como tratamiento pre-exposición para prevenir la lesión ultravioleta, y/o durante o después de la exposición para prevenir o minimizar la lesión pos-exposición. Además, las MPs están implicadas en desórdenes y enfermedades de la piel relacionados con tejidos anormales que resultan de una regeneración anormal, el cual incluye actividad de metaloproteasa, tal como epidermólisis bulosa, psoriasis, escleroderma y dermatitis atópica. Los compuestos de la invención son útiles también para tratar las consecuencias de una lesión "normal" a la piel, incluyendo cicatrización o "contracción, del tejido, por ejemplo, a raíz de quemaduras. La inhibición de MP es también útil en procedimientos quirúrgicos que implican la piel para prevención de cicatrización, y promoción del crecimiento del tejido normal inclusive en aplicaciones tales como reimplante de extremidades y cirugía refractaria (mediante láser o incisión).

Adicionalmente, las MP se asocian con desórdenes que implican remodelado de otros tejidos, como hueso, por ejemplo, en otosclerosis y/o osteoporosis, o para órganos específicos, como en cirrosis hepática y enfermedad pulmonar fibrótica. Análogamente, en enfermedades tales esclerosis múltiple, las MPs puede estar implicadas en el modelado irregular de la barrera hematoencefálica y/o vainas de mielina de tejido nervioso. Esta actividad MP reguladora puede usarse como estrategia en el tratamiento, prevención y control de dichas enfermedades.

Se cree que las MPs están también implicadas en muchas infecciones, incluyendo citomegalovirus [CMV]; retinitis, VIH, y el síndrome resultante, SIDA.

Las MPs pueden estar también implicadas en vascularización adicional en donde el tejido circundante necesita degradarse para permitir nuevos vasos sanguíneos tal como en el angiofibroma y el hemangioma.

Puesto que la MPs degradan la matriz extracelular, se contempla que los inhibidores de estas enzimas puedan usarse como agentes de control natal, por ejemplo, en prevenir la ovulación, en evitar la penetración del esperma dentro y a través del medio extracelular del óvulo, la implantación del óvulo fertilizado y en prevenir la maduración del esperma.

Adicionalmente, se contempla que son también útiles en prevenir o detener el trabajo y parto prematuros.

Puesto que las MPs están implicadas en la respuesta inflamatoria y en el procesamiento de citoquinas, los compuestos son también útiles como anti-inflamatorios, para uso en enfermedades en las que la inflamación es dominante, incluyendo la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis, diverticulitis, asma o enfermedad relacionada del pulmón, artritis reumatoide, gota y Síndrome de Reiter.

Donde la autoinmunidad es la causa del desorden, la respuesta inmune desencadena a menudo la actividad de la MP y de la citoquina. La regulación de las MPs en tratar dichos desórdenes autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso, espondilitis anquilosante y queratitis autoinmune. Algunas veces los efectos colaterales de la terapia autoinmune tienen como resultado la exacerbación de

otras condiciones mediadas por las MPs; en este caso la terapia de inhibidor de MP es también efectiva, por ejemplo, en fibrosis inducida por terapia autoinmune.

Adicionalmente, otras enfermedades fibróticas se prestan a este tipo de terapia, incluyendo enfermedad pulmonar, bronquitis, enfisema, fibrosis quística, síndrome de malestar respiratorio agudo (especialmente la respuesta de fase aguda).

Allí donde las MPs están implicadas en la degradación indeseada de tejido por agentes exógenos, éstas pueden tratarse con inhibidores de MP. Por ejemplo, son efectivas como antídoto para la mordedura de serpiente cascabel, como anti-vesicantes, en el tratamiento de la inflamación alérgica, septicemia y shock. Adicionalmente son también útiles como antiparasitarios (por ejemplo, en malaria) y anti-infecciosos. Por ejemplo, se cree que son útiles en el tratamiento o prevención de la infección viral, incluyendo la infección que podría resultar en herpes, "resfriado" (por ejemplo, infección rinoviral), meningitis, hepatitis, infección VIH y SIDA.

Se cree además que los inhibidores de MP son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular, complicaciones resultantes o derivadas de la diabetes, especialmente aquellas que implican pérdida de la viabilidad del tejido, coagulación, enfermedad injerto contra anfitrión, leucemia, caquexia, anorexia, proteinuria y, quizás, regulación del crecimiento del cabello.

Para algunas enfermedades, condiciones o desórdenes, la inhibición de la MP se contempla como un método preferido de tratamiento. Dichas enfermedades, condiciones o desórdenes incluyen artritis (inclusive osteoartritis y artritis reumatoide), cáncer (especialmente la prevención o detención del crecimiento del tumor y metástasis), desórdenes oculares (especialmente ulceración de la córnea, ausencia de curación de la córnea, degeneración macular y pterigio), y enfermedad gingival (especialmente enfermedad periodontal y gingivitis).

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

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento del cáncer (especialmente la prevención o detención del crecimiento del tumor y metástasis) son aquellos compuestos que inhiben preferiblemente las gelatinasas o las colagenasas tipo IV.

Los compuestos preferidos para, pero no limitados a, el tratamiento de desórdenes oculares (especialmente ulceración de la córnea, ausencia de curación de la córnea, degeneración macular y pterigio) son aquellos compuestos que inhiben ampliamente las metaloproteasas. Preferiblemente estos compuestos se administran tópicamente, más preferiblemente como gotas o gel.

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

V. Composiciones:

129
231

Las composiciones de la invención comprenden:

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

Tal como se discutió arriba, se sabe que numerosas enfermedades son mediadas por actividad excesiva o indeseada de metaloproteasa. Éstas incluyen metástasis tumoral, osteoartritis, artritis reumatoide, inflamación de la piel, ulceraciones, particularmente de la córnea, reacción a la infección, periodontitis y similares. Así, los compuestos de la invención son útiles en terapia con respecto a condiciones que implican esta actividad indeseada.

Los compuestos de la invención pueden formularse en consecuencia en composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento o profilaxis de estas condiciones. Se emplean técnicas estándar de formulación farmacéutica, tales como las reveladas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición.

Una "cantidad segura y efectiva" de un compuesto de la Fórmula (I) es una cantidad que es efectiva para inhibir metaloproteasas en el sitio(s) de actividad en un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un sujeto humano, sin efectos colaterales adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), acorde con un coeficiente razonable beneficio/riesgo cuando se usa en la manera de esta invención. La "cantidad segura y efectiva" específica variará, obviamente, con factores tales como la condición particular que se está tratando, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay), la forma específica de dosificación a emplearse, el transportador empleado, la solubilidad del compuesto de la Fórmula (I) en él, y el régimen de dosificación deseado para la composición.

Aparte del compuesto en cuestión, las composiciones de la invención en cuestión contienen un transportador farmacéuticamente aceptable. El término "transportador farmacéuticamente aceptable", como se emplea aquí, significa uno o más diluyentes compatibles de relleno sólidos o líquidos o sustancias encapsulantes que son apropiadas para administración a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano. El término "compatible", como se emplea aquí, significa que los componentes de la composición son capaces de mezclarse con el compuesto en cuestión, y entre sí, en una forma tal que no halla interacción que redujera substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo situaciones ordinarias de uso. Naturalmente, los transportadores farmacéuticamente aceptables tienen que ser de una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos apropiados para administración al animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que se está tratando.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como transportadores farmacéuticamente aceptables o componentes de éstos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite mani, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao, polioles tales como

120
232

propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algílico; emulsificantes, tales como los Tweens®; agentes humectantes, tales como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes de tableteado, estabilizantes; antioxidantes; preservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones amortiguadoras de fosfato.

La elección de un transportador farmacéuticamente aceptable para usarse en conjunción con el compuesto en cuestión se determina básicamente por la manera en que va a administrarse el compuesto.

Si el compuesto en cuestión va a inyectarse, el transportador farmacéuticamente aceptable preferido es una solución salina fisiológica estéril, con un agente en suspensión compatible con la sangre, cuyo pH ha sido ajustado a aproximadamente 7.4.

En particular, transportadores farmacéuticamente aceptables para administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadoras de fosfato, emulsificantes, solución salina isotónica, y agua libre de pirógenos. Transportadores preferidos para administración parenteral incluyen propilen glicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí. Preferiblemente, el transportador farmacéuticamente aceptable, en composiciones para administración parenteral, comprende por lo menos aproximadamente el 90% en peso de la composición total.

Las composiciones de ésta invención se proveen preferiblemente en forma de dosis unitaria. Tal como se emplea aquí, una "forma de dosis unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de compuesto de la Fórmula (I) que es apropiada para administración a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un sujeto humano, en una dosis única, de acuerdo con la buena práctica médica. Estas composiciones contienen preferiblemente desde aproximadamente 5 mg (miligramos) hasta aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 300 mg, de un compuesto de la Fórmula (I).

Las composiciones de esta invención pueden presentarse en una variedad de formas, aptas (por ejemplo), para administración oral, rectal, tópica, nasal, ocular, o parenteral. Dependiendo de la vía particular de administración deseada, pueden emplearse una variedad de transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte. Éstos incluyen rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrótopos, agentes surfactantes, y sustancias encapsulantes. Pueden incluirse materiales opcionales farmacéuticamente activos, que no interfieran substancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto de la Fórmula (I). <la cantidad de transportador empleada en conjunción con el compuesto de la Fórmula (I) es suficiente para proveer una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto de la Fórmula (I). Técnicas y composiciones para elaborar presentaciones de dosis útiles en los métodos de esta invención se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas aquí por referencia: Modern Pharmaceutics, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores 1979); Lieberman, y colaboradores, Pharmaceutical

131
232

Dosage Forms: Tablets (1981); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª Edición (1976).

Se pueden emplear diferentes presentaciones de dosificación, incluyendo aquellas formas sólidas como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y efectiva, usualmente por lo menos aproximadamente 5%, y preferiblemente desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50%, del compuesto de la Fórmula (I). Las tabletas pueden ser comprimidas, triturados de tabletas, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de película, o comprimidas múltiples, con contenido de aglomerantes apropiados, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo, y agentes de fusión. Las presentaciones de dosis oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas de gránulos efervescentes, que contienen solventes apropiados, preservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes.

El transportador farmacéuticamente aceptable para la preparación de presentaciones de dosis única para administración peroral son bien conocidos en el arte. Las tabletas comprenden típicamente adyuvantes convencionales farmacéuticamente compatibles como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglomerantes tales como almidón, gelatina y sucrosa; desintegrantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden emplear deslizantes tales como dióxido de silicón para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Agentes colorantes, tales como tinturas FD&C, pueden añadirse para mejorar la apariencia. Edulcorantes y saborizantes, tales como aspartame, sacarina, mentol, menta, y sabores de frutas, son adyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos revelados más arriba. La selección de componentes transportadores depende de consideraciones secundarias tales como sabor, costo, y estabilidad en estante, que no son críticas para los propósitos de la invención en cuestión, y que pueden prepararse fácilmente por una persona con habilidades en el arte.

Las composiciones perorales incluyen también soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Los transportadores farmacéuticamente aceptables aptos para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en el arte. Componentes típicos de transportadores para jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, sucrosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes típicos de suspensión incluyen metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, Avicel "RC-591", tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen, lecitina y polisorbato 80; y preservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones perorales líquidas incluyen además uno o más componentes tales como edulcorantes, saborizantes, y colorantes revelados más arriba.

Dichas composiciones pueden recubrirse también mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de manera que el compuesto en cuestión se libere en el tracto gastrointestinal en cercanías de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para ampliar el efecto deseado. Tales formas de dosificación incluyen típicamente, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de metilcelulosa hidroxipropilica, etilcelulosa, recubrimientos "Eudragit", ceras y shellac.

Las composiciones de la invención en cuestión pueden incluir opcionalmente otros activos del medicamento.

Otras composiciones útiles para lograr la liberación sistémica de los compuestos en cuestión incluyen presentaciones de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden típicamente una o más sustancias solubles de relleno, tales como sucrosa, sorbitol y manitol; y aglomerantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa y metilcelulosa hidroxipropilica. También pueden incluirse los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, antioxidantes y saborizantes revelados más arriba.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar también tópicamente a un sujeto, verbigracia, aplicando sobre o untando la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o a través de la piel por medio de un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas comprenden preferiblemente una cantidad segura y efectiva, usualmente por lo menos aproximadamente 0.1%, y preferiblemente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 5% del compuesto de la Fórmula (I). Transportadores apropiados para administración tópica permanecen preferiblemente sobre la piel en forma de película continua, y resisten que se los remueva mediante transpiración o inmersión en agua. Generalmente, el transportador de naturaleza orgánica y esta en capacidad de dispersarse o disolverse en el compuesto de la Fórmula (I). El transportador puede incluir emolientes farmacéuticamente aceptables, emulsificantes, agentes espesantes, solventes y similares.

VI. Métodos de Administración:

Esta invención provee además métodos de tratar o prevenir desórdenes asociados con actividad excesiva o indeseada de la metaloproteasa en un sujeto humano o animal, administrando una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) a dicho sujeto. Tal como se emplea aquí un "desorden asociado con actividad excesiva o indeseada de la metaloproteasa" es cualquier tipo de desorden caracterizado por degradación de proteínas de matriz. Los métodos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de los desórdenes descritos arriba.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar tópica o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier método de introducir el compuesto de la Fórmula (I) en los tejidos del organismo, verbigracia, administración intra-articular (especialmente en el tratamiento de artritis reumatoide), intratecal, epidural, intramuscular, transcutánea, intravenosa,

intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal, y oral. Los compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral.

La dosis específica de inhibidor a administrarse, así como la duración del tratamiento, y si el tratamiento es tópico o sistémico, son interdependientes. La dosificación y el régimen de tratamiento dependerán también de factores tales como el componente específico de la Fórmula (I) utilizado, la indicación del tratamiento, la capacidad del compuesto de la Fórmula (I) para alcanzar concentraciones inhibitorias mínimas en el sitio de la metaloproteasa a inhibirse, los atributos personales del sujeto (tales como el peso), el cumplimiento del régimen de tratamiento y la presencia y severidad de cualquier efecto colateral del tratamiento.

Típicamente, para un adulto humano (que pese aproximadamente 70 kilogramos), se administran desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 3000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, del compuesto de la Fórmula (I) por día para administración sistémica. Se entiende que estos rangos de dosificación son sólo a manera de ejemplo, y que la administración diaria puede ajustarse dependiendo de los factores listados más arriba.

Un método preferido de administración para el tratamiento de la artritis reumatoide es oral o parenteral vía inyección intra-articular. Tal como se conoce y practica en el arte todas las formulaciones para administración parenteral tienen que ser estériles. Para mamíferos especialmente humanos, (asumiendo un peso corporal aproximado de 70 kilogramos) se prefieren dosis individuales de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg.

Un método preferido de administración sistémica es oral. Se prefieren dosis individuales de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 300 mg.

