



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 731**

51 Int. Cl.:

**C07D 295/16** (2006.01) **C07D 217/06** (2006.01)  
**C07D 213/74** (2006.01) **C07D 211/16** (2006.01)  
**C07D 317/58** (2006.01) **C07D 213/36** (2006.01)  
**C07D 239/42** (2006.01) **C07D 251/46** (2006.01)  
**C07D 211/58** (2006.01) **C07D 265/30** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/5375** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768117 .6**

96 Fecha de presentación : **18.08.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1660471**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **Derivados de ácido hidroxámico como inhibidores de metaloproteínasa.**

30 Prioridad: **23.08.2003 GB 0319917**  
**10.12.2003 GB 0328632**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.10.2011**

73 Titular/es: **VERNALIS (R&D) Limited**  
**Granta Park**  
**Abington Cambridge CB1 6GB, GB**  
**Merck Serono S.A.**

72 Inventor/es: **Pain, Gilles;**  
**Davies, Stephen John y**  
**Bombrun, Agnes**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 731 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido hidroxámico como inhibidores de metaloproteinasa

5 La presente invención se refiere a derivados de ácido hidroxámico terapéuticamente activos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso de tales compuestos en medicina. En particular, los compuestos son inhibidores de metaloproteinasas de matriz.

### Antecedentes de la invención

10 Las metaloproteinasas de matriz (MMP, por sus siglas en inglés) son una familia de endopeptidasas que contienen cinc que pueden escindir biomoléculas grandes tales como colágenos, proteoglicanos y gelatinas. El desequilibrio entre MMP activas e inhibidores endógenos, conduce a ruptura excesiva de tejidos. Los tres principales grupos de MMP son colagenasas, gelatinasas y estromelisininas. Las colagenasas incluyen colagenasa de fibroblasto (MMP-1), colagenasa de neutrófilo (MMP-8) y colagenasa 3 (MMP-13). Las gelatinasas incluyen gelatinasa de 72 kDa (gelatinasa A; MMP-2) y gelatinasa de 92 kDa (gelatinasa B; MMP-9). Las estromelisininas incluyen estromelisinina 1 (MMP-3), estromelisinina 2 (MMP-10) y matrilisinina (MMP-7). Sin embargo hay MMP que no se ajustan completamente a los grupos anteriores, por ejemplo metaloelastasa (MMP-12), MMP de tipo membrana (MT-MMP o MMP-14) y estromelisinina 3 (MMP-11).

15 La sobreexpresión y activación de las MMP se han asociado con un amplio intervalo de enfermedades tales como cáncer; artritis reumatoide; artrosis; trastornos inflamatorios crónicos, tales como asma, bronquitis y enfisema; trastornos cardiovasculares, tales como aterosclerosis; ulceración de la córnea; enfermedades dentales tales como gingivitis y enfermedad periodontal; trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple y reestenosis. Por ejemplo, se requiere MMP-12 para el desarrollo de enfisema inducido por el humo del tabaco en ratones, Science, 277, 2.002 (1.997). La inhibición de las MMP es por lo tanto una estrategia para el tratamiento de tales condiciones patológicas. Sin embargo, hay pruebas de que la inhibición no selectiva de la actividad de la metaloproteinasa de matriz puede afectar al proceso fisiológico normal que conduce a los efectos secundarios limitantes de la dosis. Se cree que la inhibición selectiva de MMP-12 y/o MMP-9 es una estrategia particularmente pertinente para la intervención en afecciones inflamatorias.

20 Algunas MMP pueden hidrolizar el precursor unido a la membrana del factor  $\alpha$  de necrosis tumoral de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ ). Esta escisión produce TNF- $\alpha$  soluble maduro y algunos inhibidores de las MMP pueden bloquear la producción de TNF- $\alpha$  tanto in vitro como in vivo. Esta acción farmacológica contribuye probablemente a la acción anti-inflamatoria de esta clase de compuestos.

30 Para una revisión reciente de inhibición de MMP como se refleja en la bibliografía de patentes, véase Doherty et. al. Therapeutic Developments in Matrix Metalloproteinase Inhibition; Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2.002, 12, 665-707.

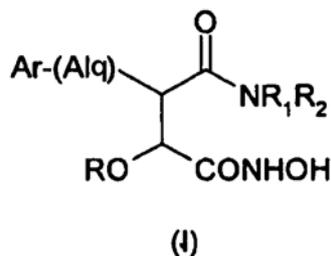
35 Muchos de los inhibidores de MMP de la técnica anterior presentan un grupo de unión de metal de ácido hidroxámico (-CONHOH). Ejemplos incluyen la patente de EE.UU. N° 5.703.092, la patente europea N° 0684240 y la solicitud de patente internacional N° 03/070711. ninguna de estas últimas tres publicaciones describe inhibidores selectivos de MMP-12 referentes a las colagenasas y estromelisininas.

### Breve descripción de la invención

40 La presente invención proporciona una clase de compuestos que en general son inhibidores selectivos de MMP-12 referentes a las colagenasas y estromelisininas. Además, los compuestos de la invención pueden presentar actividad selectiva hacia MMP-9. Los compuestos de la invención son indicados por lo tanto para el tratamiento de enfermedades mediadas principalmente por MMP-12 y/o MMP-9, especialmente afecciones inflamatorias tales como esclerosis múltiple y fibrosis.

### Descripción detallada de la invención

45 Según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un enantiómero o diastereómero del mismo o una sal, hidrato o solvato del mismo:



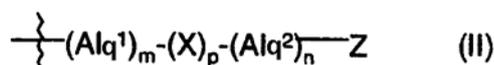
en la que:

Ar representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

5 Alq representa un radical alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> divalente o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un primer anillo heterocicloalquílico que está opcionalmente condensado con un segundo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o anillo heterocicloalquílico, estando opcionalmente sustituido dicho primer y segundo anillo por al menos un grupo de fórmula (II):



10 en la que

m, p y n son independientemente 0 ó 1;

Z representa, hidrógeno o un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 átomos de anillo que está opcionalmente condensado con otro anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 átomos de anillo;

15 Alq<sup>1</sup> y Alq<sup>2</sup> representan independientemente radicales alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> divalentes opcionalmente sustituidos;

X representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -C(=O)-, -NH-, -NR<sub>3</sub>-,

-S(O<sub>2</sub>)NH-, -S(O<sub>2</sub>)NR<sub>3</sub>-, -NHS(O<sub>2</sub>)- o -NR<sub>3</sub>S(O<sub>2</sub>)-, donde R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

20 Como se usa en la presente memoria la terminología "alquilo (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" donde a y b son números enteros se refieren a un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono, incluyendo por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo y n-hexilo, dependiendo de los valores de a y b.

Como se usa en la presente memoria la terminología "radical alquilenos (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) divalente" donde a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias no saturadas.

25 Como se usa en la presente memoria la terminología "alquenileno (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>)" donde a y b son números enteros se refiere a un resto alquenileno de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono con al menos un doble enlace de estereoquímica o E o Z donde se pueda aplicar. La terminología incluyen, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo, dependiendo de los valores de a y b.

30 Como se usa en la presente memoria la terminología "radical alquenileno (C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) divalente" se refiere a una cadena hidrocarbonada que tiene de a a b átomos de carbono, al menos un doble enlace y dos valencias no saturadas.

Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillo de 3 a 14 átomos de anillo que son todos carbono e incluye "arilo", "cicloalquilo" y "cicloalquenileno" como se define a continuación.

35 Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "cicloalquilo" se refiere a un resto alicíclico saturado que tiene de 3-8 átomos de carbono que consiste en un solo anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, norbornil). El cicloalquilo preferido incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "cicloalquenilo" se refiere a un resto alicíclico insaturado que tiene de 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. En el caso de anillos de cicloalquenilo de 5-8 átomos de carbono, el anillo puede contener más de un doble enlace.

- 5 Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o anillos condensados múltiples y dos grupos aromáticos carbocíclicos monocíclicos unidos mediante enlaces covalentes. Ejemplos de arilo incluyen fenilo, bifenilo y similares.

- 10 Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillo cuyos miembros del anillo incluyen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, y N y la terminología incluye "heteroarilo" y "heterocicloalquilo" como se define a continuación.

- 15 Como se usa en la presente memoria, la terminología no calificada "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, en que hasta 3 átomos de carbono del anillo son reemplazados por heteroátomos seleccionados de O, S y N. el heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina y similares.

- 20 Como se usa en la presente memoria la terminología no calificada "heteroarilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico condensado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N y a grupos que consisten en dos anillos aromáticos monocíclicos unidos mediante enlaces covalentes que contienen uno o más de tales heteroátomos y a grupos que consisten en un grupo aromático carbocíclico monocíclico unido a anillo aromático monocíclico que contiene uno o más heteroátomos. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2,-c]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolilo, naftiridinilo, pirido[3,4-c]piridilo, pirido[3,2-c]piridilo, pirido[3,4,3-c]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo, opcionalmente sustituido.

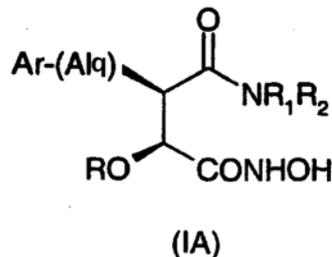
- 30 A menos que se especifique de otro modo en el contexto en que tiene lugar, la terminología "sustituido" cuando se aplica a cualquier resto en la presente memoria significa sustituido, por ejemplo, con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo (incluyendo flúor y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, fenilo, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NHSO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> en las que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo.

- 40 Como se usa en la presente memoria la terminología "sal" incluye adición de base, adición de ácido y sales cuaternarias. Compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, con bases tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo, hidróxidos de sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalino-térreos por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas por ejemplo, N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroximetil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etilpiperidina, dibenzilamina y similares. Estos compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, por ejemplo, con ácidos hidrohálcos tales como ácidos clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos por ejemplo, con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, benzenosulfónico, glutámico, láctico y mandélico y similares.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2.002).

- 50 La terminología 'solvato' se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. La terminología 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

- 55 Los compuestos a los que se refiere la invención que pueden existir en una o más formas estereoisómeras, debido a la presencia de átomos asimétricos o restricciones rotacionales, pueden existir como una serie de estereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral o como atropisómeros con estereoquímica R o S en cada eje quiral. La invención incluye todos esos enantiómeros y diastereómeros y mezclas de los mismos. En particular la invención incluye compuestos que tienen la configuración estereoquímica (IA):



5 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se define de ahora en adelante y compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

#### El grupo Ar

10 Ar puede ser, por ejemplo, un anillo arílico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros monocíclico, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo en la posición 4 en el caso de un anillo de 6 miembros o en la posición 2 y/o 3 en el caso de un anillo de 5 miembros, por al menos un sustituyente seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> en las que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilo o un anillo arílico o heteroarílico de 5 ó 6 miembros.

15 Ar puede ser, por ejemplo fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo o 2- o 3-furanilo, opcionalmente sustituido como se especificó anteriormente con relación a la fórmula (I). Preferiblemente, el sustituyente puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, mercapto, flúor, cloro o bromo. En el momento presente prefiere que Ar sea 4-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)fenilo y siendo el más preferido etoxifenilo.

#### El grupo R

20 En una realización de la invención R es hidrógeno.

En otra realización de la invención R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo etilo, n-propilo, isopropilo, n-, sec o terc-butilo. En una realización preferida, R es metilo.

En otra realización más R es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), por ejemplo ciclopropilo o ciclopentilo.

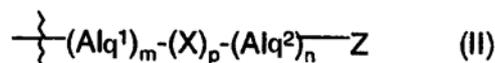
#### El radical Alq

25 Alq puede ser, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- o -CH=CHCH=CH-. En el momento presente prefiere que Alq sea -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

#### El grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

30 Este grupo es un primer anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 átomos que está opcionalmente condensado a un segundo anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 5 a 7 átomos. (Dicho primer y/o segundo anillo puede estar opcionalmente sustituido por un grupo de fórmula (II), discutido a continuación). Uno de los heteroátomos del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es por supuesto el nitrógeno mostrado, y puede ser el único heteroátomo en el sistema de anillo o pueden ser otros átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> puede ser no sustituido o sustituido por al menos un grupo (II):



35 Se observará que puesto que un sustituyente opcional en o Alq<sup>1</sup> o Alq<sup>2</sup> puede ser oxo, un grupo carbonilo puede estar situado adyacente al elemento X, formado por ejemplo combinaciones tales como uniones amida, amida invertida y carboxi.