La administración tópica puede emplearse para proporcionar el compuesto de la Fórmula (I) en forma sistémica, o para tratar a un sujeto localmente. Las cantidades del compuesto de la Fórmula (I) a administrarse tópicamente dependen de factores tales como la sensibilidad de la piel, el tipo y localización del tejido a tratar, la composición y el transportador (si los hay) a administrarse, el compuesto particular de la Fórmula (I) a administrarse así como al desorden particular a tratarse y la medida en la cual se desean efectos sistémicos (distintos de locales).

Los inhibidores de la invención se pueden dirigir a sitios específicos en donde se acumula la metaloproteasa utilizando ligandos de diana. Por ejemplo, para enfocar los inhibidores a la metaloproteasa contenida en un tumor, el inhibidor se conjuga con un anticuerpo o fragmento del mismo, el cual es inmunorreactivo con un marcador del tumor tal como se entiende generalmente en la preparación de inmunotoxinas en general. El ligando de diana puede ser también un ligando apropiado para un receptor que se halla presente en el tumor. Puede usarse cualquier ligando de diana que reaccione específicamente con un marcador para el tejido previsto de blanco. Los métodos para acoplar el compuesto de la invención y el ligando de diana son bien conocidos y similares a

los descritos a continuación para acoplarlo al transportador. Los conjugados se formulan y administran en la forma descrita anteriormente.

Para condiciones localizadas se prefiere la administración tópica. Por ejemplo, para tratar córnea ulcerada la aplicación directa al ojo afectado puede emplear una formulación como gotas oftálmicas o aerosol. Para tratamiento de la córnea, los compuestos de la invención pueden formularse también como geles, gotas o ungüentos, o pueden incorporarse en un colágeno o en un parche de polímero hidrofílico. También se pueden insertar los materiales como lentes de contacto o reservorio o como formulación subconjuntival. Para tratamiento de la inflamación de la piel el compuesto se aplica local y tópicamente, en un gel, pasta, enjuague bucal, o implante. El modo de tratamiento refleja así la naturaleza de la condición, y en el arte se encuentran disponibles formulaciones apropiadas para cualquier vía seleccionada.

Naturalmente, en todas las anteriores, los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como mezclas, y las composiciones pueden incluir adicionalmente otras drogas o excipientes apropiados para la indicación.

Algunos de los compuestos de la invención inhiben también las metaloproteasas bacterianas. Algunas metaloproteasas bacterianas pueden ser menos dependientes de la estereoquímica del inhibidor, mientras que se han detectado diferencias substanciales entre diastereómeros en su capacidad de inactivar las proteasas de mamíferos. De este modo, este patrón de actividad puede emplearse para distinguir entre las enzimas de mamíferos y bacterianas.

VII. Preparación y Uso de Anticuerpos:

Las metaloproteasas activas en un sitio particularmente indeseado (verbigracia, un órgano o ciertos tipos de células) se pueden atacar conjugando los compuestos de la invención a un ligando de diana específico para un marcador en ese sitio tal como un anticuerpo o fragmento del mismo o un ligando de receptor. Los métodos de conjugación son conocidos en el arte. Esta invención se dirige también a varios otros procesos que sacan ventaja de las propiedades únicas de estos compuestos. Así, en otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de la Fórmula (I) conjugados con soportes sólidos. Estos conjugados pueden emplearse como reactivos de afinidad para la purificación de una metaloproteasa deseada.

En otro aspecto, la invención se dirige a los compuestos de la Fórmula (I) conjugados con un identificador. A medida que los compuestos de la invención se unen a por lo menos una metaloproteasa, el identificador puede usarse para detectar la presencia de niveles relativamente altos de metaloproteasa en cultivo de células *in vivo* o *in vitro*.

Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden conjugar con portadores que permiten el uso de estos compuestos en protocolos de inmunización para preparar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con los compuestos de la invención. Los métodos típicos de conjugación son conocidos en el arte. Estos anticuerpos son entonces útiles tanto en la terapia como en el monitoreo de la dosis de los inhibidores.

Los compuestos de la invención pueden acoplarse también a identificadores tales como identificadores escintigráficos, verbigracia, tecnecio 99 ó I-131,

utilizando métodos estándar de acoplamiento. Los compuestos identificados se administran a sujetos para determinar los sitios de cantidades excesivas de una más metaloproteasas in vivo. De la capacidad de los inhibidores para unir selectivamente metaloproteasa se saca así ventaja para mapear la distribución de estas enzimas in situ. También pueden emplearse las técnicas en procedimientos histológicos y los compuestos identificados de la invención se pueden usar en inmunoensayos competitivos.

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

VIII. Ejemplos – Preparación del Compuesto

Los grupos R utilizados para ilustrar los ejemplos del compuesto no se correlacionan con los grupos R respectivos usados para describir las diferentes mitades de la Fórmula (I). Es decir, por ejemplo, R¹, R² y R³ empleados para describir la Fórmula (I) en la Sección II de la Descripción Detallada no representan las mismas mitades que R₁, R₂, y R₃ en esta Sección VIII.

Típicamente el tetrahidrofurano (THF) se destila a partir de sodio y benzofenona, la diisopropilamina se destila a partir de hidruro de calcio y los demás solventes se adquieren según el grado adecuado. La cromatografía se realiza sobre gel de sílice (malla 70-230; Aldrich) o (malla 230-400; Merck), según convenga. El análisis de cromatografía de capa delgada (TLC) se realiza en placas de vidrio recubiertas de gel de sílice (malla 200-300; Baker) y se visualiza con UV ó 5% de ácido fosfomolibdico en etanol (EtOH).

Las siguientes abreviaturas se emplean aquí:

MeOH: Metanol	Et ₃ N: Trietilamina
EtOAc: Acetato de Etilo	Et ₂ O: Éter Dietílico
Ph: Fenilo	boc: <i>t</i> -butiloxicarbonilo
DMF: N,N-dimetilformamida	acac: Acetato de Acetilo
DME: Dimetoxietano	dil.: diluido
conc.: Concentrado	wrt.: con respecto a

Ejemplos 1-52

La siguiente fórmula química junto con la Tabla 1 muestran la estructura de los compuestos elaborados de acuerdo con la descripción en los ejemplos 1-52, descritos a continuación.

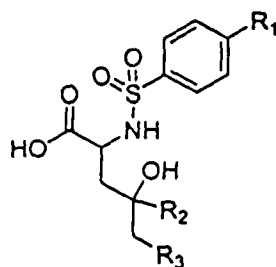
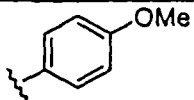
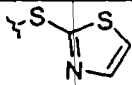
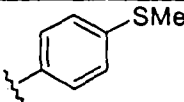
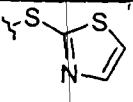
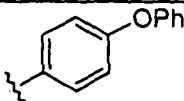
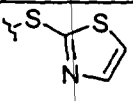
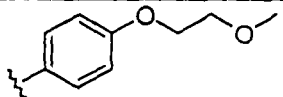
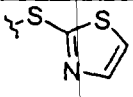
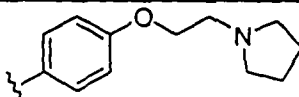
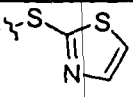
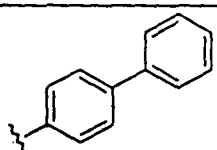
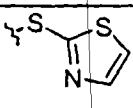
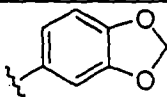
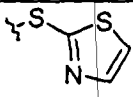
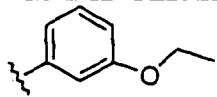
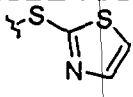
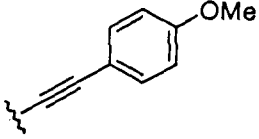
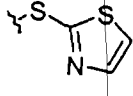
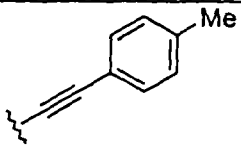
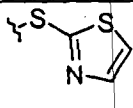
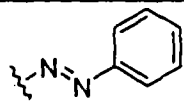
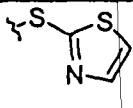
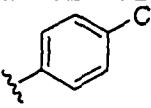
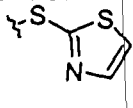
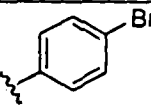
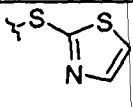
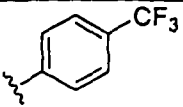
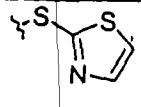
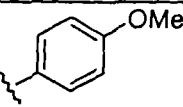
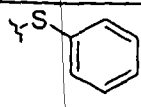
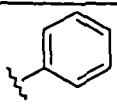
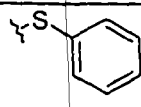
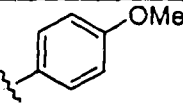
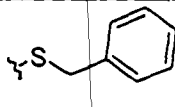
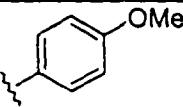
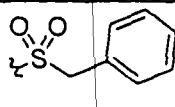
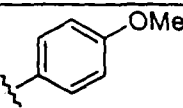
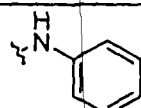
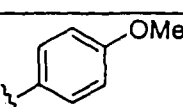
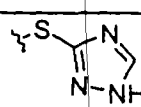
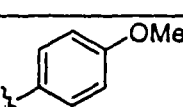
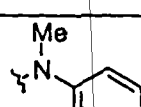
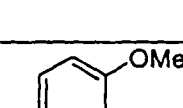
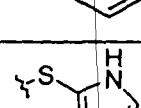
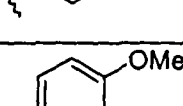
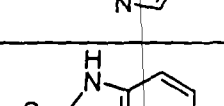
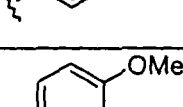
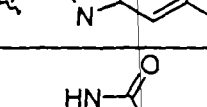
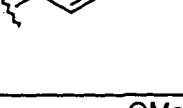
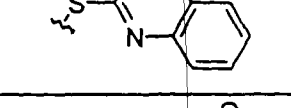


Tabla 1

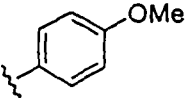
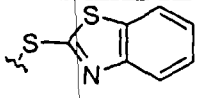
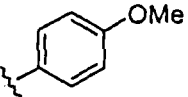
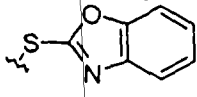
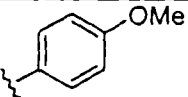
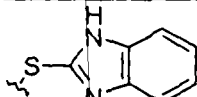
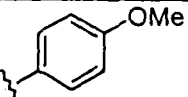
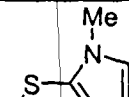
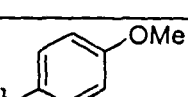
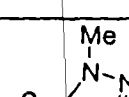
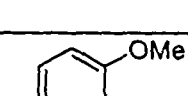
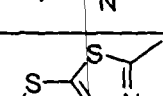
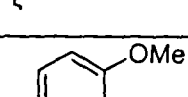
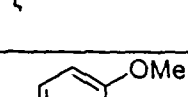
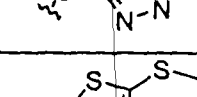
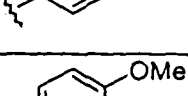
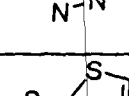
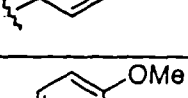
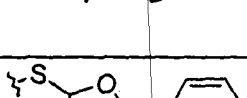
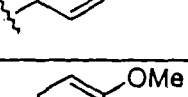
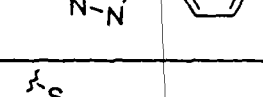
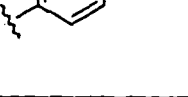
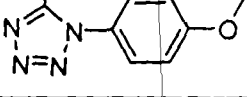
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃
1		-H	

137
239

2		-H	
3		-H	
4		-H	
5		-H	
6		-H	
7		-H	
8		-H	
9		-H	
10		-H	
11		-H	
12		-H	
13		-H	

14		-H	
15		-H	
16		-H	
17		-H	
18		-H	
19		-H	
20		-H	
21		-H	
22		-H	
23		-H	
24		-H	
25		-H	

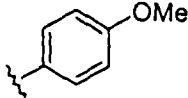
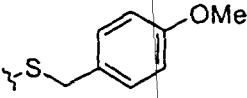
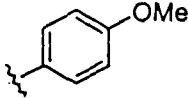
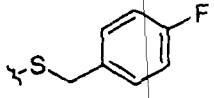
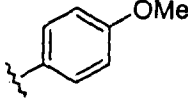
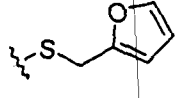
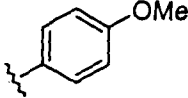
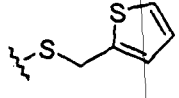
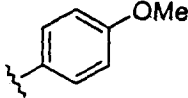
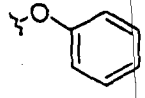
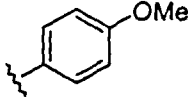
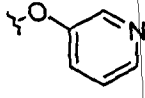
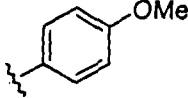
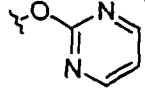
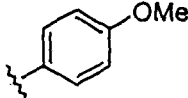
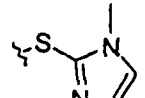
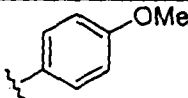
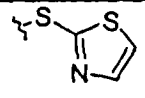
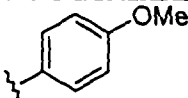
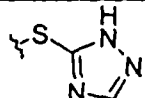
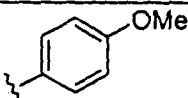
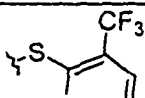
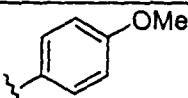
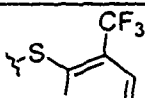
139
241

26		-H	
27		-H	
28		-H	
29		-H	
30		-H	
31		-H	
32		-H	
33		-H	
34		-H	
35		-H	
36		-H	
37		-H	

140
242

38		-H	
39		-H	
40		-H	
41		-H	
42		-H	
43		-H	
44		-H	
45		-H	
46		-H	
47		-H	
48		-H	
49		-H	

141
243

50		-H	
51		-H	
52		-H	
53		-H	
54		-H	
55		-H	
56		-H	
57		-Me	
58		-Me	
59		-Me	
60		-H	
61		-Me	

Ejemplo 1

Preparación de 2- [(4'- Metoxin [1,1'- bifenil] -4-il) amino-4-hidroxin-5[(2-tiazolil) tiol] -ácido pentanoico

a. N-Boc-allilglicina metil ester: A una mezcla de acetiloxe [(1,1-dimetiletoxe) carbonil] amino] ácido acético metil ester (Ref. Tetrahedron Lett. 1994, 35 3669, 21.1 g. 85.7 mmol), zinc (11.2 g, 171.42 mmol) y DMF (100 mL) a 0° C se adiciona allilbromide (14.8 mL, 171.4 mmol), en manera de gotas. Se calienta la reacción a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se diluye la mezcla con 0.1 N HCl y hexane/ EtOAc (2:1) , se filtra luego se extrae la reacción de la mezcla tres veces sin hexane/EtOAc(2:1) . La capa combinada EtOAc se lava dos veces con 0.1 N HCl, solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada bajo presión reducida para convertirlo en aceite.

b. Metil 2-[4-(iodofenil) sulfonilamina-pent-4-enoate. A una solución de N-Boc-allilglicina metil ester 1a (19.6 g. 85.6 mmol) en CH₂ Cl₂ (40 mL) a 0° C se le adiciona ácido trifluoroacético (33mL, 428 mmol) lentamente, y el resultado de la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra la reacción de mezcla bajo presión reducida hasta secarla y luego disuelta en dioxane (50 mL) y agua (30mL). A esta solución se le adiciona trietilamine (35.7 mL, 256.8 mmol), seguido por 4 - cloruro iodobenzenesulfonil (28.6 g, 89.9 mmol) y esta mezcla se agita durante la noche. Se diluye la reacción de la mezcla con agua, extraída tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc se lava consecutivamente con 1 N HCl, H₂O, y luego con solución salina. Las capas orgánicas se secan, y se concentran en un aceite que se solidifica al estancarse para dar el producto deseado.

c. Metil 2-[(4'- metoxe [1,1'- bifenil] -4-il)sulfonilamina] -pent-4-enoate: A una solución de metil 2-[4-(iodofenil) sulfonilamina]-pent-4-enoate 1b (35 g. 85.9 mmol) en bencina (400 mL), 2N NaHCO₃, (18 g, 171 mmol, en 65 mL de agua) a temperatura ambiente se le agrega lentamente tetrakis (trifenilfosfine) palladium (0) (2.96 g, 2.5 mmol), seguido de 4- ácido metoxifenilboronico (19.6 g, 128.4 mmol) en EtOH (40 mL). La reacción de la mezcla se calienta a reflujo para 5.5 h. Luego se enfria la solución a temperatura ambiente, y se adiciona H₂O₂ (4.4 mL, 43 mmol, 30. % wt de solución acuosa) a la reacción y la mezcla resultante se agita por 10 minutos y luego se diluye en agua. Se extrae la mezcla tres veces con Et₂O. Se lava la combinada Et₂O con solución salina, secada sobre MgSO₄ y concentrada a sólido que es recrystalizado de EtOAc/ hexane para conseguir el producto deseado.

143
(4)

d. Metil 2-[(4'-metoxil [1,1'-bifenil]-4-il) sulfonilamino-4,5-epoxipentanoate: A una solución de metil 2-[(4'-metoxil [1,1'-bifenil]-4-il) sulfonilamino]-pent-4-enoate 1c (15,3 g, 40.8 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), NaHCO₃ (7.1 g, 85 mmol) y agua (8 mL) a 0° C, se adiciona lentamente ácido m-cloroperbenzoico (32.6 g, ~123 mmol, 57-86%). Se agita la reacción de la mezcla durante la noche. Luego se diluye la reacción en acuoso NaHCO₃ y se extrae la mezcla tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc se lava con NaHCO₃, solución salina, secada sobre MgSO₄ y concentrada en aceite. La purificación se realiza por columna cromatográfica con EtOAc/hexano (3:7 a 6:4) como eluyente para dar el producto deseado como una mezcla de dos isómeros.

e. 3-[(4'-Metoxi [1,1'-bifenil]-4-il) sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil-tetrahidrofuran: a una solución de metil 2-[(4'-metoxil [1,1'-bifenil]-4-il) sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (0,7 g, 1.79 mmol) en bencina (5 mL) y Et₃N (0,33 mL, 2,3 mmol) a temperatura ambiente se le agrega suavemente 2-mercaptotiazole (0,52 g, 4,48 mmol). Se agita la mezcla por 4 horas a temperatura ambiente. La dilución resultante es diluida con agua, y luego se extrae la mezcla tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc se lava consecutivamente con agua, y solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada en aceite bajo presión reducida. Se realiza la purificación por columna cromatográfica con hexano/EtOAc (4:1 a 7:3 a 6:4) eluyente para dar el producto deseado.

f. 2-[(4'-Metoxi [1,1'-bifenil]-4-sulfonil] amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil) tio]-ácido pentanoico: A una solución de 3-[(4'-metoxil [1,1'-bifenil]-4-il) sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil-tetrahidrofuran 1e (0,38 g, 0,80 mmol) en agua (5 mL) y THF (5 mL) se agrega suavemente litio hidróxido monohidrato (330 mg, 8 mmol). La reacción de mezcla se agita por 2 horas, luego concentrada hasta el secado. Luego se diluye la reacción con agua, y luego se extrae la mezcla dos veces con Et₂O. Se descarta la capa de Et₂O y luego se neutraliza la capa acuosa cuidadosamente con 1N HCl al pH 6, y luego extraída tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc se lava con solución salina, secada sobre MgSO₄ y concentrada en un sólido que se recrystaliza de EtOAc/hexano para dar el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 2

2-[(4'-(Metiltio)[1,1'-bifenil]-4-il) sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil) tio]-ácido pentanoico.

El ejemplo 2 se prepara de 4-(fenoxi)ácido fenilborónico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 3

144
246

2-[(4'-Fenoxil [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico.

Se prepara el ejemplo 3 de 4-(fenoxe)ácido fenilboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 4

2-[(4'-(2-Metoxietoxe) [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 4 de 4-(2-mtoxietoxe)ácido feniboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 5

2-[(4'-(2-(1-Pirrolidine)etoxe)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 5 de 4-(2-(1-pirrolidine)etoxe)acido fenilboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 6

2-[(1,1':4',1"- Terfenil]-4-)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]ácido pentanoico
Se prepara el ejemplo 6 de 4-ácido bifenilboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 7

2-[(3',4'-(Metilenedioxe)[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 7 de 4- ácido metilenedioxifenilboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 8

2-[(3'-Etoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 8 de 3-ácido etixefenilboronico y 1c utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 9

2-[[4-[(4-Metoxifenil)etinil]fenil[sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 9 de 1-etilnil-4-metoxebecine y 1c utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 1.

145
247

Ejemplo 10

2-[(4-[(4-Metilfenil)etinitil]fenil)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 10 de 1-etinitolueno y 1c utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 1.

Ejemplo 11

2-[[4-(Fenilazo)fenil]sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]ácido pentanoico

Se prepara el ejemplo 11 de 4-fenilazobencina sulfonil cloruro y 1a utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 1.

Ejemplo 12

2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-tiazoliltio]-ácido pentanoico

a. 4'-Clorobifenil-4- ácido sulfónico: A una solución de 4-clorobifenil (15 g, 79.8 mmol) en cloroformo (150 mL) se le adiciona en forma de gotas ácido clorosulfónico (11.2 g, 96 mmol). Un sólido blanco precipita formas durante la adición. Se agita la reacción a temperatura ambiente por 6 horas, momento en el cual se recolecta el precipitado por filtración y luego se lava el precipitado con cloroformo frío. Se seca el producto al vacío para que dé un producto sólido blanco. Se usa el producto sin más purificación.

b. 4'-Clorobifenil-4-sulfonil cloruro: A una solución de 4'-clorobifenil-4-ácido sulfónico 12a (15,1 g, 78.1 mmol) en cloruro tianol (150 mL) se le adiciona una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (0,3 mL). Se calienta la reacción de la mezcla a reflujo por 4 horas. Luego se enfría la mezcla a temperatura ambiente, y se concentra a presión reducida. Se adiciona luego tolueno y se concentra la mezcla bajo presión reducida. El producto sólido crudo es luego recristalizado con etil acetato y hexanes para dar el producto sólido deseado.

c. Metil 2-[4'-(cloro[1,1'-bifenil]-il)-4-sulfonilamino]-pent-4-enoate: A una solución de alliglicina metil ester hidrocloreto (5g, 30.2 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a 0 °C se le adiciona trietilamina (9.2 g, 90.6 mmol), seguido por 4- clorobifenil -4-sulfonil cloruro 12b (9.1 g, 31.7 mmol) y se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y se agita la noche anterior. La reacción de la mezcla se diluye en agua, extraída tres veces con etil acetato. La capa combinada de etil acetato es lavada con 1 N HCl y solución salina. Las capas orgánicas son secadas con MgSO₄, filtrada y concentrada a un aceite que se permite que repose y se solidifique al producto deseado.

d. Metil 2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate: a una solución de metil 2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonilamino]-pent-4-enoate 12c (9.2 g, 24.1 mmol) en CH₂Cl₂ (175 mL), NaHCO₃ (4,2 g, 50 mmol) y agua

(100 mL) a 0°C, se le adiciona suavemente ácido m-cloroperbenzoico (57-86 %) (19.4 g- 80mmol). Se agita la reacción por 72 horas. Se siluye la mezcla con acuosa NaHCO₃, y se extrae esa mezcla con etil acetato (3 X 100mL). La capa combinada de etil acetato es lavada con solución salina, sevada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a aceite. La purificación de este compuesto se realiza por columna cromatográfica con 40% etil acetato en hexanes como el eluyente para dar el producto deseado.

e. 3-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran; A una solución de metil 2-[(4'-cloro[1,1'- bifenil]-4-il]amino-4,5-epoxipentanoate 12d (2,6 g, 6.5 mmol) en bencina (10mL) y trietilamine (0.95 mL, 6.85 mmol) a temperatura ambiente se adiciona suavemente 2-mercaptotiazole (1.52 g, 13 mmol). Se agita la reacción por la noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla resultante con agua y luego la mezcla es extractada con etil acetato (3 x 50 mL). La capa combinada de etil acetato es lavada con solución salina, secada a MgSO₄, filtrada y concentrada a aceite bajo presión reducida. La purificación se realiza por columna cromatográfica con 30 % de etil acetato en hexanes a 40 % etil acetato en hexanes como el eluyente para dar el producto deseado.

f. 2-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-tiazolilitio]-ácido pentanoico: a una solución de 3-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4)sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiasol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran 12 e (1.30 g, 2.7 mmol) en agua (7mL) y THF (7 mL) se le adiciona suavemente litium hidroxido (0.65 g, 27 mmol). Se agita la areacción por 4 horas, luego se concentra hasta secarla. Se diluye la reacción de la mezcla con agua y luego la mezcla es extractada con etil eter (2 x 25 mL). La capa de etil eter se descarta y la cpa acuosa se acidifica suavemente con 1N HCl a pH 5, y luego extractada tres veces con etil acetato. Las capas combinadas de etil acetato se lavan con agua y solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. Se recrystaliza el sólido blanco con etil acetato/hexanes para dar el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 13

2-(4'-Bromo[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-tiazolilitio]-ácido pentanoico

a. 4'-Bromobifenil-4-ácido sulfónico: a una solución de 4-bromobifenil (18,6 g, 79.8 mmol) en cloroformo (150 mL) se adiciona en forma de gotas ácido clorosulfónico (11.2 g, 96 mmol). Se forma un sólido blanco precipitado durante la adición . Se agita la reacción a temperatura ambiente por 6 horas, , momento en el cual se recolecta el precipitado por filtración an luego se lava el precipitado con cloroformo frio. Se seca el producto al vacío para dar un producto sólido blanco. Se utiliza el producto sin más purificación.

b. 4'-Bromobifenil-4-sulfonil cloruro : a una solución de 4'- bromobifenil -4-ácido sulfónico 13a (18.8 g, 78.1 mmol) en tionil cloruro (150 mL) se adiciona una

cantidad catalítica de N3N- dimetilformamide (0,3 mL). La reacción de la mezcla se calienta a reflujo por 4 horas. Luego se enfria la mezcla a temperatura ambiente, y se concentra bajo presión reducida. Se adiciona luego tolueno y se concentra la mezcla bajo presión reducida. El producto sólido crudo se recrystaliza entonces con etil acetato y hexanes para dar el producto sólido deseado.

c. Metil 2-[4'-(bromo[1,1'-bifenil-il)-4- sulfonilamino]-pent-4-enoate: a una solución de allilglicine metil ester hidrocloreto (5g, 30.2 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) a 0 C se adiciona trietilamine (9,2 g, 90.6 mmol), seguido por 4-bromobifenil - 4-sulfonil cloruro 13b (10g, 31.7 mmol) y se permite que la mezcla se caliente a temperatura ambiente dejándola agitar por la noche. La reacción de la mezcla se diluye en agua, extractada 3 veces con etil acetato. La cpa combinada de etil acetato se lava con 1 N HCl y solución salina. Las capas orgánicas se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a un aceite que se permite reposar y solidificar al producto deseado.

d. Metil 2-[(4'- bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]amino-4,5-epoxipentaneoate: a una solución de metil 2-[(4'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonilamino]-pent-4-eneoate 13c (10.2 g, 24.1 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), NaHCO₃ (11.0 g, 50 mmol) y agua (140 mL) a 0 C, se le adiciona suavemente ácido m-cloroperbenzoico (57-86%) (19.4 g, ~80 mmol). Se agita la reacción por 72 horas. Se siluye la mezcla con acuosa NaHCO₃ , y esta mezcla es extractada con etil acetato (3 x 250 mL). La capa combinada de etil acetato es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a aceite. La purificación de este compuesto se realiza por columna cromatográfica con 4- % etil acetato en hexanes como el eluente para dar el producto deseado.

e. 3-[(4'-Bromo {1,1'- bifenil } -4 il)sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran: A una solución de metil 2-[(4'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il]amino-4,5-exopoxipentaneoate 13 d (2,4 g, 5.4 mmol) en bencina (20 mL) y trietilamine (0.96 mL, 6,9 mmol) a temperatura ambiente se le adiciona suavemente 2 - mercaptotiazole (1.23 g, 10.5 mmol). Se agita la reacción por la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con agua y la mezcla es extractada con etil acetato (3 x 50 mL). La capa combinada de etil, acetato es lavada con solución salina, secada a MgSO₄, filtrada y concentrada a aceite bajo presión reducida. La purificación se realiza por columna cromatográfica con 30 % etil acetato en hexanes a 40 % etil acetato en hexanes como el eluente para dar el producto deseado.

f. 2-[(4'- bromo [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidrox-5-[2-tiazoliltio]-ácido pentanoico: a una solución de 3-[(4'-bromo[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-[2-oxo--5-(tiazol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran 13 e (1.58 g, 3.1 mmol) en agua (8 mL) y THF (8mL) se adiciona suavemente litium hidroxido (0.74 g, 31 mmol). Se agita la reacción por 4 horas, luego se concentra hasta el secado. La reacción de la mezcla se diluye en agua y luego es extractada con etil eter (2 x 25 mL). La cpa de etil eter se descarta y la capa acuosa es acidificada suavemente con 1N HCl a

pH5, y luego extractada 3 veces con etil acetato. Las capas combinadas de etil acetato son lavadas con agua y solución salina, secadas a MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida. Luego se cristaliza el sólido blanco con etil acetato/ hexanes para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 14