En una realización de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un

grupo morfolilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (II).

En otra realización de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo tiomorfolilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (II).

5 En otra realización de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (II).

En otra realización de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (II).

En otra realización de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperazinilo, opcionalmente sustituido por al menos un grupo de fórmula (II).

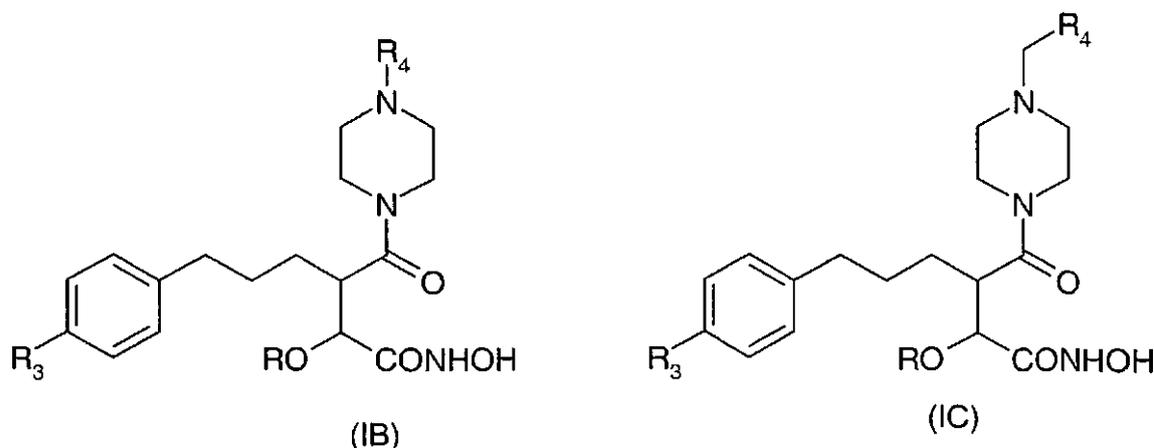
10 En una realización particular de la invención, el grupo (II) es tal que p es 0, Z es hidrógeno y al menos uno de n y m es 1. En esta subclase el grupo (II) es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, que puede estar unido a un carbono del anillo o a un nitrógeno del anillo del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>. Por ejemplo, cuando -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es piperidinilo o piperazinilo, el C-4 en el primero) y el N-4 (en el último) puede ser sustituido por metilo, etilo o n- o iso-propilo.

15 En una segunda realización particular de la invención, el grupo (II) es tal que m, n y p son todos 0 y Z es un anillo carbocíclico o heterocíclico unido directamente a un carbono del anillo o nitrógeno del anillo del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>. Ejemplos de tales anillos Z unidos directamente incluyen ciclopentilo y ciclohexilo y (preferiblemente) anillos arílicos o heteroarílicos tales como fenilo, piridilo, tienilo, furanilo y pirimidinilo. Estos anillos unidos directamente pueden ser sustituidos por sustituyentes opcionales, por ejemplo metoxi, etoxi, n- o iso-propoxi, trifluorometoxi, metilendioxi, etilendioxi, metilo, etilo, n- o isopropilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, metilsulfonilo, fenilsulfonilo o mono- o di-  
20 alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

En una tercera realización particular de la invención, el grupo (II) es tal que p es 0, al menos uno de m y n es 1, y Z es un anillo carbocíclico o heterocíclico unido a un carbono del anillo o nitrógeno del anillo del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> vía un ligador de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> entre Z y el anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>. En este caso, el anillo Z puede ser cualquiera de estos anillos Z opcionalmente sustituidos discutidos y preferidos anteriormente en el caso de la segunda subclase de grupos (II), pero aquí Z está unido al anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> vía un radical ligador de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como un radical -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.  
25

En una cuarta realización particular de la invención, el grupo (II) es tal que p es 1, de manera que el grupo (II) contiene el heteroátomo X. Claramente, cuando m es 0, X está unido directamente al anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; cuando m y n son ambos 1 X interrumpe un ligador de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, entre Z y el anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; y cuando uno de m y n es 1 y el otro 0, el grupo (II) representa una variedad de sustituyentes que contienen O, S- o N unidos directamente al anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; o unidos mediante un ligador de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.  
30

Una realización particular de la invención comprende compuestos de fórmula (IB) o (IC) y sales, hidratos y solvatos de los mismos, especialmente compuestos que tienen la estereoconfiguración mostrada en la fórmula (IA anterior):



35 en las que R es hidrógeno o metilo, R<sub>3</sub> es trifluorometilo, trifluorometoxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo o halo; R<sub>4</sub> es (i) -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o -COR<sub>5</sub> en las que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo o heteroarilo monocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi o (ii) fenilo o heteroarilo monocíclico con 5 ó 6 átomos de anillo; opcionalmente sustituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi). Ejemplos de anillos heteroarilo que forman parte de R<sub>4</sub>  
40 en esta realización incluyen piridilo, pirimidinilo, triazinilo, tienilo y furanilo.

Realizaciones específicas de la invención son compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico.
- 5 hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2RS-metil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- 10 hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2,6-RS-dimetil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(tiomorfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- 15 hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 20 hidroxiamida de ácido 3R-[4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carbonil]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 25 hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-bencil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-isobutil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-fenil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-benzil-3RS-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 30 hidroxiamida de ácido 3R-(3S,4-dibencil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-benzil-3RS-fenil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-3R-(4-trifluorometoxi-benzil)-butiramida.
- 3R-benzil-2S,N-dihidroxi-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida.
- 3R-(4-Benciloxi-benzil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.
- 35 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-benzil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.
- 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3R-(4-benciloxi-benzil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-butiramida.
- hidroxiamida de ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.

- hidroxiamida de ácido 3R-(4-benzil-piperidin-1-carbonil)-6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 5 hidroxiamida de ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico
- hidroxiamida de ácido 3R-(2S-benzil-4-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(toluen-4-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 10 hidroxiamida de ácido 3R-[4-(5-bromo-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-[4-(5-bencenosulfonil-tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-[4-(4-butoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 15 hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-[4-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- 20 hidroxiamida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 25 hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- hidroxiamida de ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.
- 30 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.
- Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.
- Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.
- 35 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.
- Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.
- hidroxiamida de ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-metoxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 40 Como se mencionó anteriormente, los presentes compuestos son útiles en medicina humana o veterinaria puesto que son activos como inhibidores de las MMP, en particular como inhibidores selectivos de MMP-12 (y/o MMP-9) referente a MMP-1 y otras colagenasas y estromelisin. De acuerdo con esto en otro aspecto, esta invención se refiere a el uso de un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente en la preparación de un agente para el

tratamiento de enfermedades y afecciones responsables de la inhibición de MMP-12 y/o MMP-9, seleccionadas de enfermedad fibrótica, por ejemplo, fibrosis después de radioterapia, cicatrización carótida, fibrosis hepática y fibrosis cística; esclerosis múltiple inflamatoria; enfisema; bronquitis y asma.

5 En un aspecto más de la invención se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un compuesto de fórmula (I) definida anteriormente junto con un excipiente o portador farmacéuticamente o veterinariamente.

10 Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la importancia de la enfermedad particular que recibe tratamiento. Los niveles de dosis óptimos y la frecuencia de administración se determinarán por estudio clínico.

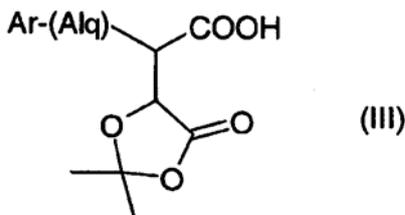
15 Los compuestos a que se refiere la invención se puede con sus propiedades farmacocinéticas. Las composiciones administrables por vía oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, tabletas, preparaciones líquidas o en gel, tales como disoluciones o suspensiones orales, tópicas o parenterales estériles. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden ser en forma de presentación de una sola dosis y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricante de comprimidos, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos 20 pueden estar recubiertos según los métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden ser en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones jarabes o elixires o pueden estar presentes como producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, grasas comestibles hidrogenadas de 25 gelatina, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico y si se desea saborizantes o agentes colorantes convencionales.

30 Para aplicación tópica en la piel, se puede fabricar el fármaco en crema, loción o pomada. Las formulaciones de crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en los libros de texto clásicos de productos farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica.

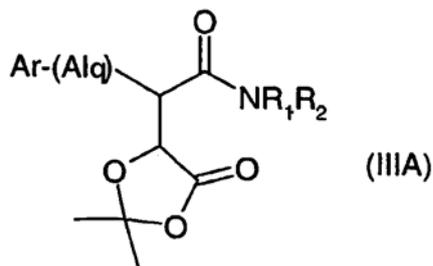
35 Para aplicación tópica en el ojo, el fármaco se puede fabricar en una disolución o suspensión en un vehículo acuoso o no acuoso estéril adecuado. También pueden estar incluidos aditivos, por ejemplo tampones tales como metabisulfito de sodio o edeato disódico; conservantes incluyendo agentes bactericidas y fungicidas tales como acetato o nitrato mercuríco de fenilo, cloruro de benzalkonio o clorhexidina y agentes espesantes tales como hipromelosa.

40 El ingrediente activo también se puede administrar de manera parenteral en un medio estéril. Dependiendo del vehículo y la concentración usada, el fármaco o se puede suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo conservantes y agentes tampón.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) por métodos de la bibliografía clásicos, como se ilustra en los Ejemplos en la presente memoria. En general, se pueden preparar compuestos en los que R es hidrógeno por acoplamiento de un ácido dicarboxílico protegido con dioxolano de fórmula (III) con la amina cíclica deseada  $HNR_1R_2$ :



45 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ : Ar y Alq son como de define con relación a la fórmula (I), para formar el compuesto intermedio (IIIA)



después hacer reaccionar el compuesto intermedio (IIIA) con hidroxilamina.

Se conocen métodos de acoplamiento de aminas con ácidos carboxílicos para formar amidas, por ejemplo de la técnica de la síntesis de péptidos.

5 Así, la invención también incluye:

(vi) un compuesto de fórmula (IIIB) en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar y Alq son como se define con relación a la fórmula (I)

(vii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) definida anterior, que comprende la desprotección y/o transformación de un compuesto de fórmula (IIIA) como se definió anteriormente,) en la que  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar y Alq son como se define con relación a la fórmula (I)

10 (viii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIIA) que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una amina cíclica  $HNR_1R_2$ , en la que  $R_1$ ,  $R_2$ : Ar y Alq son como se definió con relación a la fórmula (I),

Los siguientes Ejemplos preparativos describen la preparación de compuestos útiles de acuerdo con la invención.

Se han usado las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

15 AcOEt - Acetato de etilo

CH<sub>3</sub>CN - Acetonitrilo

DMF - N,N-Dimetilformamida

HOBT - 1-Hidroxibenzotriazol

HOAT- 1-Hidroxiazobenzotriazol

20 MgSO<sub>4</sub> – Sulfato de magnesio

Pfp - Pentafluorofenol

WSCDI – hidrocloreuro de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

HCl – Ácido clorhídrico

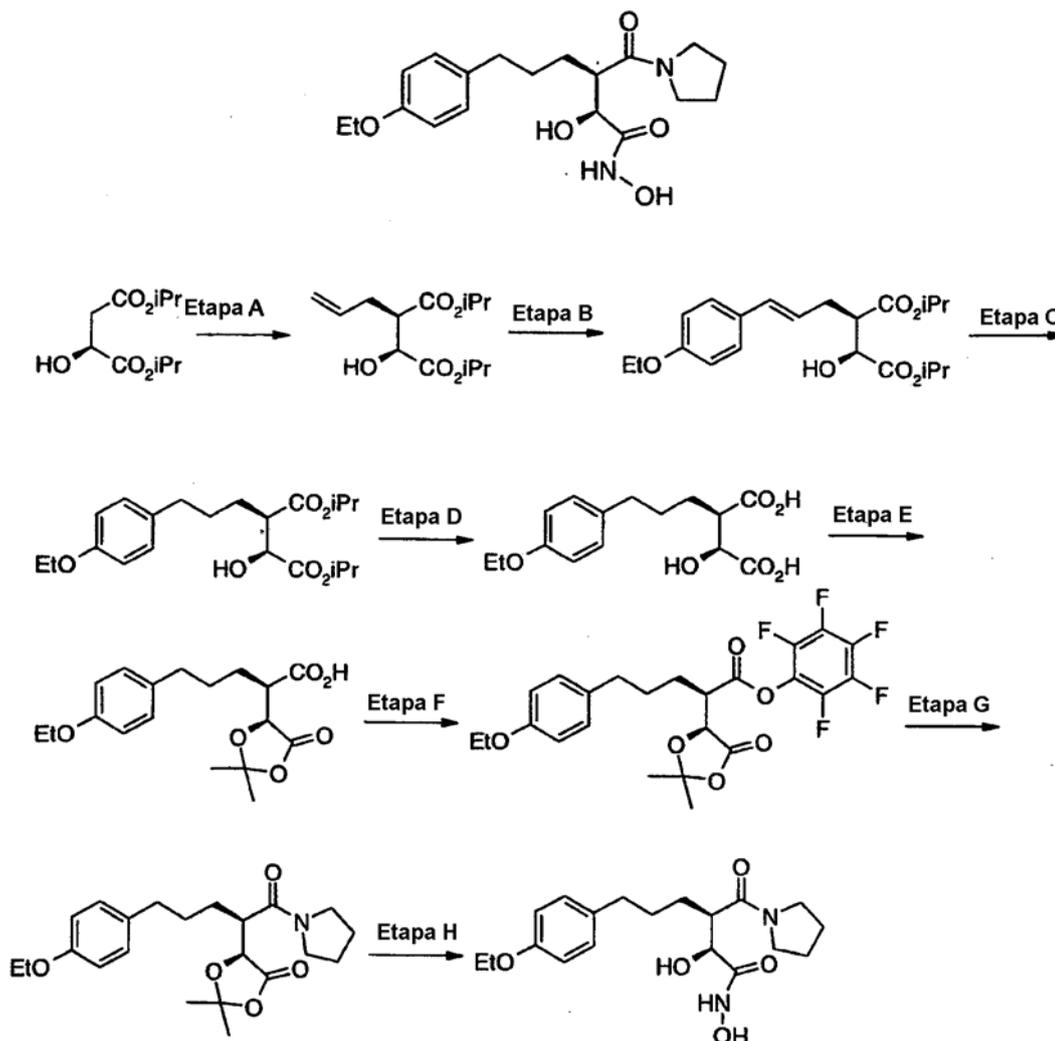
P(O-Tol)<sub>3</sub> - Tri-O-tolilfosfina

25 THF - Tetrahidrofurano

TFA – Ácido trifluoroacético

Z - Benziloxicarbonilo

Ejemplo 1: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico



Reactivos y condiciones. A: LiHMDS, AlIBr, THF, -78C a TA; B: ArBr, P(o-Tol)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN; C: Pd/C al10%, H<sub>2</sub>, MeOH; D: LiOH, MeOH, H<sub>2</sub>O; E: CuCl<sub>2</sub>, dimetoxipropano, acetona; F: pentafluorofenol, WSCDI, HOAt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; G: piperidina, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; H: *ac*NH<sub>2</sub>OH, iPrOH

5

Esquema 1

El Ejemplo 1 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 1 usando los procedimientos descritos a continuación.

Etapa A: Éster diisopropílico del ácido 2R-alil-3S-hidroxi-succínico.

10 A una disolución fría (-78C) de éster diisopropílico del ácido 2S-hidroxi-succínico (19,70 ml, 95 mmoles) en THF (35 ml) se añadió LiHMDS (200 ml, 0,2 moles, 2,1 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78C durante dos horas y después a -30°C durante 30 min. Se enfrió después la mezcla de reacción a -78°C y se añadió bromuro de alilo (12,36 ml, 0,14 moles, 1,5 eq.) gota a gota. Se dejó después que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche. Se vertió en una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl/hielo (200 ml). La extracción con AcOEt (3 X 200 ml) seguido por un lavado con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml) proporcionó un aceite amarillo después de  
15 eliminación de los disolventes a vacío. La purificación por cromatografía súbita proporcionó éster diisopropílico del ácido 2R-alilo-3S-hidroxi-succínico como un aceite incoloro (7,76 g, de = 80%, rendimiento del 40%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 5,77-5,88 (1H, m), 4,98-5,21 (4H, m), 4,22 (1H, s a), 3,18 (1H, s a), 2,87-2,94 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 1,29 (6H, d, J=6,3 Hz), 1,22 (6H, d, J=6,3 Hz). LRMS: +ve ión 281 (M+Na).

Etapa B: éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico.

20 A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-alil-3S-hidroxi-succínico (4,79 g, 18,5 mmoles), 4-bromo fenol (3,19 ml, 22,2 mmoles, 1,2 eq.) y NEt<sub>3</sub> (6,22 ml, 44,6 mmoles, 2,4 eq.) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml), se añadió una suspensión sometida a ultrasonidos (durante 2 min) de P(o-Tol)<sub>3</sub> (0,57 g, 2,22 mmoles, 0,1 eq.) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (209 mg, 5%) en

CH<sub>3</sub>CN (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. se retiró CH<sub>3</sub>CN a vacío. Se extrajo el bruto con AcOEt (3 X 200 ml), se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). Una purificación por cromatografía súbita proporcionó el éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico deseado (5,92 g, rendimiento del 84%).

- 5 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J=8,8), 6,46 (1H, d, J=15,7 Hz), 6,02-6,12 (1H, m), 4,98-5,13 (2H, m), 4,26 (1H, dd, J=7,1; 3,0 Hz), 4,02 (2H, c, J=7,0 Hz): 3,23 (1H, d, J=7,1 Hz), 2,92-2,97 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 2,49-2,62 (1H, m), 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,19-1,30 (12H, m). LRMS: +ve ión 401 (M+Na).

Etapa C: éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico.

- 10 A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico (129 mg, 0,34 mmoles) en MeOH (10 ml) en una atmósfera inerte, se añadió Pd/C al 10% (13 mg). Se burbujeó H<sub>2</sub> por la suspensión resultante durante 30 min. Se agitó después la mezcla de reacción en 1,01.10<sup>5</sup> Pa (1 atmósfera) de H<sub>2</sub> durante 16 h. Se separó por filtración Pd/C y se retiró el disolvente a presión reducida para dar éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (115 mg, rendimiento del 88%).

- 15 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,08 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J=8,6), 4,97-5,14 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J=7,3; 3,5 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 3,18 (1H, d, J=7,3 Hz), 2,77-2,83 (1H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 1,45-1,94 (4H, m), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,12-1,30 (12H, m). LRMS: +ve ión xx (M+Na).

- 20 Etapa D: ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico. A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (4,78 g, 12,6 mmoles) en THF/agua (3:1, 120 ml) se añadió NaOH (1,66 g, 41,5 mmoles, 5,5 eq.). Se agitó después la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se concentró la mezcla a presión reducida y se acidificó a pH = 3 por adición de HCl 1N. Se extrajo el hidroxidiácido con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (3,66 g, rendimiento del 85%).

- 25 RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 7,07 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,79 (2H, d, J=8,6), 4,23 (1H, d, J=5,8 Hz), 3,98 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,76-2,81 (1H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 1,55-1,72 (4H, m), 1,35 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 319 (M+Na); -ve ión 295 (M-H).

Etapa E: Ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico.

- 30 A una disolución de ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (3,66 g, 12,3 mmoles) en acetona (50 ml) en una atmósfera inerte añadió dimetoxipropano (2,58 ml, 21 mmoles, 1,7 eq.) y cloruro de cobre (165 mg, 1,2 mmoles, 0,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Después se retiró el disolvente a vacío para dar ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (4,03 g, rendimiento del 97%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,08 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,5), 4,48 (1H, d, J=4,8 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,91-2,98 (1H, m), 2,54-2,64 (3H, m), 1,23-2,20 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 359 (M+Na); -ve ión 335 (M-H).

Etapa F. Éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico.

- 35 A una disolución fría (0C) de ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (4,03 g, 12 mmoles) y pentafluorofenol (2,43 g, 13,2 mmoles, 1,1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se añadió WSC (2,54 g, 13,2 mmoles, 1,1 eq.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche. Se retiró CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vacío y se disolvió la mezcla de reacción bruta resultante en AcOEt (200 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (50 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat (20 ml) y por último con salmuera (20 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía súbita para proporcionar el éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (3,94 g, rendimiento del 65%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,09 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,56 (1H, d, J=6,0 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 2,64 (2H, t, J= 7,6 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 1,70-1,86 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,40 (3H, t, J= 7,0 Hz).

- 45 Etapa G. 5-(4-Etoxi-fenil)-2R-[(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)]-1 -pirrolidin-1 -il-pentan-1 -ona.

- 50 A una disolución de éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (150 mg, 0,30 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió pirrolidina (30 µl, 0,36 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se retiró el disolvente a vacío. Se absorbió el bruto en AcOEt (70 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con NaHCO<sub>3</sub> sat (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó el disolvente sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró a presión reducida para dar la 5-(4-Etoxi-fenil)-2R-[(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)]-1 -pirrolidin-1 -il-pentan-1 -ona (116 mg, cuant.).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,05 (2H, d, J= 8,6 Hz), 6,8 (2H, d, J= 8,6 Hz), 4,55 (1H, d, J= 8,4 Hz), 3,99 (2H, m), 3,8-3,3 (10 H, m), 3,05 (1H, m), 2,55 (2H, t, J= 7,6 Hz), 2,1-1,7 (2H, m), 1,6 (3H, s), 1,5 (3H, s), 1,4 (3H, t, J= 7,0 Hz). LRMS: +ve ión 405 (M+H), 428 (M+Na).

## Etapa H. Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico

A una disolución de 5-(4-Etoxi-fenil)-2R-[(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)]-1-pirrolidin-1-il-pentan-1-ona (116 mg, 0,30 mmoles) en *i*PrOH (5 ml), se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina (50%, 99  $\mu$ l, 1,5 mmoles, 5 eq.). Se dejó con agitación la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar el producto requerido.

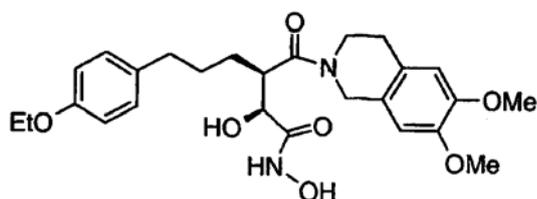
5

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,05 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,8 (2H, d, J=8,6 Hz), 4,0 (4H, m), 3,85 (1H, m), 3,7 (1H, m), 3,4 (2H, m), 3,1 (1H, m), 2,55 (2H, m), 1,9-1,5 (7H, m), 1,35 (3H, t, J= 7,0 Hz). LRMS: +ve ión 387 (M+Na); -ve ión 363 (M-H)

10

Los compuestos de los Ejemplos 2-20 se prepararon por el método del Ejemplo 1 por síntesis paralela, usando la amina apropiada en la Etapa G. Los productos se purificaron por HPLC preparativa.

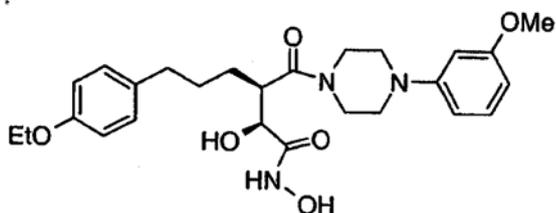
Ejemplo 2: Hidroxiamida del ácido 3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1 H-isoquinolin-2-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



LRMS: +ve ión 487 (M+H), 509 (M+Na); -ve ión 485 (M-H).

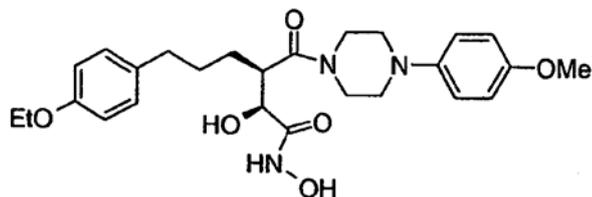
15

Ejemplo 3: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



LRMS: +ve ión 486 (M+H), 508 (M+Na); -ve ión 484 (M-H).