2-[(4'- Trifluorometil[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-tiazoliltio]-ácido pentanoico

a. Metil 2-[(4'-trifluorometil[1,1'-bifenil]-4-il]amino-4- penteneoate: A una solución de metil 2-[-4(bromofenil)sulfonil]amino-4-pentenoate (3.2 g, 9.1 mmol) en bencina (80 mL), NaHCO_3 (2.08 g, 20 mmol) y 10 mL de agua, es adicionado suavemente tetrakis (trifenilfosfine) palladium (0) (0.034 g, 0.03 mmol), seguido por 4-ácido trifluorometilfenilboronico (2.8 g, 14.6 mmol). Se agita la reacción y se calienta a reflujo y se realiza el reflujo por la noche. Se permite que la reacción de la mezcla se enfrie a temperatura ambiente. 1 N HCl (20 mL) que es luego adicionado a la reacción y agitada y luego la mezcla se diluye con agua. La mezcla es extractada con etil acetato 3 veces. Las capas combinadas de etil acetato son lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida a sólido. La purificación se realiza por columna cromatográfica con 30 % etil acetato en hexane como el eluente para conseguir el producto deseado.

b. Metil 2-[(4'- trifluorometil [1,1'-bifenil] -4-il]amino-4,5-epoxipentaneoate: A una solución de metil 2-[(4'-trifluorometil [1,1'-bifenil]-4-il]amino-4-penteneoate 14a (3.5 g 8.4 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), NaHCO_3 (2,6 g, 25.2 mmol) y agua (30 mL) a 0 C , se adiciona lentamente ácido m-cloroperbenzoico (57-86%) (7.3 g, ~30 mmol) Se agita la reacción por 72 horas. Se diluye la mezcla con acuosa NaHCO_3 , y la mezcla se extrae con etil acetato (3 x 250 mL). La capa cmbinada de etil acetato es lavada con solución salina, secada a MgSO_4 , filtrada y concentrada a aceite, La purificación de este compuesto es realizada por columna cromatográfica con 40 % etil acetato en hexanes como el elunete para conseguir el producto deseado.

c. 3-[(4'- Trifluorometil [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran: a una solucion de metil 2-[(4'- trifluorometil [1,1'- biofenil]-4- il]amino-4,5-epoxipentaneoate 14b (1.76 g, 4.1 mmol) en bencina (15 mL) y trietilamine (0.74 mL, 5.3 mmol) a temperatura ambiente se adiciona lentamente 2 - mercaptotiazole (0.96 g, 8.2 mmol). Se agita la reacción por la noche a temperatura ambiente. El resultante de la mezcla se diluye en agua y la mezcla es entonces extractada con etil acetato (3 x 50 mL). La capa combinada de etil acetato es lavada con solución salina, secada a MgSO_4 , filtrada y concentrada a aceite bajo presión reducida. La purificacin se realiza por columna cromatográfica con 30 % etil acetato en hexanes a 40 % etil acetato en hexanes como el eluente para conseguir el producto deseado.

d. 2-[(4'- Trifluorometil [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-benzotiazoliltio]-ácido pentanoico; a una solución de 3-[(4'-trifluorometil [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-[2-oxo-5-(tiazol-2-il)tio]metil]-tetrahidrofuran 14c (1.13 g 2.2 mmol) en agua (5 mL) y THF (5 mL) se adiciona lentamente litium hidroxido (0.53 g, 22 mmol). Se agita la reacción por 2 horas, luego concentrada hasta secado. La reacción de la mezcla se diluye con agua y luego la mezcla es extractada con etil éter (2 x 25 mL) . La capa de etil éter es descartada y la capa acuosa se acidifica lentamente con 1N HCl a pH 5, y luego extractada 3 veces con etil cetato. Las capas combinadas de etil acetato son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. Se purifica el sólido por prep HPLC para conseguir el producto sólido blanco deseado.

Ejemplo 15

2-[(4'- Metoxil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(feniltio)-ácido pentanoico

a. 3-[(4'-Metoxil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(feniltio)metil]-tetrahidrofuran: a una solución de metil 2-[(4'-metoxe [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (0.5 g 1.28 mmol) en bencina (5mL) y Et₃N (0.23 mL, 1.66 mmol) a temperatura ambiente se adiciona benzenetiol lentamente (0.33 mL, 3.2 mmol). La reacción de la mezcla es agitada por la noche. El resultado de la mezcla es iluido en agua, y luego la mezcla extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc es lavada con agua, solución salina, secada sobre Mg SO₄, y concentrada a aceite que es purificado por columna cromatográfica que es extraída con EtOAc/hexane (3:7) para conseguir el producto deseado como una mezcla de dos isómeros (radio:-4:1).

b. 2-[(4'- Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4- hidroxe-5- (feniltio)-ácido pentanoico: A una solución de 3-[(Metoxe [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(feniltio)metil]-tetrahidrofuran 12a (0.26 g, 0.55 mmol) en agua (5 mL) y THF (5 mL) se adiciona lentamente litium hidroxido monohidrato (230 mg. 5.5 mmol). La reacción de la mezcla es agitada por la noche. U luego concentrada hasta secada. El resultado de la mezcla se diluye con agua, y luego la mezcla es extractada dos veces con Et₂O. La capa de Et₂O es descartada y la capa acuosa es neutralizada cuidadosamente con 1N HCl a pH6, luego extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a u sólido que se recristaliza de EtOAc /hexane para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 16

2-[(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(feniltio)- ácido pentanoico

a. Metil 2-[[[1,1'- bifenil]-4-il]sulfonil]amino-4- pentenoate; a una solución de N-Boc-allilglicine metil ester 1a (4.0 g. 17.6 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se adiciona ácido trifluoroacético (10 mL) lentamente, y la mezcla resultante se

agita en la noche a temperatura ambiente. La reacción de la mezcla se concentra bajo presión reducida hasta secado luego se disuelve en dióxano (15 mL) y agua (15 mL). A la solución se le agrega trietil amine (9.8 mL, 70.4 mol), seguido por bifenil -4-sulfonil cloruro (5.9 g, 21.12 mmol) y la mezcla se agita durante la noche. La reacción de la mezcla se diluye en agua, extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc es lavada con 1 N HCl, h₂O, solución salina, secada y concentrada a aceite que se solidifica en reposo. El producto crudo es recrystalizado de EtOAc/hexane para conseguir el producto deseado.

b. Metil 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate: A una solución de metil 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil]amino-4-pentenoate 16a (2.0 g, 5.8 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), NaHCO₃ (0.58 g, 7 mmol) y agua (10 mL) a 0 C, se adiciona lentamente ácido m-cloroperbenzoico (3.3 g, 11.6 mmol 57 - 86 %). La reacción de la mezcla se agita durante la noche. El resultante de la mezcla se diluye con acuosa NaHCO₃, y la mezcla es extractada tres veces con CH₂Cl₂. Las capas combinadas CH₂Cl₂ son lavadas con NaHCO₃, solución salina, secadas sobre MgSO₄ y concentrada a aceite wue se purifica por columna cromatográfica diluyendo con EtOAc/hexane (4:6) para conseguir el producto deseado como una mezcla de dos isómeros (radio 2:3)

c. 3-[(1,1'-Bifenil)-4-il]sulfonil]amino-2-oxo-5-[(feniltio)metil]-tetrahidrofuran: a una solución de metil 2-[(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 16b (0.36 g, 1.47 mmol) en bencina (5 mL) y Et₃N (0.27 g, 1.91 mmol) a temperatura ambiente se adiciona lentamente benzenetiol (0.38 mL, 3.67 mmol). La reacción de la mezcla se agita por 3 horas. El resultado de la mezcla se diluye con agua, y luego la mezcla es extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con agua, solución salina, secada sobre MgSO₄ y concentrada a aceite wue se purifica por columna cromatográfica diluyendo con EtOAc/hexane (1:4 a 3:7) para conseguir el producto deseado como una mezcla de dos isómeros (radio: ~2:1).

d. 2-[(1,1'-Bifenil)-4-il]sulfonil]amino-4-hidroxe -5-(feniltio)-ácido pentanoico: A una solución de 3-[(1,1'-bifenil)-4-il]sulfonil]amino-2-oxo-5-[(feniltio)metil]-tetrahidrofuran 16c (0.18 g, 0.41 mmol) en agua (5mL) y THF (5 mL) se adicionalmente litium hidroxido monohidrato (172 mg, 4.1 mmol) . La reaccion de la mezcla se agita por 3 horas, luego se concentra hasta secado. El resultante de la mezcla se diluye con agua, y luego la mezcla es extractada dos veces con Et₂O. La capa Et₂O es descartada y la capa acuosa es neutralizada cuidadosamente con 1N HCl a pH 6, luego extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄ y concentrada a un sólido que se recrystaliza de EtOAc/hexane para dar el producto deseado.

Ejemplo 17

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(benziltio)-ácido petanoico

151
223

a. 3-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5- [(benziltio)metil]-tetrahidrofuran: A una solución de metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-il)sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (0,5 g, 1.28mmol) en bencina (3mL), NaHCO₃ (0,32 g, 3.84 mmol) y Et₃N (0.23 mL, 1.6 mmol) a temperatura ambiente es adicionado lentamente bencil mercaptan (0.62 mL, 4.99 mmol). Se calienta la reacción de la mezcla a 70 C por 3 horas, y agitada dos días a temperatura ambiente. El resultando de la mezcla es diluido con agua, y luego la mezcla es extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con agua, solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a aceite que se purifica por columna cromatográfica diluyendo con hexane/EtOAc (4:1) para conseguir el producto deseado.

b. 2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5- (benziltio)- ácido pentanoico: a una solución de 3-[(4'-metoxe[1,1'- bifenil }-4- il)sulfonil]amino-2-oxo-5- [(benciltio)metil]-tetrahidrofuran 17a (40 mg, 0.083 mmol) en agua (3 mL) y THF (3 mL) se adiciona lentamente litium hidroxide monohidarato (35 mg, 0.82 mmol). La reacción de la mezcla se agita durante la noche, luego se concentra hasta secado. El resultado de la mezcla es diluido con agua, y luego la mezcla es extractada dos veces con Et₂O. La capa Et₂O es descartada y la capa acuosa es neutralizada cuidadosamente con 1N HCl a pH 6, luego extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a un sólido que se recristaliza de EtOAc 'hexane (1:4) para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 18

2-[(4'- Metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-bidroxe-5-[(benzil)sulfonil]-ácido pentanoico

A una solución agitada de 2-[(4'- metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(benziltio)-ácido pentanoico 17b (0.57 g, 1.13 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se adiciona lentamente ácido peracetico (0.55 mL, 2.32 mmol). La reacción es agitada hasta que se muestra HPLC analítico que el material inicial desapareció. Después de agitar durante la noche, se le adiciona agua para diluir la reacción de la mezcla. La mezcla es extractada con etil acetato (3 x 25 mL). La capa combinada de etil acetato es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida a un sólido blanco. La purificación se realiza por prep. HPLC para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 19

2-[(4'-Metoxe [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(fenilamino)-ácido pentanoico

a. 3-[(4'-Metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5 [(fenilamino)metil]-tetrahidrofuran: Para una solución de metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (0.5 g, 1.28 mmol) en anilina (0.17 mL, 1.92 mmol) se adiciona magnesio perclorato (2 mg, 0.009 mmol) y la mezcla resultante es calentada por 4 horas a 80 C. La mezcla resultante es enfriada a

temperatura ambiente y luego la mezcla es diluida con agua, y extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con agua, solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a aceite que es purificado por columna cromatográfica diluyendo con hexane/EtOAc (7:3) para conseguir el producto deseado.

b. 2-[(4'-Metoxe [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe -5- (fenilamino)-ácido pentanoico: A una solución de 3- [(4'-Metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(fenilamino)metil]-tetrahidrofuran 19a (0.19 g 0.42 mmol) en agua (3mL) y THF (3 mL) se adiciona lentamente litium hidroxide monihidrato (180 mg, 4.2 mmol). La reacción de la mezcla es agitada por 4 horas, y luego concentrada hasta secado. El resultante de la mezcla se diluye con agua, y luego la mezcla es extractada dos veces con Et₂O. la capa Et₂O es descartada y la capa acuosa es neutralizada cuidadosamente con 1N HCl a pH6, luego extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada de EtOAc es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a un sólido que es recrystalizado desde EtOAc/hexane (3:7) para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 20

2-[(4'-Metoxil [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-ácido pentanoico

a. 3-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metil]-tetrahidrofuran: a una solución de metil 2-[(4'-metoxie[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (0.7 g, 1.79 mmol) en bencina (6mL) y Et₃N(0.33 mL, 2,3 mmol) a temperatura ambiente se adiciona lentamente 1H-1,2,4-mercaptotriazole (0.47 g, 4.48 mmol). Esta reacción de la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. Diluida en agua, la mezcla es extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con agua, solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a aceite que es purificado por columna cromatográfica diluyendo con hezane/EtOAc (1:1) para conseguir el producto deseado.

b. 2-[(4'- Metoxe[1,1'--bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-ácido pentanoico: a una solución de 3-[(4'-metoxy[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil]-tetrahidrofuran 20a (0.34 g, 0.68 mmol) en agua (5 mL) y THF (5 mL) se adiciona lentamente litium hidroxide monihidrato (290 mg, 4.2 mmol) . La reacción de la mezcla es agitada por 4 horas, luego concentrada hasta secado. Diluida con agua, la mezcla es extractada dos veces con Et₂O. La capa Et₂O es descartada y la capa acuosa es neutralizada cuidadosamente con 1N HCl a pH 6, luego extractada tres veces con EtOAc. La capa combinada EtOAc es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, y concentrada a un sólido que es recrystalizado desde EtOAc/hexane (1:4) para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 21

2-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(fenilamino)-ácido pentanoico.

153
211

El Ejemplo 21 está preparado de N-metilanilina y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 19.

Ejemplo 22

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-imidazolil)tio]- ácido pentanoico.

El Ejemplo 22 está preparado de 2-mercaptoimidazole y 1d utilizando el procedimiento para el compuesto 20.

Ejemplo 23

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[[2-(5-metilbenzimidazolil)]tio]- ácido pentanoico

El Ejemplo 23 está preparado de 2-mercapto-5-benzimidazole y 1d utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 20.

Ejemplo 24

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(4(3H)-quinazolinonil)tio]- ácido pentanoico

El Ejemplo 24 está preparado de 2-mercapto-4(3H)-quinazolinona y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 25

2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(6-etoxe-2-benzotiazolil)tio]- ácido pentanoico

El ejemplo 25 está preparado de 6-etoxe-2-mercaptobenzothiazole y 1d utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 20.

Ejemplo 26

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-benzotiazoliltio]-ácido pentanoico

El ejemplo 26 está preparado de 2-mercaptobenzothiazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 27

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-5[2-benzoxazoliltio] - ácido pentanoico

El ejemplo 27 está preparado de 2-mercaptobenzoxazile y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 28

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-benzimidazoliltio]-ácido pentanoico

El Ejemplo 28 está preparado de 2-mercaptobenzimidazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 29

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)thio]-ácido pentanoico

El ejemplo 29 está preparado de 2-mercapto-1-metilimidazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 30

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio] ácido pentanoico

El ejemplo 30 está preparado de 5-mercapto-1-metiltetrazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 31

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(5-metil-1,3,4-thiadiazol-2-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 31 está preparado de 5-metil-1,3,4-tiadiazole-2-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 32

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-il)tio]ácido pentanoico

El ejemplo 32 está preparado de 4-metil-4H-1,2,4- triazole-3-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 20.

Ejemplo 33

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(5-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 33 está preparado de 5-(metiltio)-1,3,4-tiadiazole-2-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito en el compuesto 20.

Ejemplo 34

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[2-tieniltio]-ácido pentanoico

El ejemplo 34 está preparado de 2-tiofenetiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 35

2-[(4'-Metoxe {1,1'-bifenil}-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]-ácido pentanoico.

El ejemplo 35 está preparado de 5-fenil-1,3,4-oxadiazole-2-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 36

2-[(4'-Metoxy[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-1-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 36 está preparado de 5-mercapto-1-(4metoxifenil)-1H-tetrazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 37

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfoni]amino-4-hidroxe-5-[(6-cloro-2-benzoxazolil)tio] ácido pentanoico

El ejemplo 37 está preparado de 6-cloro-2-benzoxazoletiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 38

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[[3-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-5-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 38 está preparado de 3-metilmercapto-5-mercapto-1,2,4-tiadiazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 39

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[[5-(4-piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 39 está preparado de 5-(4-piridinil)-1,3,4-oxadaizole-2-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 40

2-[(4'-Metoxil[1,1'-bifenil]-4il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(5-metoxibenzotiazole-2-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 40 está preparado de 2-mercapto-5-metoxibenzotiazole y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 41

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(5-metoxe-benzimidazol-2-il)tio]- ácido pentanoico

El ejemplo 41 está preparado de 5-metoxe-2-benzimidazoletiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 42

2-[(4'- Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe -5-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]ácido pentanoico

El ejemplo 42 está preparado de 5-fenil-1H-1,2,4-triazole-3-tiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 43

2-[(4'-Metoxe[[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-metil-3-furanil)tio]- ácido pentanoico

El Ejemplo 43 está preparado de 2-metil-3-furantiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 44

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(4-metoxifenil)tiol] ácido pentanoico

El ejemplo 44 está preparado de 4-metoxienzenetiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 45

2-[(4'-Metoxil[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[pirimidin-2-iltio]- ácido pentanoico

El ejemplo 45 está preparado de 2-mercaptopirimidine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 46

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[4,6-dimetilpirimidin-2-iltio]- ácido pentanoico

El ejemplo 46 está preparado de 4,6-dimetil-2-mercaptopirimidine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 47

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[piridin-2-iltio]- ácido pentanoico

El ejemplo 47 está preparado de 2-mercaptopiridine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

159
259

Ejemplo 48

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[purin-2-iltio] ácido pentanoico

El ejemplo 48 está preparado de 2-mercaptopurine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 49

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[4-metilcoumarin-7- iltio]- ácido pentanoico

El ejemplo 49 está preparado de 7-mercapto-4-metilcoumarin y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 50

2-[(4'- Metaxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-5[[(4-metoxifenil)metil]tio]- ácido pentanoico

El ejemplo 50 está preparado de 4-metoxe-x-toluenetiol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 51

2-[(4'-Metoxe[1,1-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[[(4-fluorofenil)metil]tio] ácido pentanoico

El ejemplo 51 está preparado de 4-fluorobenzilmercaptan y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 52

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[furfuriltio]- ácido pentanoico

El ejemplo 52 está preparado de furfural mercaptan y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 53

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(2-tienil)metiltio] - ácido pentanoico

El ejemplo 53 está preparado de 2-tienilmercaptan y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 54

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5- ácido fenoxipentanoico

El ejemplo 54 está preparado de fenol y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 55

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[piridin-3-iloxi] ácido pentanoico

El ejemplo 55 está preparado de 3-hidroxipiridine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 56

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[pirimidin-2-iloxe] ácido pentanoico

El ejemplo 56 está preparado de 2-hidroxipirimidine y 1d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 20.

Ejemplo 57

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-4-metil-5-[(1-N-metilimidazol-2-il-tio)-metil] ácido pentanoico

a. Metil 2-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-metilpent-4-enoate: El metil de comienzo 2-tert-butoxicarbonilamino-4-metilpent-4-enoate (6.0g, 24.7 mmol); Tetrahedron 1997, 33,88; Tetrahedron Lett 1994, 3669) es tomado en 100 mL de metileno cloruro tratado con 10 mL de ácido trifluoroacético, agitado por 3 horas, evaporado para secado y triturado dos veces con cloroformo. Luego se toma el residuo en 210 mL de metileno cloruro en la presencia de 21 mL de tretimamine, tratado con (4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil cloruro, agitado por tres días y concentrado. Luego el residuo se divide entre EtOAc y 1N HCl y la capa orgánica se lava con 1N HCl, lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada. El material resultante es luego purificado sobre silica flash con hexanes: EtOAc (7:3) para dar un sólido blanco.

b. Metil 2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-metil-4,5-epoxipentonoate: El olefin de comienzo 57a (2.6g, 6.69 mmol) se toma en cloruro de metileno y es tratado con ácido meta-cloroperoxibenzoico (4.7 g, 27 mmol). La solución resultante se agita por 18 horas, diluido con cloruro de metileno, lavado 2 veces con iluyente Na₂CO₃, secado sobre MgSO₄, filtrado y evaporado para dar un residuo sólido que se purifica con silica flash con hexanes: EtOAc (7:3) para un sólido blanco.

c. 3-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-metil-5-[(1N-Metilimidazol-2-il-tio)-metil tetrahidrofuran: El epóxido de comienzo 57 b se abre con N-metil-2-mercaptoimidazole según descrito para el compuesto 1e para conseguir un sólido blanco.

d. El ester de comienzo 57 c es hidrolizado como descrito para el compuesto 1f para conseguir el título de ácido como un sólido blanco.

Ejemplo 58

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-4-metil-5-[(tiazol-2-ul)-tiometil]ácido pentanoico

El epóxido de comienzo 57b se abre con 2-mercaptotiazol como descrito para el compuesto 1e y el producto resultante es hidrolizado como descrito para el compuesto 1f para el título de ácido como un sólido blanco.

Ejemplo 59

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-4-metil-5-[(1H-1,2,4-triazol-5-il)-tiometil]-ácido pentanoico

El epóxido de comienzo 57b se abre con 5-mercapto-1H-1,2,4-triazole como descrito para el compuesto 1e y el producto resultante es hidrolizado como descrito para el compuesto 1f para conseguir el título del ácido como un sólido blanco.

Ejemplo 60

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-4-metil-5-[(3-trifluorometilpiridin-2-il)tiometil]ácido pentanoico

El epóxido de comienzo 57 b se abre con 2-mercapto-3-trifluorometilpiridin como descrito para el compuesto 1e y el producto resultante es hidrolizado como descrito para el compuesto 1f para conseguir el título del ácido como un sólido blanco.

Ejemplo 61

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-[(3-trifluorometil)-2-piridil-tio]-ácido pentanoico

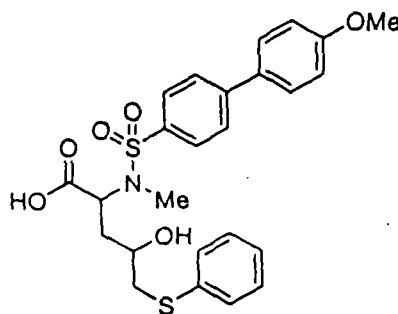
a. 3-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(3-trifluorometil)-2-piridil-tio]metil-tetrahidrofuran: Para una solución de metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il]amino-4,5-epoxipentanoate 1d (1,9 g, 5.1 mmol) en encina (25 mL) y trietilamine (0.99 mL, 7.1 mmol) a temperatura de ambiente se adiciona lentamente 2-mercapto-3-(trifluorometil)piridina (2.29 g, 12.8 mmol). Se agita la reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluye con agua y luego la mezcla es extraída con acetato etil (3 x 50 mL). La capa combinada de acetato etil es lavada con solución salina, secada a $MgSO_4$, filtrada y concentrada en aceite a presión reducida. La purificación se realiza por columna cromatográfica con 30% de acetato etil en hexanes a 40 % acetate etil en hexanes como el eluente para conseguir el producto deseado.

b. 2-[(4'-Metoxe [[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-4-hidroxe-5-(3-trifluorometil)-2-piridil-tio]-ácido pentanoico: Para una solución de 3-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[(3-trifluorometil)-2-piridil-tio]metil-tetrahidrofuran 61 a (1.67 g, 3.1 mmol). Se agita la reacción por 4 horas, luego se concentra para secado. La reacción de la mezcla se diluye con agua y luego la mezcla es extraída con éter etil (2 x 25 mL). La capa de éter etil se descarta y la capa acuosa se acidifica lentamente con 1N HCl a pH 5; y luego extraída 3 veces

con acetato etil. Las capas combinadas de acetato etil se lavan con agua y solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo presión reducida. El compuesto es purificado por HPLC para conseguir el producto deseado como sólido blanco.

Ejemplo 62

2-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-N-metil-amino-4-hidroxe-5-(feniltio)-ácido pentanoico



a. Metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)-N-metilamino-4-penteneoate: Para una solución agitada de metil 2-[(4'- metoxe[1,1'- bifenil]-4-il]amino-4-penteneoate 1c (3.6 g, 9.6 mmol) en DMF (75mL) se adiciona Na bis (TMS) amide (1.0 M, 12 mL) seguido por metil iodide (2.04 g, 14.4 mmol) y la mezcla es agitada durante la noche a temperatura ambiente. 1N HCl (25 mL) es luego adicionado y la mezcla es diluída con agua y es extraída con acetato etil (3 x 100 mL). La capa combinada de acetato etil se lava con solusción salina, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida a un producto crudo. El crudo es purificado por columna cromatográfica diluyendo con 30% acetato etil en hexanes para conseguir el producto deseado.

b. Methil N-metil-2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il]-amino-4,5 epoxipentanoate: a una solución de metil 2-[(4'- metoxe [1,1'-bifenil]-4-il]amino-4-penteneoate 62 a (1.64 g, 4.2 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) , NaHCO₃, (0.42 g, 5.1 mmol) y agua (15 mL) a 0 °C , se adiciona lentamente ácido m-cloroperbenzoico (57-86%) (1.5 g, ~9 mmol) . La reacción se agita por 18 horas/ Se diluye la mezcla con acuosa NaHCO₃ y esta mezcla es extraída con acetato etil (3 x 250 mL). La capa combinada de acetato etil es lavada con solución salina, secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada a aceite. La purificación de este compuesto es realizada por columna cromatográfica con 40 % acetato etil en hexanes como el eluente para conseguir el producto deseado.

c. N-Metil 3-[(4'- Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-5-[[2-benzotiazolil]tio]metil]-tetrahidrofuran: a una solución de metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-il]amino-4,5-epoxipentanoate 62 b (1.07 g, 2.65 mmol) en bencina (10 mL) y trietilamine (0.52 mL, 3.7 mmol) a temperatura ambiente se adiciona lentamente 2-meercaptotiazole (0.78 g, 6.6 mmol). La reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, El resultante de la mezcla se diluye con agua y la mezcla es luego extraída con acetato etil (3 x 25mL). La capa combinada de

acetato etil es lavada con solución salina, secada a $MgSO_4$, filtrada y concentrada a aceite bajo presión reducida. La purificación se realiza por columna cromatográfica con 30 % acetato etil en hexanes a 40 % acetato etil en hexanes como eluente para conseguir el producto deseado.

d. N-Metil 2-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]amino-4-hidroxe-5-[2-benzotiazolil]tio]-ácido pentanoico" a una solución de N-metil 3-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]amino-2-oxo-5-[(2-benzotiazolil)tio]metil]-tetrahidrofuran 62c (1.00 g, 2.05 mmol) en agua (5 mL) y THF (5 mL) es adicionado lentamente litium hidroxide (0.49 g, 20.5 mmol). La reacción es agitada por 4 horas , luego concentrada para secado. La reacción de la mezcla es diluída con agua y luego la mezcla es extraída con etil éter (2 x 25 mL) . La capa de etil éter es descartada y la capa acuosa es acidificada lentamente con 1N HCl a pH 5, y luego extractada 3 veces con acetato etil. Las capas combinadas de acetato etil son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas bajo presión reducida. Luego es sólido blanco es recristalizado con etil acetato/hexanes para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplos 63-67

La siguiente formula química conjuntamente con la Tabla 2 muestra la estructura de los compuestos hechos de acuerdo a la descripción en los Ejemplos 63 - 67 como se describe a continuación.

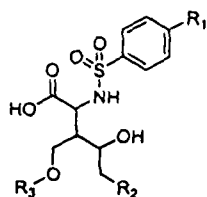


Table 2

Example	R ₁	R ₂	R ₃
63			
64			
65			-H
66			
67			-H

Ejemplo 63

2-[(4'-Metoxe [1,1'-bifenil]-4-il)sulfonyl]amino-3-fenilmetoxe-4-hidroxe -5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

a. N-[(1,1-Dimetiletoxe) carbonil]glicina-4-fenilmetoxe-2-butenil ester: N [(1,1-dimethiletoxe) carbonil]glicina (21.9 gramos, 0.125 mol), cis-4-benziloxe-2-buten-1-ol (25 mL, 0.15 mol), y 4-dimethylaminopiridine (1.5 gramos, 0.013 mol) son disueltos en cloruro de metileno y agitados a 0 C. Luego N. N-diciclohexilcarbodiimida (31 gramos, 0.15 mol) en 30 mL cloruro de metileno es adicionado y la reacción es agitada a 0C por cinco minutos. La reacción es luego agitada por unas horas adicionales a 25 C. Se adiciona más cloruro de metileno y la reacción es lavada consecutivamente con 1 N HCl, bicarbonato de sodio e luego con solución salina. El extracto orgánico es secado sobre sulfato de magnesio y el solvente evaporado al vacío para conseguir un aceite anaranjado que es absorbido en gel silica y aplicado a una columna seca de silica. La columna es extraída con hexane/EtOAc (9:1) luego con hexane/EtOAc (8:2). Las fracciones del producto son combinada en seco al vacío para conseguir el producto deseado.

b. 2-[(1,1-dimetiletoxe)carbonil]amino-3-fenilmetoxe-4-ácido pentenoico: Una solución de litium diisopropilamide (37.3 M) se prepara de N,N-diisopropilamine (5.2 mL, 37.2 mmol) en THF (30 mL, enfriado a - 20 C) y 3.7 mL (37.3 mmol) 10 M-n-Buli en hexane. La solución LDA en THF se adiciona a una solución agitada de N-[(1,1-dimetiletoxe)carbonil]glicina-4-fenilmetoxe-2-butenil ester 63a (14.9 mmol) y ZnCl₂ (17.9 mmol) en 100 mL THF a -78C. Se permite que la mezcla llegue a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla del crudo se divide entre 700 mL acetato etil y 700 mL 1N HCl. La capa orgánica es lavada con 150 mL diluido NaHCO₃ solución (3x's). Los lavados de bicarbonato son acidificados con conc. HCl a pH1 y extraídos con 700 mL acetato etil. La capa de acetato etil es secada sobre sulfato de magnesio y el solvente sacado al vacío para dar el compuesto nombrado.