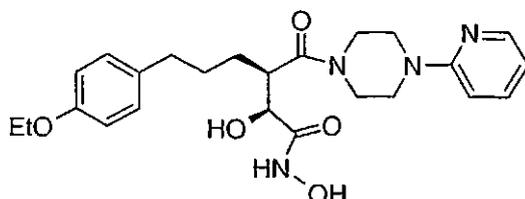
Ejemplo 4: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



20

LRMS: +ve ión 486 (M+H), 508 (M+Na); -ve ión 484 (M-H).

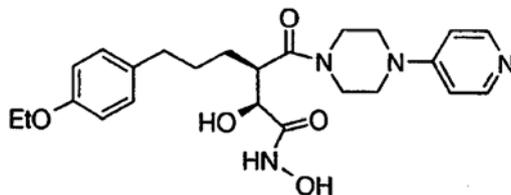
Ejemplo 5: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



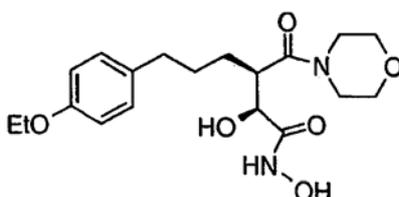
RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 8,1 (1H, d, J= 1,4Hz), 7,55 (1H, m), 7,05 (2H, d, J= 8,7Hz), 6,9-6,6 (4H, m), 3,95 (1H, d, J=

7,0 Hz), 3,55 (4H, m), 2,55 (1H, m), 1,8-1,5 (6H, m), 1,35 (3H, m). LRMS: +ve ión 457 (M+H); -ve ión 455 (M-H).

Ejemplo 6: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



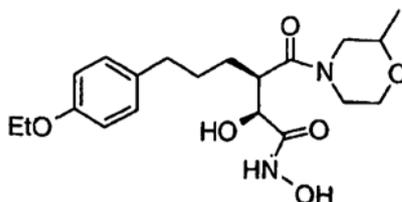
Ejemplo 7: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



5

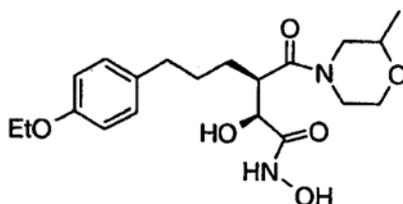
RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,05 (2H, d, J= 8,6Hz), 6,8 (2H, d, J= 8,6 Hz), 4,05-3,90 (3H, m), 3,8-3,4 (8H, m), 2,55 (2H, t, J= 6,7 Hz), 1,75-1,4 (4H, m), 1,35 (3H, t, J= 7,0 Hz). LRMS: +ve ión 403 (M+Na); -ve ión 379 (M-H).

Ejemplo 8: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2RS-metil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



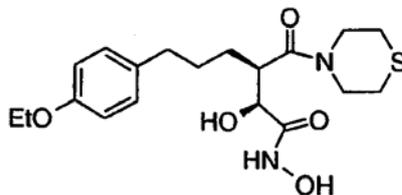
10 LRMS: +ve ión 417 (M+Na), 395 (M+H); -ve ión 393 (M-H).

Ejemplo 9: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2,6-RS-dimetil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



LRMS: +ve ión 431 (M+Na), 409 (M+H); -ve ión 407 (M-H).

Ejemplo 10: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(tiomorfolin-4-carbonil)-hexanoico.

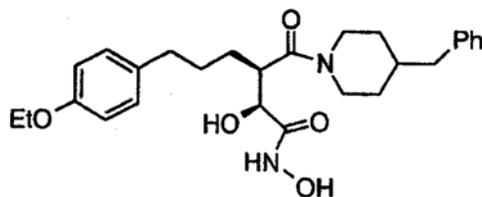


15

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,05 (2H, d), 6,8 (2H, d), 4,0 (5H, m), 3,8-3,5 (2H,m), 2,9-2,4 (7H, m), 1,55 (4H, m) y 1,3

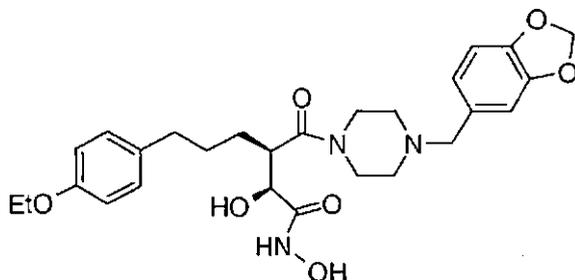
(3H, t). LRMS: +ve ión 419 (M+Na). 397 (M+H); -ve ión 395 (M-H).

Ejemplo 11: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



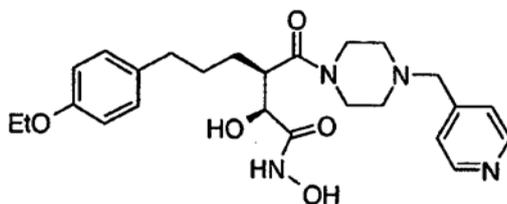
5 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,3-7,0 (8H, m), 6,8 (2H, m), 4,55 (1H, d, J=12,4 Hz), 4,05 (2H, dd, J=2,0 Hz), 3,9 (2H, m), 2,9 (1H, m), 2,6-2,4 (5H, m), 1,84 (1H, d, J=2,9 Hz), 1,7-1,5 (6H, m), 1,35 (3H, t, J= 7,0 Hz). LRMS: +ve ión 491 (M+Na); -ve ión 467 (M-H).

Ejemplo 12: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilometil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



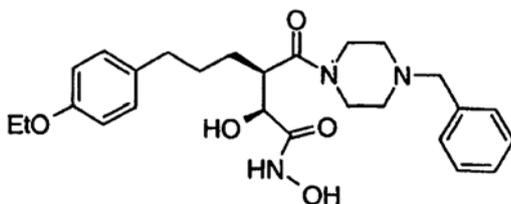
10 LRMS: +ve ión 514 (M+H); -ve ión 512 (M-H).

Ejemplo 13: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



LRMS: +ve ión 471 (M+H); -ve ión 469 (M-H).

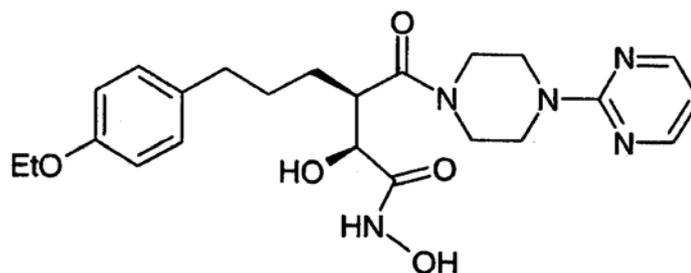
Ejemplo 14: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-benzilpiperazin-1-carbonil)-hexanoico.



15

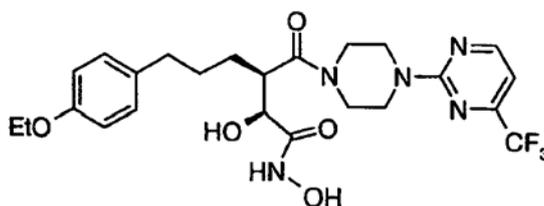
LRMS: +ve ión 471 (M+H); -ve ión 469 (M-H).

Ejemplo 15: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



LRMS: +ve ión 458 (M+H); -ve ión 456 (M-H).

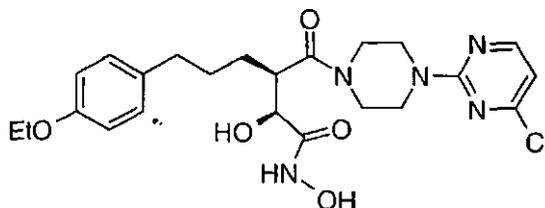
Ejemplo 16: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



5

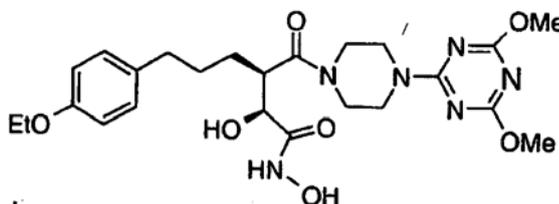
LRMS: +ve ión 526 (M+H), 548 (M+Na); -ve ión 524 (M-H).

Ejemplo 17: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



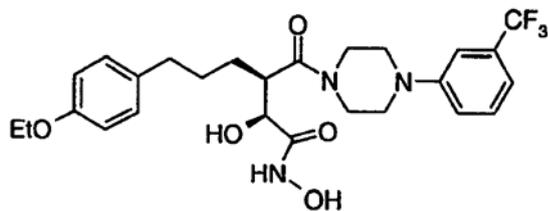
10 LRMS: +ve ión 492 (M+H); -ve ión 490 (M-H).

Ejemplo 18: Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



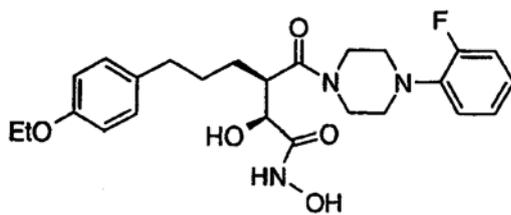
LRMS: +ve ión 519 (M+H); -ve ión 517 (M-H).

15 Ejemplo 19: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



LRMS: +ve ión 524 (M+H); -ve ión 522 (M-H).

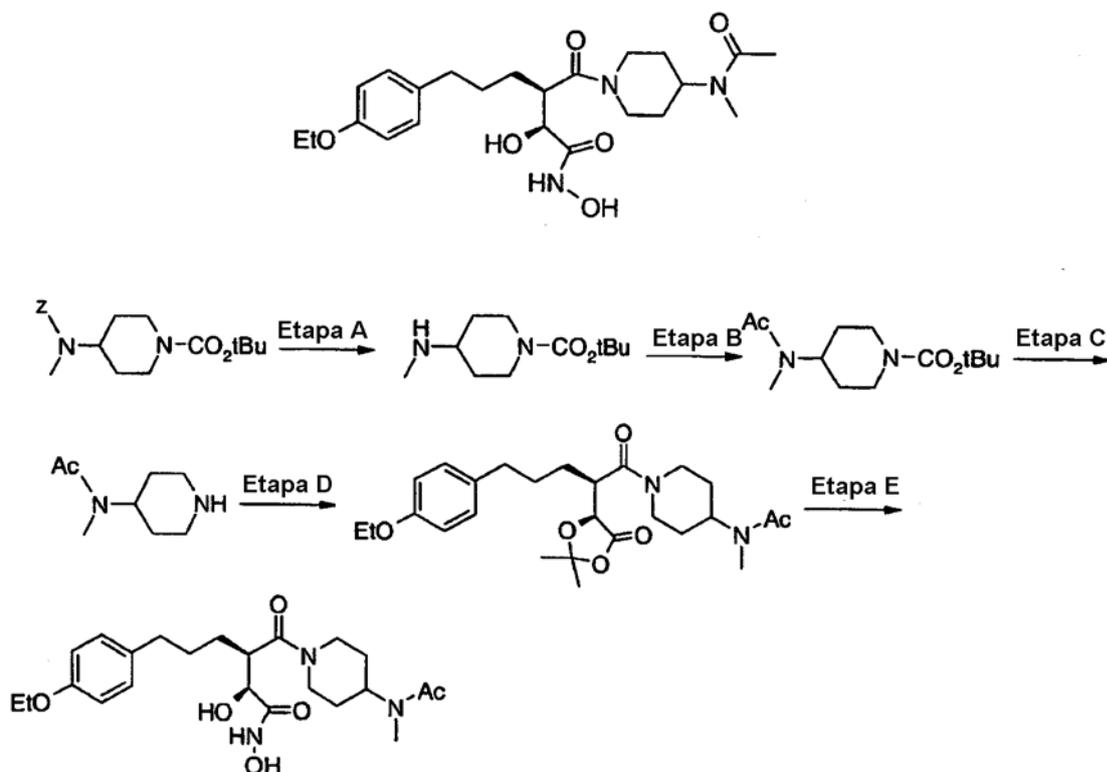
Ejemplo 20: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



5 LRMS: +ve ión 474 (M+H); -ve ión 472 (M-H).

Ejemplo 21: Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

El compuesto del Ejemplo 21 se preparó como se indica en líneas generales en el esquema 2, usando los procedimientos descritos a continuación.



Reactivos y condiciones: A: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; B: AcCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; C: TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; D: éster PFP, NEt<sub>3</sub>; E: NH<sub>2</sub>OH, iPrOH

5

### Esquema 2

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico.

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(benziloxicarbonil-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico (5 g, 0,014 mmoles) en MeOH (30 ml) se añadió en una atmósfera inerte Pd/C al 10% (500 mg). Se burbujó H<sub>2</sub> por la suspensión resultante durante 2 h. Se agitó después la mezcla de reacción a 1,01.10<sup>5</sup> Pa (1 atm) de H<sub>2</sub> durante 2 h. Se separó por filtración Pd/C y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico (3,08 g, cuant.).

10

Etapa B: Éster terc-butílico del ácido 4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico. A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico (616 mg, 2,9 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), se añadió cloruro de acetilo (215 µl, 3,02 mmoles, 1,05 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se extrajo la mezcla de reacción bruta con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 50 ml) y se lavó con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(Acetil-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico esperado (708 mg, rendimiento del 96%).

15

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 4,7-4,5 (1H, m), 4,1 (2H, d a, J= 12,7 Hz), 2,8 (5H, m), 2,1 (5H, m), 1,6 (2H, m), 1,5 (9H, s). LRMS: +ve ión 215 (M+H).

20

Etapa C: N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida.

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carboxílico (525 mg, 2,05 mmoles) en AcOEt (5 ml) se añadió HCl 3N (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró disolvente a presión reducida para dar la N-metil-N-piperidin-4-il-acetamida esperada como su sal de hidrocloreto (395 mg, cuant.).

25

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 4,6 (1H, m), 3,5 (2H, d a, J= 12,8 Hz), 3,2-3,1 (2H, m), 3,0-2,85 (3H, s), 2,2 (3H, s), 2,1-1,8 (4H, m). LRMS: +ve ión 157 (M+H).

Etapa D: N-{1-[2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida.

A una disolución de éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-

5 pentanoico (230 mg, 0,46 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se añadió N-Metil-N-piperidin-4-il-acetamida (137 mg, 0,6 mmoles, 1,3 eq.) seguido por  $\text{NEt}_3$  (257  $\mu\text{l}$ , 1,83 mmoles, 4 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se extrajo la mezcla de reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 20 ml) y se lavó con agua (10 ml),  $\text{NaHCO}_3$  sat (5 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se retiró el disolvente a presión reducida para dar la N-{1-[2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida esperada con rendimiento cuantitativo. Es el compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

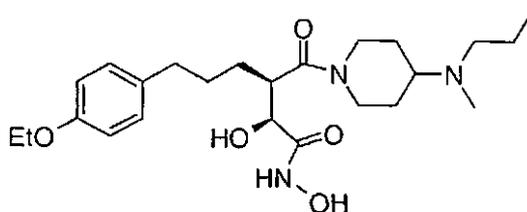
RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,05 (2H, d, J= 7,2 Hz), 6,7 (2H, d, J= 7,2 Hz), 4,75 (2H, m), 4,55 (1H, d, J= 7,9 Hz), 4,0 (3H, m), 3,05 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,7-2,5 (4H, m), 2,1 (3H, s), 1,85 (3H, m), 1,75-1,5 (4H, m), 1,65 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,4 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,8 (3H, t, J= 7,2 Hz). LRMS: +ve ión 475 (M+H).

10 Etapa E: Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

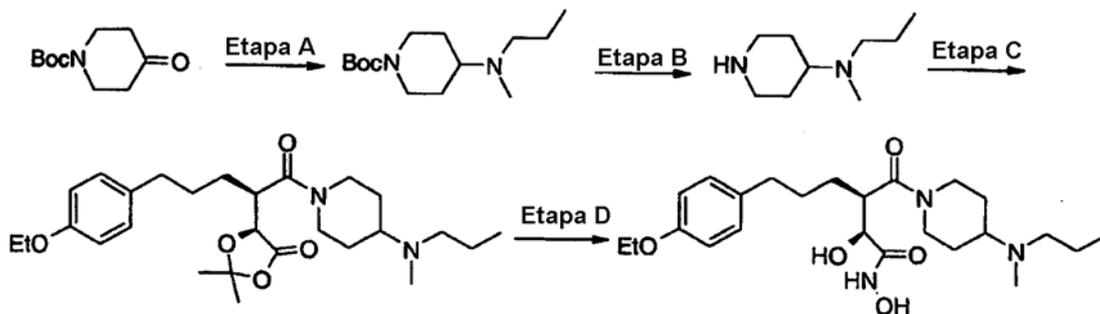
A una disolución de N-{1-[2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoil]-piperidin-4-il}-N-metil-acetamida (135 mg, 0,28 mmoles) en *i*-PrOH (5 ml) se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina (50%, 94  $\mu\text{l}$ , 1,43 mmoles, 5 eq.). Se dejó con agitación la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar la hidroxiamida del ácido 3R-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

LRMS: +ve ión.(M+Na); -ve ión (M-H)

Ejemplo 22: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-hexanoico.



20 El Ejemplo 22 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 3 usando los procedimientos descritos a continuación.



Reactivos y condiciones: A: metilpropilamina; B: TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; C: éster PFP,  $\text{NEt}_3$ ; D:  $\text{NH}_2\text{OH}$ , *i*PrOH

25 **Esquema 3**

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carboxílico. A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (32 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 5,5 por adición de HCl 5 N y se agitó durante 48 h a TA bajo una atmósfera inerte. Se retiró el disolvente a presión reducida y se absorbió el bruto en AcOEt (150 ml). Se lavó la capa orgánica con  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y con salmuera (10 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se retiró el disolvente a vacío para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carboxílico (106 mg, rendimiento del 82%).

RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 4,14 (1H, d a, J= 12,2 Hz), 3,8 (1H, m), 3,0 (1H, m), 2,8-2,35 (5H, m), 2,2 (3H, s), 1,9-1,7 (3H, m), 1,5 (11H, s), 0,9 (3H, t, J= 3,4 Hz).

35 LRMS: +ve ión 257 (M+H).

Etapa B: metil-piperidin-4-il-propil-amina.

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carboxílico (106 mg, 0,41 mmoles) en AcOEt (10 ml) se añadió HCl 3 N (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar la metil-piperidin-4-il-propil-amina deseada (87 mg, rendimiento del 92%).

5 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 3,95 (1H, m), 3,6 (2H, d, J= 13,9 Hz), 2,3 (2H, d, J= 11,3 Hz), 2,05 (4H, m), 1,85 (4H, m), 1,05 (3H, t, J= 7,3 Hz). LRMS: +ve ión 157 (M+H).

Etapa C: 5S-{4-(4-Etoxi-fenil)-1R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona.

10 A una disolución de éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (175 mg, 0,35 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió metil-piperidin-4-il-propil-amina (87 mg, 0,45 mmoles, 1,3 eq.) seguido por NEt<sub>3</sub> (197 µl, 1,39 mmoles, 4 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se retiró el disolvente a vacío. Se absorbió el bruto en AcOEt (70 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con NaHCO<sub>3</sub> sat (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró a presión reducida. Una purificación sobre gel de sílice proporcionó la 5S-{4-(4-Etoxi-fenil)-1R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona. (82 mg, rendimiento del 50%).

15 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,0 (2H, d, J= 8,3 Hz), 6,7 (2H, d, J= 8,3 Hz), 4,65 (1H, m), 4,5 (1H, m), 3,9 (2H, m), 3,05 (1H, m), 2,9 (1H, m), 2,5 (4H, d, J= 7,7 Hz), 2,3 (2H, m), 2,15 (3H, dd, J= 4,0, 13,8 Hz), 1,7 (4H, t, J= 7,0 Hz), 1,55 (3H, s), 1,5 (3H, s), 1,45-1,3 (7H, m), 1,3 (3H, t, J= 7,0 Hz), 0,8 (3H, t, J= 7,2 Hz). LRMS: +ve ión 475 (M+H).

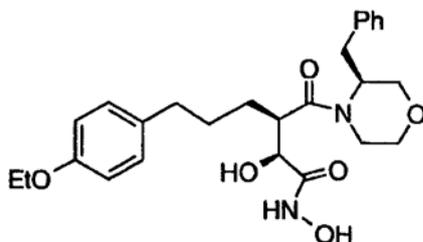
Etapa D: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-hexanoico.

20 A una disolución de 5S-{4-(4-etoxi-fenil)-1R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (82 mg, 0,17 mmoles) en *i*-PrOH (3 ml), se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina (50%, 57 µl, 0,87 mmoles, 5 eq.). Se dejó con agitación la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar el producto requerido.

25 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CH<sub>3</sub>OD): 7,1 (2H, d), 6,8 (2H, d), 4,6 (1H, d), 4,1 (1H, d), 4,0 (2H, m), 3,35 (1H, m), 2,9-2,35 (8H, m), 2,3-2,2 (3H, s), 2,0-1,4 (10H, m), 1,35 (3H, t) y 0,9 (3H, t).

LRMS: +ve ión 450 (M+H); -ve ión 448 (M-H)

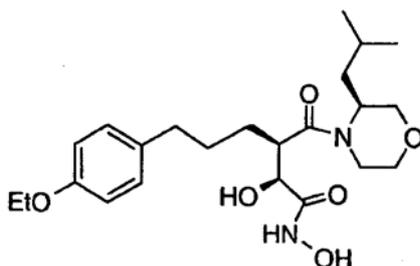
Ejemplo 23: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-bencil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



30 El compuesto del ejemplo 23-25 se preparó por el método del ejemplo 1 según el esquema 1, y usando la amina apropiada (sintetizada según los procedimientos descritos en Tetrahedron, 36, 409-415, **1.980** y Journal of Organic Chemistry, 61, 4.990-4.998, **1.996**), en la Etapa A. Los productos se purificaron por HPLC preparativa.

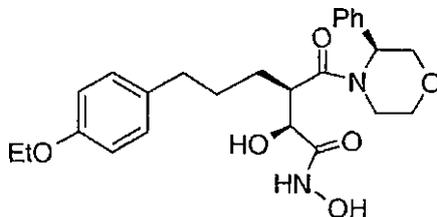
LRMS: +ve ión 471 (M+H); -ve ión 469 (M-H)

Ejemplo 24: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-isobutil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



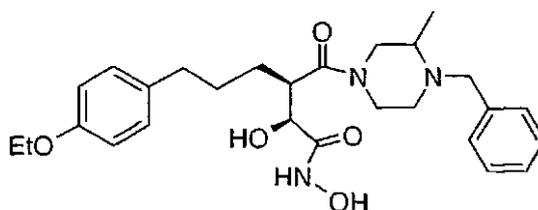
LRMS: +ve ión 437 (M+H); -ve ión 435 (M-H)

Ejemplo 25: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-fenil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.



LRMS: +ve ión 457 (M+H), 479 (M+Na); -ve ión 455 (M-H)

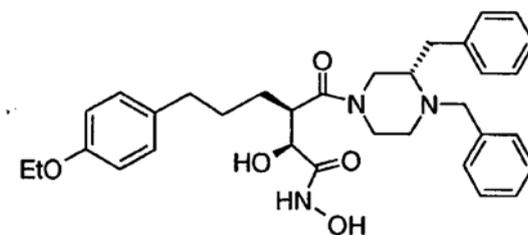
- 5 Ejemplo 26: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-3RS-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



- 10 El compuesto del ejemplo 26-28 se preparó por el método del ejemplo 1 según el esquema 1 y usando las piperazinas apropiadas (sintetizadas según el procedimiento descrito en *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, 3.319-3.324, 2.001 y *Org. Prep. Proced. Int.*, 22, (6), 761-768, 1.990, en la Etapa A. Los productos se purificaron por HPLC preparativa.

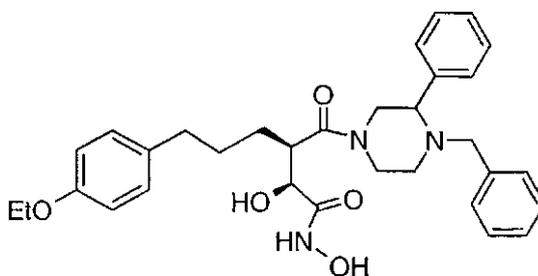
LRMS: +ve ión 484 (M+H).