c. Metil 2-[4-bromofenilsulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-pentenoate: El 2-[(1,1-dimetiletoxe)carbonil]amino-3-fenilmetoxe-4-ácido pentenoico 63b (1.8 g, 5.37 mmol) se disuelve en metanol (54 mL) y cloruro tionil (8.3 mL) se adiciona en forma de gotas a la mezcla. El resultante de la mezcla es agitado a temperatura ambiente hasta que la reacción está completa por tlc. La reacción cruda se seca y se re-evapora de metanol (3 veces). La reacción de la mezcla seca se toma en cloruro de metileno (30mL) y trietilamine (7 mL). 4- Bromofenilsulfonil cloruro (1.23 g, 4.83 mmol) se adiciona y la reacción es agitada durante la noche. Se saca el solvente al vacío y el aceite se pone en acetato etil, y luego lavado consecutivamente con 1N HCl, saturado en solución de bicarbonato de sodio, y finalmente con solución salina, luego secado sobre sulfato de magnesio y el solvente sacado al vacío. El material crudo es absorbido en gel silica y purificado sobre una columna de silica extraída con hexane seguida de hexane:etil acetato (8:2). Las fracciones del producto se combina y se secan para conseguir el producto deseado.

d. Metil 2-[(4'-metoxe[1,1'-bifenil]-4-sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-pentenoate: El metil 2-[(4'-bromofenilsulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-pentenoate 63c (320 mg, 0.683 mmol) se disuelve en bencina (4mL) y bicarbonato de sodio (148 mg), en agua (0.6 mL), se adiciona con tetrakis (trifenilfosfine) palladium. 4-ácido Metoxefenilboronico (157 mg, 1.03 mmol), en metanol (0.4 mL), se adiciona y se calienta la mezcla a reflujo durante la noche. Se adiciona éter a la reacción que es

lavado con agua (3 veces) y solución salina, la capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y el solvente degradado al vacío para conseguir el producto crudo como un sólido amarillo. El material crudo es absorbido en gel silica y purificado sobre una columna de silica extraída con hexane/acetato etil (9:1) seguida con hexane/etil acetato (1/1). Las fracciones del producto se combinan y se secan para conseguir el producto deseado.

e. Metil 2-[(4'- metoxe [1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4,5-epoxipentanoate: El metil 2-[(4'- metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-pentenoate 63d (1.23 g, 2,48 mmol) es disuelto en cloruro de metileno (9 mL) y bicarbonato de sodio (252 mg), en agua (4mL) luego se enfria la reacción a 0C. 3-Acido Cloroperoxibenzoico se adiciona lentamente y la reaccion es agitada por dos horas. El sustrato todavía está presente entonces se adiciona 3- ácido cloroperoxibenzoico (1 g) conjuntamente con 175 mg de bicarbonato de sodio y se agita la reacción durante la noche. Se diluye la mezcla con solución acuosa de bicarbonato de sodio y cloruro de metileno y se separan las capas. La capa acuosa es lavada con acetato etil (3 veces) y las capas orgánicas se combinan y se secan bajo presión reducida. El material resultante es redissuelto en acetato etil y lavado con solución diluida de bicarbonato de sodio y luego con solución salina, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado al vacío a un aceite marrón claro (2g). El material crudo es absorbido en gel silica y purificado sobre la columna de silica extraída con hexane: acetato etil (8:2) seguido con hexane: acetato etil (1:1), Las fracciones del producto son combinadas y secadas para conseguir el producto deseado.

f. 3-[4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-4-fenilmetoxe-5-[(2-tiazolil)tio]metil]-tetrahidrofuran: El metil 2-[(4'- metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4,5-epoxipentanoate 63e (285 mg, 0.558 mmol) es disuelto en bencina/trietilamina (2,5 mL, 0.101 mmol) y 2-mercaptotiazole (164 mg, 1.40 mmol) es adicionado. La mezcla resultante es luego agitada a temperatura ambiente por cuatro horas. La mezcla se diluye con acetato etil y agua y extraída con etil acetato (3 veces). La capa orgánica es diluida con etil acetato y agua , luego secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a un aceite claro. El material crudo es absorbido en silica y purificado sobre una columna de silica extraída con etil acetato/hexane (2/8) seguido con etil acetato/hexane (1/1). Las fracciones del producto se combinan y el solvente es sacado al vacío para conseguir el producto deseado como un aceite claro.

g. 2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-hidrox-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico: El 3-[(4'- Metoxe[1,1'- bifenil]-4-il)sulfonil]amino-2-oxo-4-fenilmetoxe-5-[(2-tiazolil)tio]metil]-tetrahidrofuran 63f, 154mg, 0.258 mmol) es disuelto en THF/agua (2 mL/2mL) y litium hidroxide (108 mg, 2.58 mmol) es adicionado y la reacción es agitada por dos horas a temperatura ambiente. La reacción es concentrada para sacar el solvente, diluida con agua y extractada (2 veces) con éter. La cpa acuosa es neutralizada con 1N HCl a pH6 y extractada con acetato etil (3 veces). La capa del combinado orgánico es lavada con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, y el solvente sacado al vacío. El material crudo es absorbido en gel silica y purificado sobre una columna corta de

silica extrayendo con hexane/etil acetato (1/1) seguido con etil acetato y etil acetato/metanol (8/2). Las fracciones del producto son combinadas y secadas para conseguir el producto deseado como un sólido blanco.

Ejemplo 64

2-[(4'-Tiometoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3-fenilmetoxe-4-hidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 64 está preparado de 4-(metiltio)ácido fenilboronico y 63d utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 63.

Ejemplo 65

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3,4-dihidroxe-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 65 está preparado del compuesto 63g por hidrogenolisis del correspondiente bencil éter.

Ejemplo 66

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3,4-dihidroxe-5-[(4-metil-4(h=H)-1,2,4-triazol-3-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 66 está preparado del compuesto 63e y 4-metil-4H-1,2,4-triazole-3-tiol utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 63.

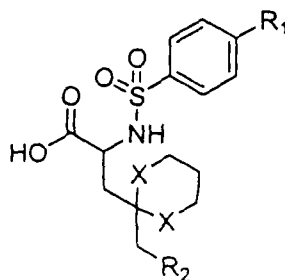
Ejemplo 67

2-[(4'-Metoxe[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3,4-dihidroxe-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-il)tio]-ácido pentanoico

El ejemplo 67 está preparado del compuesto 66 por hidrogenolisis del correspondiente bencil éter.

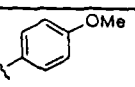
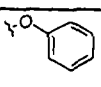
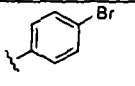
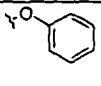
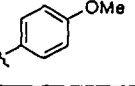
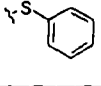
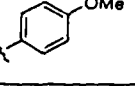
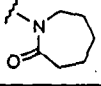
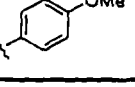
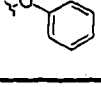
Ejemplos 68 - 72

La siguiente formula química conjuntamente con la Tabla 3 muestra la estructura de los componentes realizados de acuerdo a la descripción en Ejemplos 68-72 descritos a continuación:



165
269

Tabla 3

Example	R ₁	X	R ₂
68		-O-	
69		-O-	
70		-O-	
71		-O-	
72		-S-	

Ejemplo 68

2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonylamino-3-(2-fenoximetil[1,3]dioxan-2-il)-ácido propiónico

a. **Etil 2-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-bromopentanoato**: se toma el Etil 2-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-bromopentanoato inicial en CH₃CN:H₂O (4:1), tratado con N-bromosuccinamida (1.06g, 5.94 mmol) y cinco gotas de 48% de HBr y se agita durante 3 horas. Luego se parte la mezcla entre NaHCO₃ diluido y hexanos: EtOAc (1:1). Se lava la capa orgánica con una solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo sobre sílice brillante con hexanos: EtOAc (10:1 a 7:3) para generar un aceite amarillo pálido que se solidifica con el reposo.

b. **Etil 2-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-fenoxipentanoato**: se toma la bromocetona 68a. (3g, 8.9mmol) en 80 ml de THF: DMF (5:3) en presencia de fenol (1.0g, 10.7mmol) y 4.7g de Na₂CO₃. La solución resultante se calienta a 85°C durante 16h, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se enjuaga con agua y se diluye con Na₂CO₃, se seca sobre MgSO₄ se filtra y se evapora para generar un aceite bronceador que se purifica sobre sílice brillante con hexanos: EtOAc (3:1) para producir un aceite amarillo pálido.

c. **Etil 2-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propionato**: La cetona 68.b inicial (2.14 g, 6.3 mmol) se toma en 20ml de cloruro de metileno en presencia de 1,3-dihidroxipropano (2.95g, 13.4 mmol) y se trata con trifluoroacetato (2.4ml, 19.1mmol). La mezcla resultante se deja que se agitar durante 2 horas, diluida con EtOAc, lavada con 1 N NaOH, lavada con 5% de NH₄Cl, secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para generar un aceite amarillo pálido.

d. **Etil 2-[(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonylamino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propionato**: se toma la amina libre 68c (982 mg, 3.17 mmol) en 20ml en presencia de 2 ml de Net₃, tratado con cloruro de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonylo (1.07g, 3.81mmol), agitado durante 12 horas y partido entre EtOAc y 1N HCl. La capa orgánica se mezcla con una solución salina, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para dar un sólido amarillo que se purifica sobre sílice brillante con hexanos: EtOAc (3:2) para dar un sólido blanco.

166
268

e. Se hidroliza el éster inicial **68d** como se describió para el compuesto **1f** para dar el título ácido como un sólido blanco.

Ejemplo 69

Ácido 2-[(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propiónico

Se acopla la amina libre inicial **68c** al cloruro de (4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil y se lleva hacia el ácido titulado como se describió para los compuestos **68c-e**.

Ejemplo 70

Ácido 2-[(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]-amino-3-(2-tiofenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propiónico

Se acopla la bromocetona **68 a.** con tiofenol y se lleva al ácido titulado como se describe para los compuestos **68b-e**

Ejemplo 71

Ácido 2-[(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]-amino-3-[2-(oxo-azepan-1-ilmetil)-[1,3]dioxan-2-il]-propiónico

a. **2-tert-butoxicarbonilamino-4-oxo-5-fenoxipentanoato:** se disuelve la bromocetona **68 a.** (1.0g, 3.0mmol) en 1 ml de DMF, tratado con 1-aza-2-metoxi-1-ciclohepteno (0.518ml, 3.6 mmol) y se calienta hasta 60° C durante 16 horas. Se disuelve luego la mezcla en EtOAc, lavada tres veces con agua, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para producir un aceite ámbar. Se purifica este material sobre sílice brillante con hexanos: EtOAc (4:6) para dar la lactama deseada como un aceite amarillo.

b. se lleva la lactama **71.a** al ácido titulado como se describió para los compuestos **68c-e**.

Ejemplo 72

Ácido 2-[(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-sulfonil]-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propiónico

Se cetaliza la cetona inicial **68.c** con 1,3-propanetriol y llevado al ácido titulado como se describió para el compuesto **68c-d**.

IX. Ejemplos – Composición y Métodos de Uso

Los compuestos de la invención son útiles para preparar composiciones para el tratamiento de dolores asociados con la actividad no deseada de MP. Los siguientes ejemplos de composición y métodos no limitan la invención, pero proporcionan una orientación para que el artesano experimentado prepare y utilice los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. En cada caso pueden sustituirse otros compuestos dentro de la invención para el compuesto del ejemplo que se muestra más adelante, obteniendo resultados similares. El practicante experimentado apreciará que los ejemplos proporcionan una

orientación y pueden variarse con base en la condición que está siendo tratada y con base en el paciente.

En esta sección se utilizan las siguientes abreviaturas:

EDTA: ácido etilenodiaminetetracético

SDA: alcohol sintéticamente desnaturalizado

USP: Farmacopea de los Estados Unidos

Ejemplo A

La composición de una tableta para la administración oral, de acuerdo con la presente invención comprende:

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

Una mujer que pese 60 kg (132lbs) que sufra de artritis reumatoidea, es tratada mediante un método de esta invención. Específicamente, durante dos años, se le administra un régimen de tres tabletas por día oralmente a dicho sujeto.

Al final del periodo de tratamiento, se examina el paciente y se encuentra que se ha reducido la inflamación, y se ha mejorado la movilidad, sin un dolor acompañante.

Ejemplo B

Una cápsula para administración oral, de acuerdo con la presente invención, se fabrica de manera que comprenda:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (% peso/peso)</u>
El componente del Ejemplo 6	15%
Glicol de polietileno	85%

Un sujeto masculino que pese 90 kg (198lbs), que sufra de osteoartritis se trata mediante un método de esta invención. Específicamente, durante cinco años, se administra una cápsula que contenga 70 mg del compuesto del ejemplo 3 a dicho sujeto.

Al final del periodo de tratamiento, se examina el paciente mediante rayos x, artroscopia y/o MRI y se encuentra que no tiene un avance adicional de la erosión ni la fibrilación del cartílago articular.

Ejemplo C

Una composición de base salina para administración local, de acuerdo con la presente invención se elabora de manera que comprenda:

168
290

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (% peso/peso)</u>
El componente del Ejemplo 10	5%
Alcohol polivinílico o	15%
Salina	80%

Un paciente que tenga abrasión corneal profunda aplica una gota a cada ojo dos veces al día. Se agiliza la curación, sin secuelas visuales.

Ejemplo D

Una composición tópica para administración local, de acuerdo con la presente invención, se hace de manera que comprenda:

<u>Componente</u>	<u>Composición (% peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 19	0.20
Cloruro de Benzalconio	0.02
Timerosal	0.002
d-Sorbitol	5.00
Glicina	0.35
Aromáticas	0.075
<u>Agua purificada</u>	g.s.
Total	10.00

Un paciente que sufra de quemaduras químicas aplica la composición en cada cambio de vendaje (b.i.d). Se disminuyen sustancialmente las cicatrices.

Ejemplo E

Una composición de aerosol de inhalación, de acuerdo con la presente invención se elabora de manera que comprenda:

<u>Componente</u>	<u>Composición (% peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 42	5.0
Alcohol	33.0
Ácido ascórbico	0.1
Mentol	0.1
Sacarina de Sodio	0.2
Propulsor (F12, F14)	g.s.
Total	100.0

Una persona que sufra de asma aplica con spray 0.01 ml mediante un actuador de bomba en la boca mientras se inhala. Los síntomas del asma disminuyen .