Ejemplo 27: Hidroxiamida del ácido 3R-(3S,4-dibencil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



- 15 LRMS: +ve ión 560 (M+H).

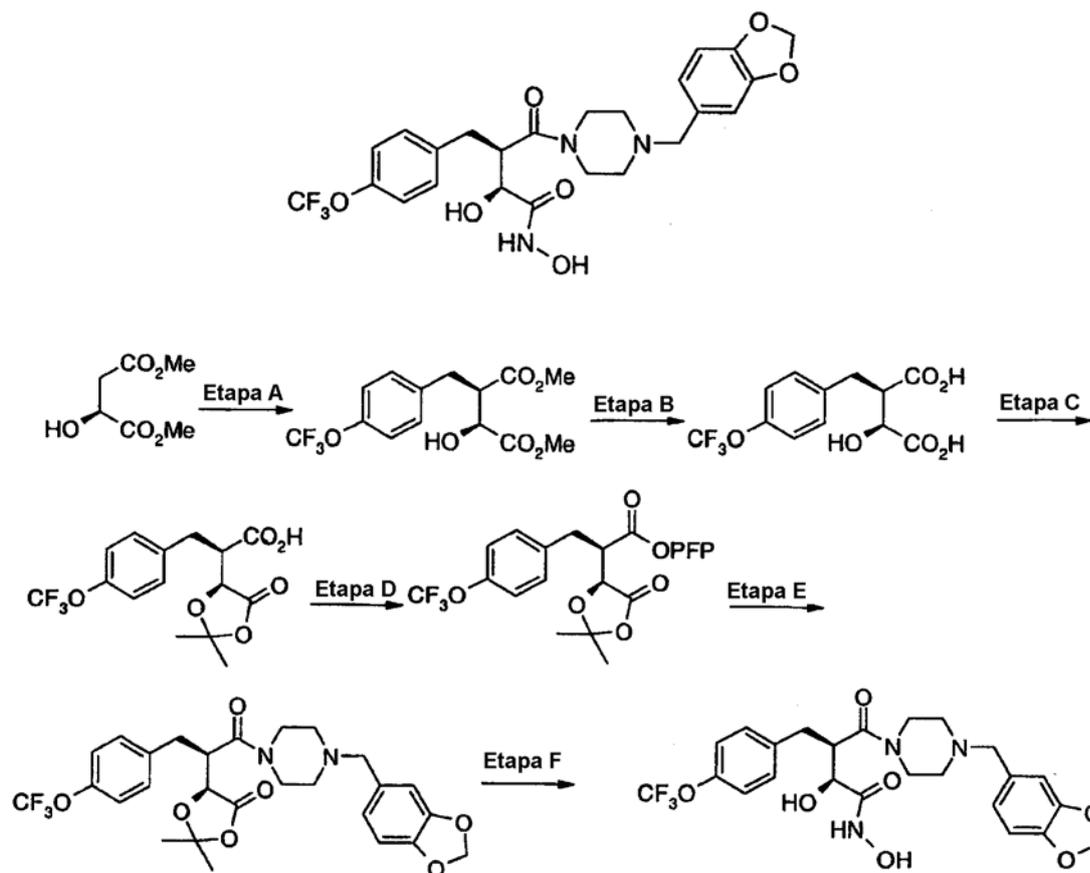
Ejemplo 28: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-3RS-fenil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



LRMS: +ve ión 546 (M+H).

- 20 Ejemplo 29: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida.

Ejemplo 29 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 4 usando procedimientos descritos a continuación.



Reactivos y condiciones. A: LiHMDS, 4-OCF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Br, THF, -78 a TA; B: NaOH, THF, H<sub>2</sub>O; C: CuCl<sub>2</sub>, dimetoxiacetona, acetona; D: pentafluorofenol, WSC, HOAt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; E: RNH<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; F: HONH<sub>2</sub>ac, iPrOH

5

#### Esquema 4

Etapa A: Éster dimetílico del ácido 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico.

A una disolución fría (-78C) de éster dimetílico del ácido 2S-hidroxi-succínico (3,0 g, 18,5 mmoles) en THF (100 ml), se añadió una disolución 1 N de LiHMDS (40,7 ml, 40,7 mmoles, 2,2 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78C durante 30 min y después a -30C durante 1 h. Se hizo bajar la temperatura a -78C y se añadió 1-bromometil-4-trifluorometoxi-benceno (3,11 ml, 19,4 mmoles, 1,05 eq.) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche y después se vertió en NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub> (50 ml). Se retiró THF a vacío y se absorbió el bruto in AcOEt (150 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 X 20 ml) y con salmuera (20 ml) antes de que se secase sobre MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía súbita sobre gel de sílice. El éster dimetílico del ácido 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico con rendimiento del 24% (1,50 g).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,31 (2H, d, J= 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,12 (1H, d, J=6,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,20 (2H, m), 3,01 (1H, m). LRMS: +ve ión 358 (M+Na).

Etapa B: Ácido 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico.

A una disolución fría (0C) éster dimetílico del ácido de 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico (1,50 g, 4,45 mmoles) en MeOH/agua (3:1, 28 ml) se añadió hidróxido de litio (617 mg, 14,7 mmoles, 3,3 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se enfrió rápidamente la reacción por adición de HCl 1 N (5 ml) y se retiró MeOH a presión reducida. Se realizó la extracción con AcOEt (10 ml). Se lavó la capa orgánica con HCl 1N (10 ml), agua (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar el ácido 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico esperado como un aceite claro (1,36 g, rendimiento del 99%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,32 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,08 (1H, d, J=6,5 Hz), 3,25 (2H, m), 3,05

(1H, m). LRMS: +ve ión 331 (M+Na), -ve ión 307 (M-H).

Etapa C: Ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico.

5 A una disolución de ácido 2S-hidroxi-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-succínico (1,36 g, 4,4 mmoles) en acetona (10 ml) en una atmósfera inerte se añadió dimetoxipropano (923 µl, 7,5 mmoles, 1,7 eq.) y cloruro de cobre (59 mg, 0,44 mmoles, 0,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró entonces disolvente a vacío para dar ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (1,08 g, rendimiento del 70%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,29 (2H, d, J= 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,30 (1H, d, J=6,2 Hz), 3,21 (2H, m), 3,0 (1H, m), 1,61 (3H, s), 1,52 (3H, s). LRMS: +ve ión 371 (M+Na), -ve ión 347 (M-H).

10 Etapa D: Éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico.

15 A una disolución fría (0C) de ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (1,08 g, 3,1 mmoles) y pentafluorofenol (685 mg, 3,7 mmoles, 1,2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió WSC (714 mg, 3,7 mmoles, 1,2 eq.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche. Se retiró CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a vacío y se disolvió la mezcla de reacción bruta resultante en AcOEt (80 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (20 ml), NaHCO<sub>3sat</sub> (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía súbita para proporcionar el éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (254 mg, rendimiento del 16%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,29 (2H, d a, J= 9,3 Hz), 7,21 (2H, d a, J=8,7 Hz), 4,45 (1H, d, J=6,2 Hz), 3,51 (1H, m), 3,3 (2H, m), 1,65 (3H, s), 1,58 (1H, s). LRMS: +ve ión 537 (M+Na).

20 Etapa E: 5S-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-1R-(4-trifluorometoxi-bencil)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona

25 A una disolución de éster pentafluorofenílico del ácido 2-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-3R-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico (59 mg, 0,11 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina (28 mg, 0,13 mmoles, 1,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se retiró el disolvente a vacío. Se absorbió el bruto en AcOEt (50 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con NaHCO<sub>3sat</sub> (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó el disolvente sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para proporcionar la 5S-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-1R-(4-trifluorometoxi-bencil)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona esperada.

30 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,27-7,12 (4H, m), 6,78-6,62 (3H, m), 5,93 (2H, s), 4,57 (1H, d, J=6,6 Hz), 3,85-2,9 (10H, m), 2,44-2,21 (2H, m), 2,05-1,91 (1H, m), 1,69-1,42 (6H, m). LRMS: +ve ión 551 (M+H).

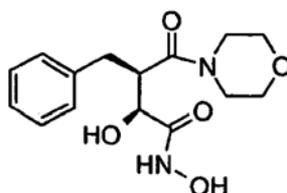
Etapa F: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida.

35 A una disolución de 5S-[2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-1R-(4-trifluorometoxi-bencil)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (26 mg, 0,047 mmoles) en *i*PrOH (2 ml), se añadió una disolución acuosa de hidroxilamina (50%, 16 µl, 0,24 mmoles, 5 eq.). Se dejó con agitación la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa para dar la 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida requerida.

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,32-7,15 (4H), 6,79-6,65 (4H, m), 5,90 (2H, s), 4,13 (1H, d, J=6,8 Hz), 3,75-3,35 (4H, m), 3,30 (2H, s), 3,0-2,8 (4H, m), 2,5-2,25 (2H, m), 1,90 (1H, m).

40 LRMS: +ve ión 526 (M+H); -ve ión 524 (M-H).

Ejemplo 30: 3R-bencil-2S,N-dihidroxi-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida.

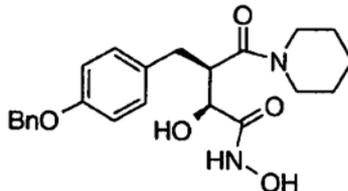


El compuesto del ejemplo 30 se preparó por el método del ejemplo 29 según el esquema 4 y usando el bromuro de bencilo en la etapa A y morfolina en la etapa E.

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,32-7,18 (5H, m), 4,16 (1H, d, J=6,7 Hz), 3,59-2,67 (11H, m).

LRMS: +ve ión 331 (M+Na); -ve ión 307 (M-H).

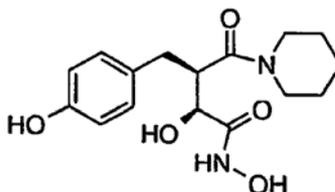
Ejemplo 31: 3R-(4-Benciloxi-bencil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.



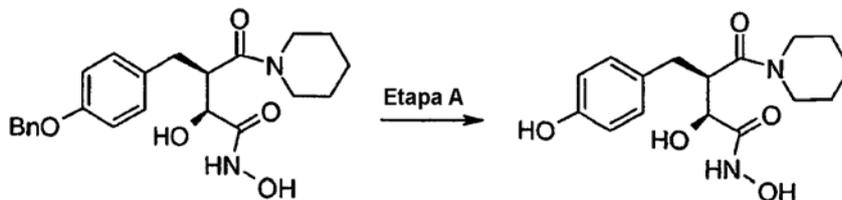
- 5 El compuesto del ejemplo 31 se preparó por el método del ejemplo 29 según el esquema 4 y usando el 1-benciloxi-4-bromometil-benceno en la etapa A y piperidina en la etapa E.

RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 7,41-7,26 (5H, m), 7,10-6,87 (4H, m), 5,05 (2H, s), 4,11 (1H, d, J=J 6,1 Hz), 3,57-3,48 (2H, m), 3,24-3,09 (3H, m), 2,89-2,69 (2H, m), 1,41-1,17 (5H, m) y 0,72-0,67 (1H, m). LRMS: +ve ión 435 (M+Na); -ve ión 411 (M-H).

- 10 Ejemplo 32: 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-bencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.



Ejemplo 32 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 5 usando los procedimientos descritos a continuación.



- 15 Reactivos y condiciones: A: H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH

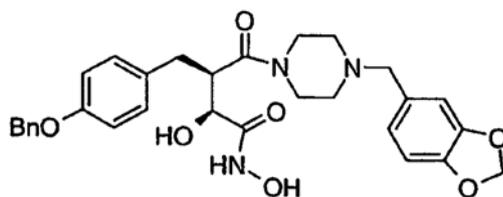
#### Esquema 5

Etapa A: 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-bencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.

- 20 A una disolución de 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-bencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida (14 mg, 3,5.10<sup>-5</sup> moles) en MeOH (5 ml) en una atmósfera inerte, se añadió Pd/C al 10% (1 mg). Se burbujó H<sub>2</sub> después por la suspensión resultante durante 2 h. Se separó por filtración Pd/C y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-bencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida (10 mg, cuant.).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 7,02-6,67 (4H, 2d, J=8,4 Hz y J 8,4 Hz), 4,12 (1H, d, J=6,0 Hz), 3,65-3,48 (2H, m), 3,27-3,12 (3H, m), 2,87-2,68 (2H, m), 1,47-1,26 (5H, m) y 0,83-0,78 (1H, m). LRMS: +ve ión 345 (M+Na); -ve ión 321 (M-H).

Ejemplo 33: 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3R-(4-benciloxi-bencil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-butiramida.

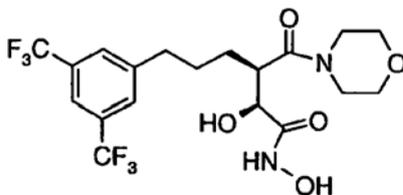


El compuesto del ejemplo 33 se preparó por el método del ejemplo 29 según el esquema 4 y usando el 1-benciloxi-4-bromometil-benceno en la etapa A.

5 RMN-<sup>1</sup>H; delta (DMSO): 9,80 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,48-7,31 (5H, m), 7,04-6,90 (4H, m), 6,82-6,77 (2H, m), 6,67-6,62 (1H, m), 5,98 (2H, s), 5,45 (1H, d), 5,09 (2H, s), 3,91 (1H, m), 3,56-3,44 (2H, m), 3,20-3,08 (6H, m), 2,78-2,60 (1H, m), 2,30-2,08 (2H, m), 1,92-1,83 (1H, m) y 1,42-1,30 (1H, m). LRMS: +ve ión 548 (M+H); -ve ión 546 (M-H).

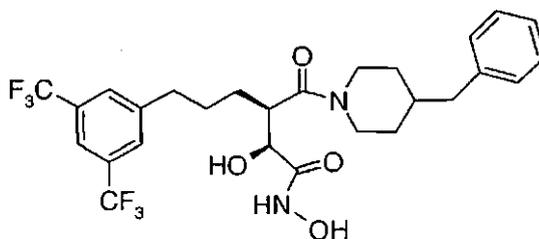
Ejemplo 34: Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.

10 Los compuestos de los Ejemplos 34-38 se prepararon por el método del Ejemplo 1 según el esquema 1, donde ArBr en la Etapa B fue 1-bromometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno por síntesis paralela y usando la amina apropiada en la Etapa G. Los productos se purificaron por HPLC preparativa.



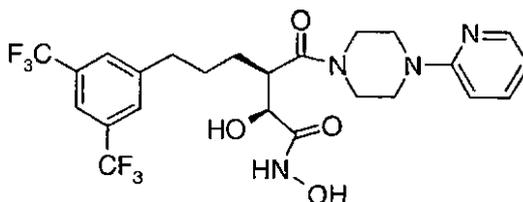
RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,79 (2H, s), 7,77 (1H, s), 4,07 (1H, d, J= 6,8 Hz), 3,19-3,76 (9H, m), 2,73-2,98 (2H, m), 1,52-1,88 (4H, m). LRMS: +ve ión 473 (M+H), 495 (M+Na); -ve ión 471 (M-H).

15 Ejemplo 35: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



LRMS: +ve ión 561 (M+H), 583 (M+Na); -ve ión 559 (M-H).

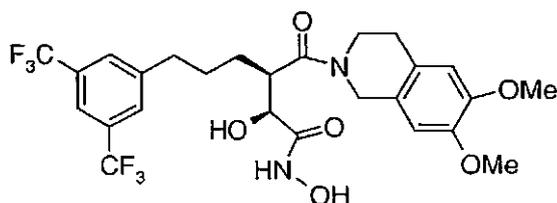
Ejemplo 36: Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



20

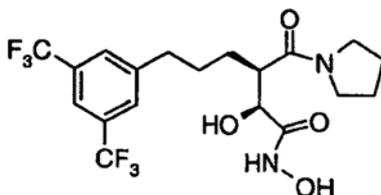
LRMS: +ve ión 549 (M+H); -ve ión 547 (M-H).

Ejemplo 37: Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-2S-hidroxi-hexanoico.



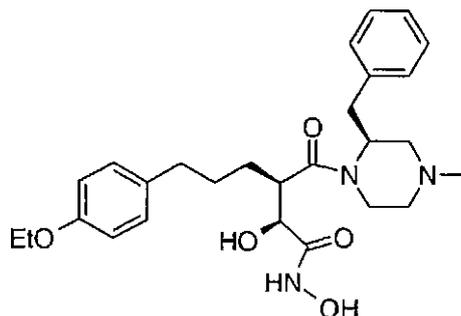
LRMS: +ve ión 601 (M+Na); -ve ión 577 (M-H).

Ejemplo 38: Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico.



- 5 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CD<sub>3</sub>OD): 7,84 (2H, s), 7,79 (1H, s), 4,06 (1H, d, J= 6,6 Hz), 3,71-3,81 (1H, m), 3,10-3,54 (5H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 1,51-1,98 (7H, m). LRMS: +ve ión 479 (M+Na); -ve ión 455 (M-H).

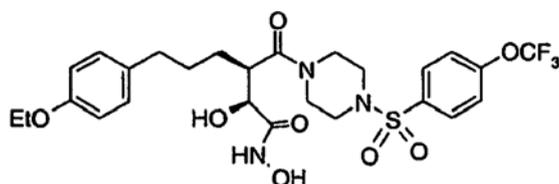
Ejemplo 39: Hidroxiamida del ácido 3R-(2S-bencil-4-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

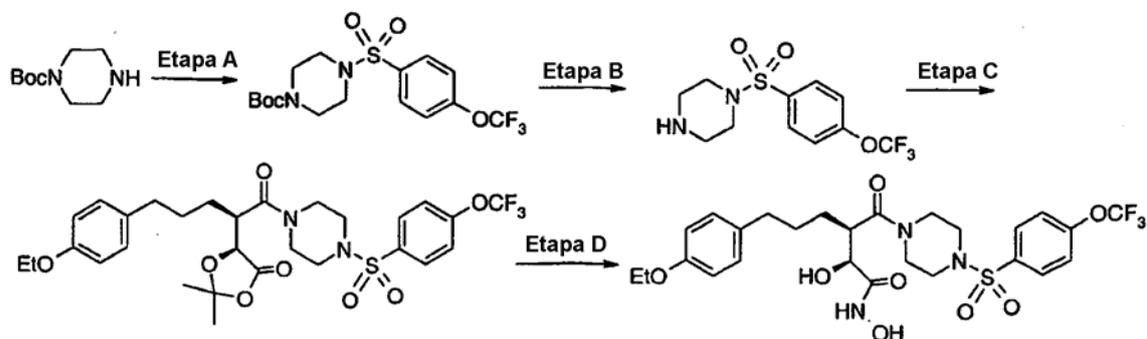


- 10 El compuesto del ejemplo 39 se preparó por el método del ejemplo 1 según el esquema 1 y usando la piperazina apropiada (sintetizada según el procedimiento descrito en J. Heterocyclic Chem, **28**, 1.219-1.224, **1.991**; en la Etapa A. Se purificó el producto por HPLC preparativa.

LRMS: +ve ión 484 (M+H).

Ejemplo 40: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico.





Reactivos y condiciones: A:  $\text{RSO}_2\text{Cl}$  1,2 eq.,  $\text{NEt}_3$  1,4 eq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; B:  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; C: LHS, EDAC, HOAt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; D:  $\text{H}_2\text{NOH ac.}$ ,  $\text{iPrOH}$

### Esquema 6

- 5 Ejemplo 40 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 6 usando los procedimientos descritos a continuación.

Etapa A: Éster terc-butílico del ácido 4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico.

- 10 A una disolución de éster terc-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (521 mg, 2,8 mmoles) en DCM (6 ml) se añadió  $\text{NEt}_3$  (547  $\mu\text{l}$ , 3,92 mmoles, 1,4 eq.) y cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo (880 mg, 3,36 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se enfrió rápidamente el exceso de cloruro de sulfonilo por adición de resina trisamina (150 mg) y con agitación posterior durante 2 h. Se separó por filtración después la resina y se añadió  $\text{NaHCO}_3 \text{ sat}$  (5 ml). La filtración de la mezcla resultante por cartucho hidrófobo y posterior eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el éster terc-butílico del ácido 4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico con rendimiento cuantitativo.

- 15 Etapa B: 1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazina. A una disolución fría (0 C) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carboxílico (1,15 g, 2,8 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió TFA (2 ml). Se agitó la disolución resultante durante 1 h. Después se retiró el disolvente a presión reducida. Se absorbió el sólido bruto en  $\text{AcOEt}$  (15 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3 \text{ sat}$  (2 X 5 ml), agua (5 ml) y por último con salmuera (5 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar la 1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazina deseada como un sólido blanco (753 mg, rendimiento del 87%).

RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,80 (2H, m), 7,38 (2H, m), 3,01 (8H, m). LRMS: +ve ión 311 (M+H).

Etapa C: 5-{4-(4-etoxi-fenil)-1-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona.

- 25 A una disolución fría (0 C) de ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (91 mg, 0,27 mmoles), 1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazina (100 mg, 0,325 mmoles, 1,2 eq.) en DCM (6 ml), se añadió WSCDI (62 mg, 0,325 mmoles, 1,2 eq.) y HOAt (cat). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h permitiendo subir la temperatura a 20 C. Después se retiró DCM a presión reducida y se absorbió la mezcla de reacción resultante en  $\text{AcOEt}$  (30 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (2 X 10 ml) y con salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se retiró el disolvente a vacío para proporcionar la 5-{4-(4-etoxi-fenil)-1-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona deseada (170 mg, cuant.).

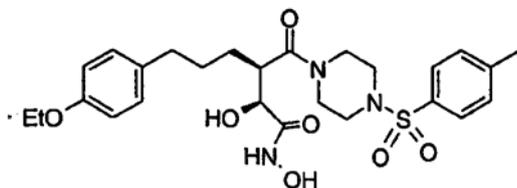
LRMS: +ve ión 629 (M+H), 651 (M+Na).

Etapa D: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.

- 35 A una disolución de 5-{4-(4-etoxi-fenil)-1-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (170 mg, 0,27 mmoles) en  $\text{iPrOH}$  (5 ml) se añadió  $\text{H}_2\text{NHOH ac}$  (90  $\mu\text{l}$ , 1,35 mmoles, 5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó la mezcla de reacción bruta por HPLC preparativa para dar la hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico esperada.

- 40 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,79 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,01 (2H, m), 6,80 (2H, m), 4,06 (2H, c), 3,90 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,43-3,20 (3H, m), 3,19-3,00 (2H, t), 2,91-2,70 (2H, dt), 2,5 (2H, t), 1,8-1,5 (2H, m), 1,41 (3H, t). LRMS: +ve ión 604 (M+H), 651 (M+Na), -ve ión (602 (M-H).

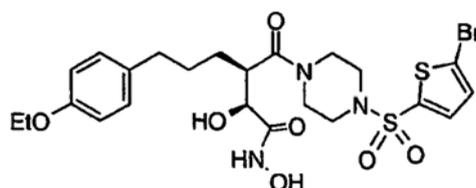
Ejemplo 41: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(tolueno-4-sulfonyl)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



5 El compuesto del ejemplo 41 - 46 se preparó por el método del ejemplo 40 según el esquema 6 y usando el cloruro de sulfonylo apropiado en la etapa A.

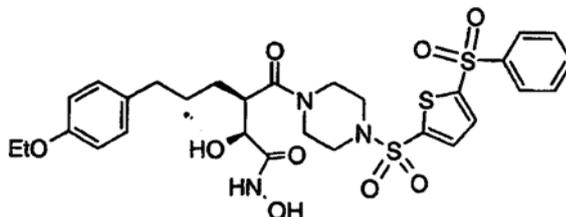
LRMS: +ve ión 534 (M+H), -ve ión 532 (M-H).

Ejemplo 42: Hidroxiamida del ácido 3R -[4-(5-bromo-tiéfeno-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



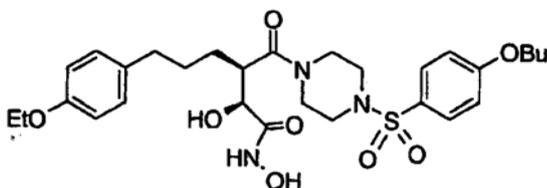
10 LRMS: +ve ión 605 (M+H), -ve ión 603 (M-H).