Ejemplo F

Una composición oftálmica tópica, de acuerdo con la presente invención se elabora de manera que comprenda:

<u>Componente</u>	<u>Composición (% peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 54	0.10

Cloruro de Benzalconio	0.01
EDTA	0.05
Hidroxietilcelulosa (NATROSOL M)	0.50
Metabisulfito de sodio	0.10
Cloruro de Sodio (0.9%)	g.s.
Total	100.0

Un sujeto masculino que pese 90 kg (198), que sufra de ulceraciones corneales se trata mediante un método de esta invención. Específicamente, durante 2 meses, se le administra una solución salina que contenga 10 mg del compuesto del ejemplo 54 al ojo afectado de dicho sujeto dos veces al día.

Ejemplo G

Una composición para administración parenteral se hace de manera que comprenda:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad</u>
El componente del Ejemplo 22	100 mg/mL carrier
<u>Medio transportador</u>	
Sustancia amortiguadora (búfer) de citrato Sodio buffer con (porcentaje por peso del medio transportador):	
Lecitina	0.48%
Carboximetilcelulosa	0.53
Povidona	0.50
Parabena de Metilo	0.11
Parabena de Propilo	0.011

Se mezclan los ingredientes anteriores formando una suspensión. Se administra aproximadamente 2 ml de la suspensión mediante una inyección a un sujeto humano con un tumor premetastásico. El sitio de inyección se yuxtapone al tumor. Se repite esta dosificación dos veces al día durante aproximadamente 30 días. 30 días después, los síntomas de la enfermedad disminuyen, y se disminuye gradualmente la dosificación para mantener el paciente.

Ejemplo H

Una composición de enjuague bucal se prepara:

<u>Componente</u>	<u>(% peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 51	3.00
SDA 40 Alcohol	8.00
Sabor	0.08
Emulsificante	0.08
Fluoruro de Sodio	0.05
Glicerina	10.00
Endulzante	0.02

170
272

Ácido benzoico	0.05
Hidróxido de sodio	0.20
Color	0.04
Agua	Balance a 100%

Un paciente con enfermedad de la encía utiliza un ml de enjuague bucal tres veces al día para evitar una degeneración oral adicional.

Ejemplo I

Una composición de tableta se prepara así:

<u>Componente</u>	<u>(% peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 11	0.01
Sorbitol	17.50
Manitol	17.50
Almidón	13.60
Endulzante	1.20
Sabor	11.70
Color	0.10
Almíbar de maíz	Balance a 100%

Un paciente utiliza la pastilla para evitar la pérdida de un implante en el maxilar.

Ejemplo J

Composición de la goma de mascar

<u>Componente</u>	<u>(peso/volumen %)</u>
El componente del Ejemplo 9	0.03
Cristales de sorbitol	38.44
base de goma Paloja-T	20.00
Sorbitol (70% solución acuosa)	22.00
Manitol	10.00
Glicerina	7.56
Sabor	1.00

El paciente mastica la goma para evitar la pérdida de la dentadura.

Ejemplo K

<u>Componente</u>	<u>(peso/volumen)</u>
El componente del Ejemplo 37	4.0
Agua USP	50.656
Metilparabena	0.05
Propilparabena	0.01
Xanthan Goma	0.12
Goma Guar	0.09
Carbonato de Calcio	12.38

Antiespumante	1.27
Sacarosa	15.0
Sorbitol	11.0
Glicerina	5.0
Alcohol Bencílico	0.2
Ácido cítrico	0.15
Refrigerante	0.00888
Sabor	0.0645
Colorante	0.0014

Se prepara la composición mezclando primero 80 kg de glicerina y todo el alcohol bencílico y se calienta a 65°C, luego se agrega lentamente y mezclando metilparabena, propilparabena, agua, goma xantan y goma guar. Se mezclan estos ingredientes durante alrededor de 12 minutos con un mezclador Silverson. Luego se agrega lentamente en los siguientes ingredientes en este orden: lo que reste de glicerina, sorbitol, antiespumante C, carbonato de calcio, ácido cítrico y sacarosa. Se combinan por separado los sabores y los refrigerantes y luego se agregan los otros ingredientes. Se mezcla durante aproximadamente 40 minutos. El paciente toma la formulación para evitar el estallido de una colitis.

Ejemplo L

Una mujer obesa, que se determine que tenga propensión a la osteoartritis se le administra la cápsula descrita en el ejemplo B para evitar los síntomas de la osteoartritis. Específicamente, se le administra una cápsula diariamente al sujeto. Se examina el paciente mediante rayos x, artroscopia y/o MRI y se encuentra que no tiene un avance significativo de erosión o fibrilación del cartílago articular.

Ejemplo M

Un sujeto masculino que pese 90 kg (198lbs) que sufra una lesión deportiva en la rodilla, le es administrada la cápsula descrita en el ejemplo B para evitar los síntomas de la osteoartritis. Específicamente, se le administra una cápsula diariamente al sujeto.

Se examina el paciente mediante rayos x, artroscopia y/o MRI y se encuentra que no tiene un avance significativo de la erosión/fibrilación del cartílago articular.

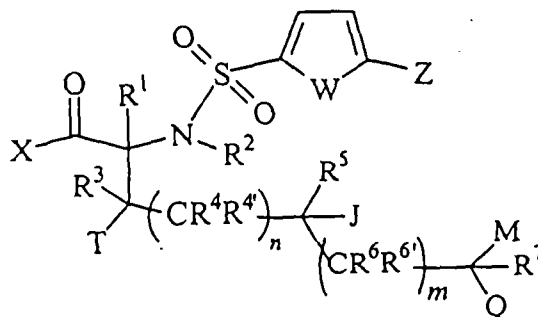
Todas las referencias descritas aquí se incorporan dentro de éste mediante referencias.

Aunque se han descrito temas particulares acerca de la invención, será obvio para aquellos que sean experimentados en el arte que pueden hacerse varios cambios y modificaciones del sujeto de invención sin alejarse del espíritu y del alcance de la invención. Éste tiene la intención de cubrir, en las reivindicaciones que se anexan, todas las modificaciones que estén dentro del alcance de esta invención.

172
274

REIVINDICACIONES

1. un compuesto con una estructura de acuerdo a la formula (I)



(I)

En donde

R¹ se selecciona de un hidrogeno, hidroxilo; alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, y halógeno;

R² se selecciona de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

R³ se selecciona de un hidrógeno, alquilo, alquilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y;

cada **R⁴** y **R^{4'}** se selecciona independientemente de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, y alcoxi; y n va de 0 a cerca de 4;

R⁵ es -(R¹¹R^{11'})_sR¹² en donde,

s va de 0 a cerca 4;

cada **R¹¹** y **R^{11'}** se selecciona independientemente de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo; y

R¹² se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, y OH, O-alquil, O-aril, SH, S-alquil y S-aril;

cada **R⁶** y **R^{6'}** es independiente seleccionado de hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, y alcoxi; y m es de 0 a cerca;

R⁷ es -(CR¹⁷ R^{17'})_vR¹⁸ en donde

v va de 0 a cerca 4;

R¹⁷ y **R^{17'}** son independientemente seleccionadas de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo; y

R¹⁸ son independientemente seleccionadas de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno;

X se selecciona entre -OH- y -NHQH; o en donde J es $-D-(CR^{14};CR^{14'})_tR^{15}$ en donde D es Q-, como se define a continuación, X puede ser opcionalmente un lazo covalente que une a J para formar un anillo de 5 a 9 miembros;

W se selecciona de -S-, -O-, $-N(R^{32})-$, $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$, $-N=(R^{32})-$, y

$N=N-$, en donde R^{32} y $R^{32'}$ cada una se seleccionan independientemente de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

Z se selecciona de

cicloalquilo y heterocicloalquilo;

$-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ en donde

a va de 0 a cerca de 4;

cuando a va de 0 a cerca de 4 entonces D' se selecciona de $-C=C-$, $CH=CH-$, -O-, y -S-, y cuando a va de 1 a cerca de 4, entonces D se selecciona de $-C=C-H=CH-$, $-N=N-$, -O-, -S- y $-SO_2-$;

cada R^{25} y $R^{25'}$ es independientemente seleccionado entre un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cycloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxí, y alcóxi; y

R^{26} se selecciona de un hidrogeno, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo heteroalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo; y, si D' es $-C=C-$ o $-CH=CH-$, entonces R^{26} puede seleccionarse también de $-CONR^{27}R^{27'}$ en donde (i) R^{27} y $R^{27'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (ii) R^{27} y $R^{27'}$, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomo de los cuales de 1 a 3 con heteroátomos;

$-NR^{28}R^{28'}$ en donde

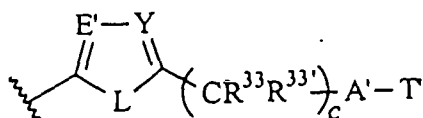
R^{28} y $R^{28'}$ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo y $-C(O)-Q'-(CR^{29}R^{29'})_bR^{30}$ en donde

b va de 0 a aproximadamente 4;

Q' se selecciona de un enlace covalente y $-NR^{31}-$; y

cada R^{29} y $R^{29'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido, y alcóxi; R^{30} y R^{31} (i) cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (ii) R^{30} y R^{31} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R^{28} y R^{31} , junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomos de los cuales de 2 a 3 son heteroátomos; o

R^{28} y $R^{28'}$, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 átomos de los cuales de 1 a 3 con heteroátomos; y



En donde,

E' y Y se seleccionan independientemente entre $-CH-$ y $-N-$;

L se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{35})-$, $-C(R^{35})=C(R^{35})-$, $-N=C(R^{35})-$, y $-N=N-$, en donde cada R^{35} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

c va de 0 a aproximadamente 4;

cada R^{33} y $R^{33'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido, y alcóxi;

A' se selecciona de un enlace covalente, $-O-$, $-SO_d-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{36}-$, $-NR^{36}-$ y $-NR^{36}C(O)-$; en donde d va de 0 a 2 y R^{36} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo; y

T' es $-(CR^{37}R^{37'})_e-R^{38}$ en donde e va de 0 a aproximadamente 4; cada R^{37} y $R^{37'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido, alcóxi y arilóxi; y R^{38} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{36} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 átomos de los cuales 1 a 3 son heteroátomos; o R^{35} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 átomos de los cuales 1 a 3 son heteroátomos;

J es $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ en donde

t va de 0 a cerca de 4;

D se selecciona de $-O-$, $-SO_u-$ en donde u va de 0 a 2; y $-NR^{16}-$ en donde R^{16} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o R^{16} puede unirse con R^{15} para formar una anillo con 5 a 8 miembros y 1 a 3 heteroátomos;

cada R^{14} y $R^{14'}$ se selecciona independientemente de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo; y

R^{15} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y; o R^{15} puede unirse R^{13} para formar un anillo de substitución opcionalmente con 5 a 9 anillos miembros de los cuales de 2 a 3 son heteroátomos;

M es $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ en donde

w va de 0 a cerca de 4;

E se selecciona de $-O-$; $-SO_x-$ es donde x va de 0 a 2; y $-NR^{21}-$ en donde R^{21} se selecciona de hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o R^{21} puede unirse con R^{20} para formar un anillo con 5 a 8 miembros y 1 a 3 heteroátomos;

cada R^{19} y $R^{19'}$ es independientemente seleccionado de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo; y

R^{20} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo;

Q es $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ en donde

y va de 0 a cerca de 4;

G' se selecciona de una unión covalente; $-O-$; $-SO_z-$ en donde z va de 0 a 2; y $-NR^{24}-$ en donde R^{24} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o R^{24} puede unirse con R^{22} y formar un anillo substituido opcionalmente con 5 a 8 anillos miembros del cual de 1 a 3 son heteroátomos;

cada R^{22} y $R^{22'}$ es independientemente seleccionado de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo;

R^{23} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y; o R^{23} puede unirse con R^{20} para formar un anillo de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos;

T es $-(CR^8R^8')_p-A-(CR^{8''}R^{8'''})_qR^9$ en donde

p va de 0 a cerca de 4;

q va de 0 a cerca de 4;

cada R^8 , $R^{8'}$, $R^{8''}$ y $R^{8'''}$ se selecciona independientemente de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, y haloalquilo;

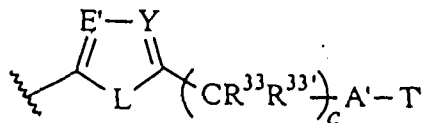
R^9 se selecciona de un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y halógeno; y

A se selecciona de una covalente; $-O-$; $-SO_r-$ en donde r es 0, 1 o 2; y $-NR^{10}-$ en donde R^{10} se selecciona de un hidrogeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o R^{10} puede unirse con R^{19} para formar un anillo con 5 a 8 miembros y 1 a 3 heteroátomos; siempre y cuando p es 0, A sea una unión covalente;

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

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde W se selecciona entre -S- y -CH=CH-.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en donde Z se selecciona de -D'-(CR²⁵R^{25'})_aR²⁶; NR²⁸R^{28'}; y

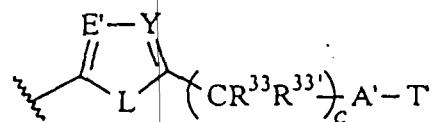


4. El compuesto de la reivindicación 3 en donde Z es -D'-(CR²⁵R^{25'})_aR²⁶ en donde D' se selecciona de -C≡C-, -C=C- y -N=N-; a es 0; y R²⁶ se selecciona entre arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3 en donde Z es -NR²⁸R^{28'} en donde R²⁸ es hidrógeno y R^{28'} es, C(O)-Q'-(CR²⁹R^{29'})_bR³⁰ en donde Q' es un enlace covalente y b es 0.

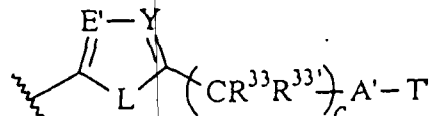
6. El compuesto de la Reivindicación 5 en donde R³⁰ se selecciona entre arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde Z es



en donde E' y Y son ambos -CH-, c es 0, L es -C(R³⁵)=C(R³⁵)- y R³⁵ y T' se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido de 5 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos en anillo.

8. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde Z es



en donde E' y Y son ambos -CH-, c es 0, y L es -HC=CH-.

9. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde A' se selecciona de un enlace covalente, -O- y -S-.

10. El compuesto de la Reivindicación 3 en donde T' es -(CR³⁷R^{37'})_e-R³⁸ en donde e es 0 y R³⁸ se selecciona entre alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

11. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde m y n son ambos 0.

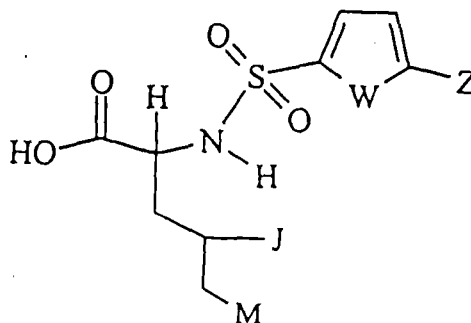
12. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde J es $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ y en donde t es 0; D se selecciona entre $-O-$, $-S-$, SO_2 , y $-NR^{16}-$ en donde R^{16} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; y R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo; o R^{16} se une con R^{15} para formar un anillo con 5 a 6 miembros de los cuales 1 o 2 son heteroátomos.

13. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde M es $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ en donde w es 0 o 1; cada R^{19} y $R^{19'}$ es un hidrógeno; E se selecciona de $-O-$, $-S-$, SO_2 , y NR^{21} en donde R^{21} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; y R^{20} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; o R^{21} se une con R^{20} para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en anillo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es $-G'-(CR^{22}R^{22'})_yR^{23}$ en donde y es 0; G' se selecciona entre un enlace covalente, $-O-$ y $-S-$; y R^{23} se selecciona de un hidrógeno y un alquilo más bajo, o R^{23} se une con R^{20} para formar un anillo que tiene 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos de anillo.

15. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde T es $-(CR^8R^8')_p-A-(CR^{8''}R^{8'''})_qR^9$ en donde p es 1; q es 0 o 1; cada R^8 , R^8' , $R^{8''}$, y $R^{8'''}$ es un hidrógeno; R^9 se selecciona entre un hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y A se selecciona un enlace covalente, $-O-$, $-S-$ y NR^{10} en donde R^{10} se selecciona entre un hidrógeno, un alquilo, un heteroalquilo, un arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; o R^{10} se une con R^9 para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 5 o 6 anillos miembros de los cuales 1 o 2 son heteroátomos.

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



en donde:

W se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{32})-$, $-C(R^{32})=C(R^{32'})-$, $-N=C(R^{32})-$ y $N=N$ en donde R^{32} y $R^{32'}$ cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno,

alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

J es $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ en donde

t va desde 0 hasta aproximadamente 4;

D se selecciona de $-O-$; $-SO_u-$ en donde u va de 0 a 2; y $-NR^{16}-$ en donde R^{16} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, o R^{16} puede unirse con R^{15} para formar un anillo con 8 miembros y 1 a 3 heteroátomos.

Cada R^{14} y $R^{14'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno y haloalquilo, y

R^{15} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y; o R^{15} puede unirse con R^{13} para formar un anillo con 5 a 9 miembros y contener desde 2 hasta 3 heteroátomos;

M es $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ en donde

w va de 0 hasta aproximadamente 4

E se selecciona desde un $-O-$; $-SO_x-$ en donde x va de 0 a 2; y $-NR^{21}-$ en donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo o R^{21} puede unirse con R^{20} para formar un anillo con 5 a 8 miembros y 1 a 3 heteroátomos.

Cada R^{19} y $R^{19'}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno y haloalquilo;

R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquinilo, heteroalquilo, aloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; y

Z se selecciona de

(1) cicloalquilo y heterocicloalquilo

(2) $-D'-(CR^{25}R^{25'})_aR^{26}$ en donde

a va de 0 a aproximadamente 4;

cuando a va desde 0 hasta aproximadamente 4, entonces se selecciona D' desde $-C\equiv C-$, $-CH\equiv CH-$, y $-S-$, y cuando a va desde 1 hasta aproximadamente 4, entonces se selecciona D de $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-S-$ y $-SO_2-$;

cada R^{25} ; y $R^{25'}$ son seleccionadas de manera independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido, y alcóxido; y

R^{26} se selecciona de hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo; y, si D' es $-C-C-$, o $-CH=CH-$, entonces R^{26} puede también ser seleccionado de $-CONR^{27}R^{27'}$ en donde R^{27} y $R^{27'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (II) R^{27} y $R^{27'}$, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidas, se unen para formar un anillo opcionalmente sustituido heterocíclico que contiene de 5 a 8 átomos en anillo de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;

(3) $-NR^{28}R^{28'}$ en donde

R^{28} como $R^{28'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo y $-C(O)-Q'-(CR^{29}R^{29'})_bR^{30}$ en donde

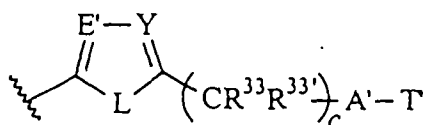
b va de 0 a aproximadamente 4;

Q' se selecciona de un enlace covalente y $-NR^{31}-$; y

cada R^{29} y $R^{29'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido y alcaxido; R^{30} y R^{31} (i) se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, o (ii) R^{30} y R^{31} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R^{30} y R^{31} , junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están atados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; ó

R^{28} y $R^{28'}$, junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazadas se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 anillos de átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; y

(4)



En donde

E' y Y se seleccionan independientemente de $-CH-$ y $-N-$;

L se selecciona de $-S-$, $-O-$, $-N(R^{35})-$, $-C(R^{35})=C(R^{35'})-$, $-N=C(R^{35})-$, y $-N=N-$, en donde R^{35} y $R^{35'}$ se selecciona cada una independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo;

c va de 0 a aproximadamente 4;

cada R^{33} y $R^{33'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno, haloalquilo, hidróxido y alcóxido;

A' se selecciona de un enlace covalente, $-O-$, $-SO_d-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^{36}$, $-NR^{36}-$, y $-NR^{36}C(O)-$; en donde d va de 0 a 2 y R^{36} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, haloalquilo; y

T' es $-(CR^{37}R^{37'})_eR^{38}$ en donde e va de 0 a aproximadamente 4; tanto R^{37} como $R^{37'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halógeno,

180
252

haloalquilo, hidróxido, alcoxido; y R^{38} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, heteroalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; o R^{36} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos; o R^{35} y R^{38} , junto con los átomos a los cuales están enlazados, se unen para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que contiene de 5 a 8 átomos de los cuales de 1 a 3 son heteroátomos;

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

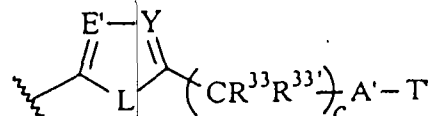
17. El compuesto de la reivindicación 16 en donde:

W se selecciona de -S- y -CH=CH-;

J es $-D-(CR^{14}R^{14'})_tR^{15}$ y donde t es 0; **D** se selecciona de -O-, -S-, $-SO_2$ - y $-NR^{16}$ donde R^{16} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y R^{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo; o R^{16} pueden unirse con R^{15} para formar un anillo sustituido opcionalmente con 5 a 6 miembros de los cuales 1 o 2 son heteroátomos;

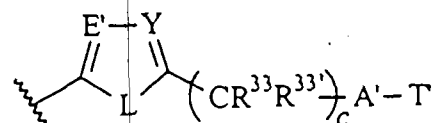
M es $-E-(CR^{19}R^{19'})_wR^{20}$ en donde w es 0 o 1; cada R^{19} y $R^{19'}$ es hidrógeno; **E** se selecciona de -O-, -S-, $-SO_2$ - y NR^{21} en donde R^{21} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y R^{20} se selecciona de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; o R^{21} puede unirse con R^{20} para formar un anillo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 anillos de heteroátomos.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde **Z** es



en donde **E'** y **Y** son ambos -CH-, c es 0, **L** es $-C(R^{35})=C(R^{35})-$ y R^{35} y **T'** se unen para formar un anillo sustituido opcionalmente de 5 miembros que contiene de 0 a 2 anillos de heteroátomos.

19. El compuesto de la reivindicación 17 en donde **Z** es



y donde **E'** y **Y** son ambos -CH-, c es 0, y **L** es -HC=CH-.

20. El compuesto de la reivindicación 17 en donde **A'** se selecciona de un enlace covalente, -O- y -S-.

21. El compuesto de la reivindicación 17 en donde T' es $-(CR^{37}R^{37'})_e-R^{38}$ en donde e es 0 y R^{38} se selecciona alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

22. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Ácido 2-((4'-Metoxi(1,1'-bifenil)-4-yl)sulfonil)amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico;

Ácido 2-[(4'-(Metiltio) [1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-(Fenoxi) [1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-(Metoxietoxi) [1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-ácido pentanoico

Ácido 2-[(4'-(Pirrolidinil)etoxi)[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(1,1':4',1''-Terpenil)-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(3',4'-(Metilenodioxi)[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(3'-(Etoxi)[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[[4[(4Metoxifenil)etnil]fenil]sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[[4[(4Metilfenil)etnil]fenil]sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[[4[(Fenilazo)fenil]sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Cloro[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Bromo[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Trifluorometilo[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(feniltio)-pentanoico

Ácido 2-[(1,1-bifenil)-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(feniltio)-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(benziltio)-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(benzil)sulfonil]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(penilamino)-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(fenilamina)sulfonil]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-(2imidazolil)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[[2-(5-metilbenzimidazolil)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4(3H)-quinazolinonil)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(6-etoxi-2-benzotiazolil)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[2-benzotiazoliltio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[2-benzoxazoliltio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[2-benzimidazoliltio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-y1) tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(1-metil-1H-tetrasol-5y1) tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-metil-1,3,4-tiadizol-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-(metiltio)-1,3,4-tiadizol-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[2-tieniltio]-pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(1-(4-metoxifenil)-1H-tetrazol-1-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(6-cloro-2-benzoxazolil)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[[3-(metiltio)-1,2,4-tiadiazol-5-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[[5-(4-piridinil)-1,3,4-oxadiazol-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-metoxibenzotiazoli-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-metoxibenzimidazol-2-y1)tio]- pentanoico
 Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-y1)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-metil-3-furanil) tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4-metoxifenil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[pirimidin-yltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[4,6-dimetilpirimidina-2-yltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[piridina-2-yltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[purin-2-yltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[4-metilcoumarin-7-yltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4-metoxifenil)metil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4-fluorofenil)metil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[furfuriltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tienil)metiltio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5- fenoxipentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[piridina-3-yloxi]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[pririmidina-2-yloxi]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-4-metil-5-[(1-N-metilimidazol-2-y1-tio)-metil]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3-fenilmetoxi-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Tiometoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3-fenilmetoxi-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3,4-dihidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-y1)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-y1)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-4-metil-5-[(3-trifluorometilpiridina-2-y1)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-4-hidroxi-5-[(3-trifluorometil)-2-piridil-tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]-N-metil-amino-4-hidroxi-5-(feniltio)- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3-fenilmetoxi-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Tiometoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3-fenilmetoxi-4-hidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-yl)sulfonil]amino-3,4-dihidroxi-5-[(2-tiazolil)tio]- pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]amino-3,4-dihidroxi-5-[(4-metil-4(H)-1,2,4-triazol-3-il)tio]-pentanoico

Ácido 2-[(4'-Metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propiónico

Ácido 2-[(4'-Bromo[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]dioxan-2-il)-propiónico

Ácido 2-[(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-amino-3-(2-tiofenoximetil-[1,3]-dioxan-2-il)-propiónico

Ácido 2-[(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-amino-3-[2-(oxo-azepan-1-ilmetil)-[1,3]-dioxan-2-il)-propiónico y

Ácido 2-[(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-amino-3-(2-fenoximetil-[1,3]-dioxan-2-il)-propiónico.

23. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 0.5 a 50% de un compuesto de la Reivindicación 1; y
- (b) un medio transportador farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 0.5 a 50% de un compuesto de la Reivindicación 2; y
- (b) un medio transportador farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 0.5 a 50% de un compuesto de la Reivindicación 11; y
- (b) un medio transportador farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 0.5 a 50% de un compuesto de la Reivindicación 16; y
- (b) un medio transportador farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) de 0.5 a 50% de un compuesto de la Reivindicación 22; y
- (b) un medio transportador farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad de metaloproteasa no deseada en un sujeto mamífero, el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

29. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad de metaloproteasa no deseada en un sujeto mamífero, el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 2.

30. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad de metaloproteasa no deseada en un humano u otro sujeto animal, el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 16.

31. Un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con actividad de metaloproteasa no deseada en un sujeto mamífero, el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la Reivindicación 22.

32. Un método para prevenir o tratar un trastorno modulado con metaloproteasas, en donde el trastorno se escoge entre el grupo que consiste en la artritis, cancer, trastornos cardiovasculares, trastornos de la piel, trastornos oculares, inflamación y enfermedad de las encías, mediante la administración al mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de la metaloproteasa de acuerdo con la Reivindicación 1.

33. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es la artritis, y se escoge del grupo que consiste en la osteoartritis y la artritis reumatoide.

34. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es la cáncer, y el tratamiento evita o detiene el crecimiento del tumor o la metástasis.

35. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es cardiovascular escogido del grupo consistente en cardiomiopatía dilatada, falla congestiva del corazón, arterosclerosis, ruptura de placa, daño de reperusión, isquemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, restenosis de angioplastia y aneurisma aórtico.

36. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es ocular, y se escoge del grupo consistente en la ulceración corneal, la falta de curación corneal, degeneración macular, retinopatía y pterigio.

37. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es de encías, y se escoge del grupo que consiste en la enfermedad periodontal y gingivitis.

38. El método para prevenir o tratar un trastorno de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde el trastorno es de piel, y se escoge del grupo que consiste en la

reparación y prevención de arrugas, daños de piel por U.V., epidermólisis bulosa, psoriasis, sclerodema, dermatitis atópica y cicatrices.

39. Un método para prevenir la pérdida de órganos prostéticos escogidos del frupo que comprende reemplazos de articulaciones y prótesis dentales mediante la administración a un animal que necesite tal tratamiento una cantidad segura y efectiva de inhibidor de metaloproteasa de Reivindicación 1.

40. El método para tratar condiciones inflamatorias de acuerdo con la Reivindicación 32, en donde dicha condición inflamatoria se escoge del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias de los intestinos, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis, diverticulitis, inflamación de acné, bronquitis, artritis y asma.

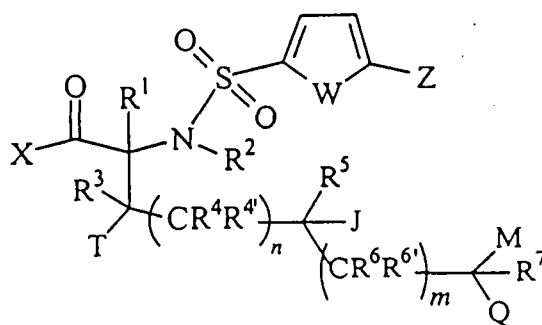
41. Un método de tratamiento de la esclerosis múltiple, que comprende la administración al mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa de acuerdo con la Reivindicación 1.

42. Un método para tratar enfermedad musculoesquelética o cachexia que comprende la administración a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad segura y efectiva de un inhibidor de metaloproteasa de acuerdo con la Reivindicación 1.

**INHIBIDORES DE METALOPROTESASA HETEROARIL SULFONOMIDA QUE
SON EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES
CARACTERIZADAS POR ACTIVIDAD EXCESIVA DE ESTAS ENZIMAS**

EXTRACTO

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



(I)

en donde J, M, Q, T, W, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, *m*, y *n* tienen los significados descritos en la especificación. Esta invención incluye además isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula de arriba, y sales farmacéuticamente aceptables, amidas biohidrolizables, ésteres, e imidas de los mismos. También se revelan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la metaloproteasa que emplean los compuestos o las composiciones farmacéuticas.