Ejemplo 43: Hidroxiamida del ácido 3R -[4-(5-bencenosulfonyl-tiéfeno-2-sulfonyl)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



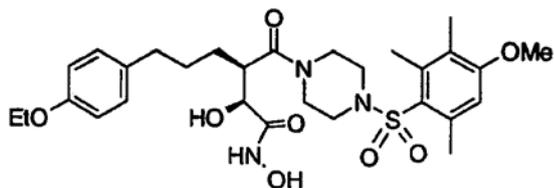
LRMS: +ve ión 666 (M+H), -ve ión 664 (M-H).

15 Ejemplo 44: Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(4-butoxi-bencenosulfonyl)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



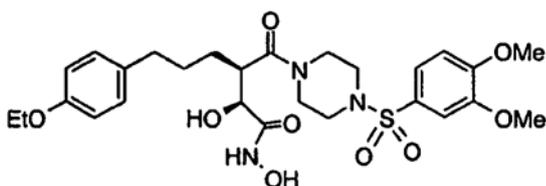
LRMS: +ve ión 592 (M+H), -ve ión 590 (M-H).

20 Ejemplo 45: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonyl)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



LRMS: +ve ión 592 (M+H), -ve ión 590 (M-H).

Ejemplo 46: Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

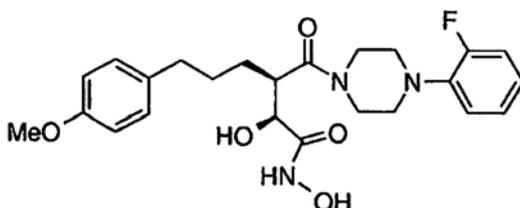


5

LRMS: +ve ión 580 (M+H), -ve ión 578 (M-H).

Los compuestos de los Ejemplos 47-50 se prepararon por el método del Ejemplo 1 por síntesis paralela, usando el bromuro de arilo apropiado en la Etapa B y la amina apropiada en la Etapa G. Los productos se purificaron por HPLC preparativa

10 Ejemplo 47: Hidroxiamida del ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.



RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 7,20-7,00 (6H, m), 6,85 (2H, m), 4,15-4,10 (1H, m), 3,95-3,70 (6H, m), 3,45-3,35 (4H, m), 3,20-2,95 (3H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 1,80-1,55 (3H, m).

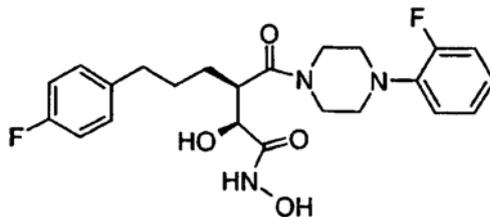
15 LRMS: +ve ión 460 (M+H); -ve ión 458 (M-H).

Ejemplo 48: Hidroxiamida del ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



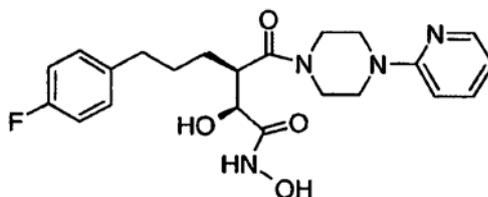
RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 8,15-8,10 (1H, m), 7,65-7,55 (1H, m), 7,15-7,05 (2H, m), 6,90-6,80 (3H, m), 6,80-6,70 (1H, m), 4,20-4,10 (1H, m), 3,95-3,35 (13H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 1,80-1,55 (3H, m). LRMS: +ve ión 443 (M+H).

20 Ejemplo 49: Hidroxiamida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-2S-hidroxi-hexanoico.



RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 7,2-6,9 (8H, m), 4,05 (1H, d), 3,9-3,6 (4H, m), 3,35 (2H,m), 3,1-2,9 (3H, m), 2,55 (2H, t), 1,8-1,5 (3H, m), 1,15 (1H, t). LRMS: +ve ión 448 (M+H).

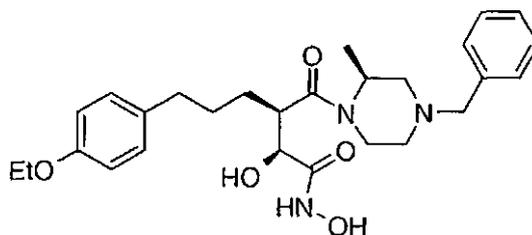
Ejemplo 50: Hidroxiamida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.



5

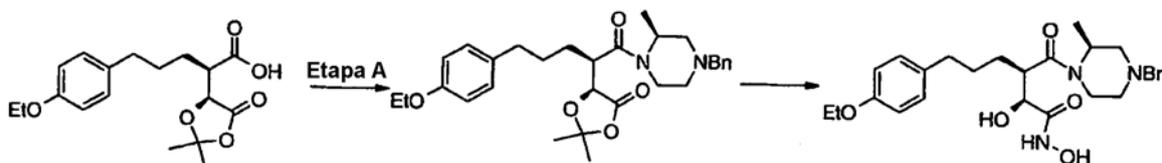
RMN-<sup>1</sup>H; delta (MeOD): 8,1 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,15 (2H, m), 6,9 (2H, m), 6,8 (1H, d), 6,7 (1H, m), 4,05 (1H, d), 3,85 (2H, m), 3,7-3,3 (6H,m), 3,05 (1H, t), 2,55 (2H, t), 1,8 (4H, m), 1,15 (1H,t). LRMS: +ve ión 431 (M+H).

Ejemplo 51: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



10 El Ejemplo 51 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 7 usando los procedimientos descritos a continuación.

Los compuestos intermedios de piperazina usados en la etapa A del esquema 7 se prepararon según los procedimientos descritos en Journal of Organic Chemistry, 60, 4.177-4.183, 1.995.



15 Reactivos y condiciones: Etapa A: 1-bencil-3S-metil-piperazina, WSC, HOAt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Etapa B: H<sub>2</sub>NOH<sub>ac</sub>, iPrOH

#### Esquema 7

Etapa A: 5S-[1-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-4R-(4-etoxi-fenil)-butilo]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona.

20 A una mezcla fría (0C) ácido de 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (80 mg, 2,38.10<sup>-4</sup> moles) y 1-bencil-3S-metil-piperazina (54 mg, 2,84.10<sup>-4</sup> moles, 1,2 eq), se añadió WSC (55 mg, 2,84.10<sup>-4</sup> moles, 1,2 eq) y HOAt (cat). Se agitó después la mezcla de reacción a TA durante 16 h antes de que se diluyera por adición de 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la capa orgánica con agua (3 ml) y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar la 5S-[1-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-4R-(4-etoxi-fenil)-butilo]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona deseada que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

A una disolución fría (0C) de 5S-[1-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-4R-(4-etoxi-fenil)-butilo]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (120 mg,  $2,38 \cdot 10^{-4}$  moles) en iPrOH (4 ml), se añadió  $H_2NOH$  (100 ml,  $1,19 \cdot 10^{-3}$  moles, 5 eq). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 5 h y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el aceite bruto por HPLC prep. para proporcionar la hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico esperada como un sólido blanco.

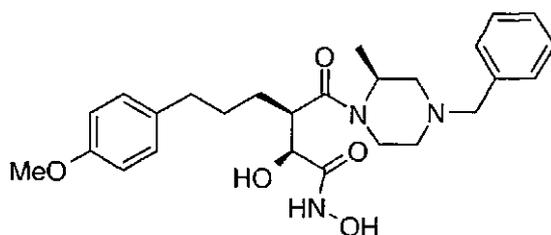
5

LRMS: +ve ión 484 (M+H).

El compuesto del ejemplo 52-61 se preparó por el método del ejemplo 51 según el esquema 7 y usando las piperazinas apropiadas.

Ejemplo 52: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

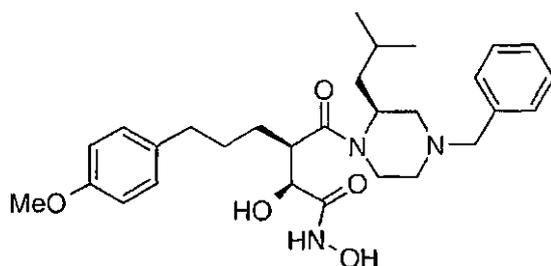
10



LRMS: +ve ión 470 (M+H).

Ejemplo 53: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butilo-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

15



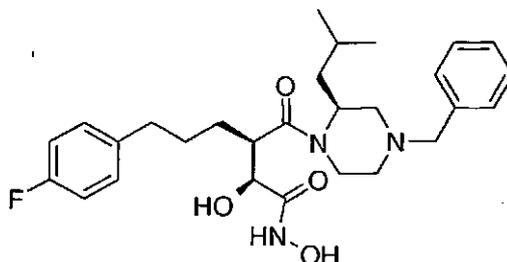
LRMS: +ve ión 512 (M+H).

Ejemplo 54: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

20

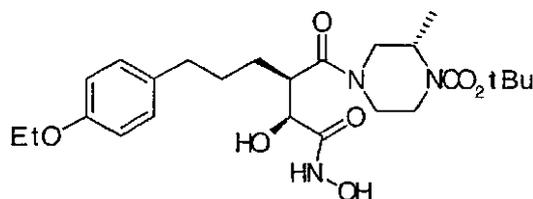
LRMS: +ve ión 458 (M+H).

Ejemplo 55: Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butilo-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.



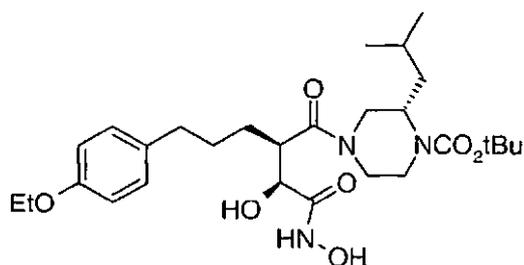
LRMS: +ve ión 500 (M+H).

Ejemplo 56: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.



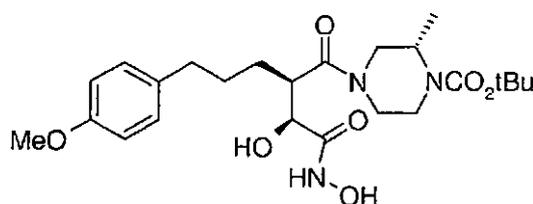
LRMS: +ve ión 494 (M+H).

5 Ejemplo 57: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1 S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.



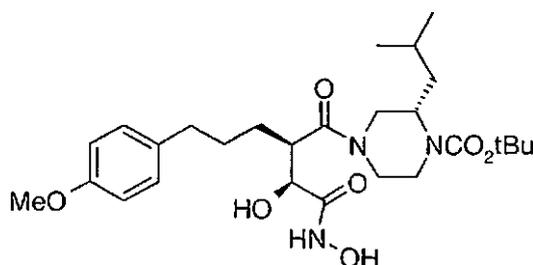
LRMS: +ve ión 536 (M+H).

10 Ejemplo 58: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1 S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.



LRMS: +ve ión 480 (M+H).

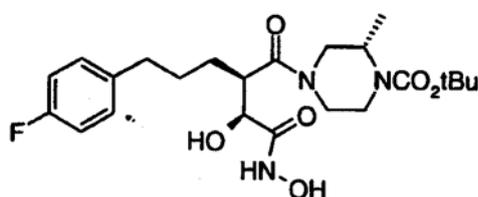
Ejemplo 59: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1 S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.



15

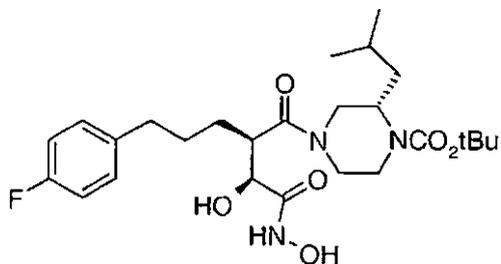
LRMS: +ve ión 522 (M+H).

Ejemplo 60: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1 S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.



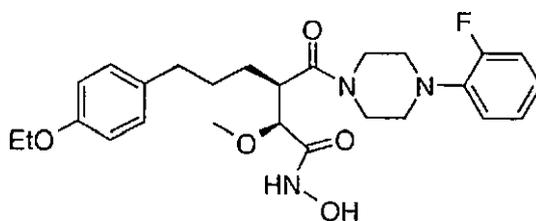
LRMS: +ve ión 468 (M+H).

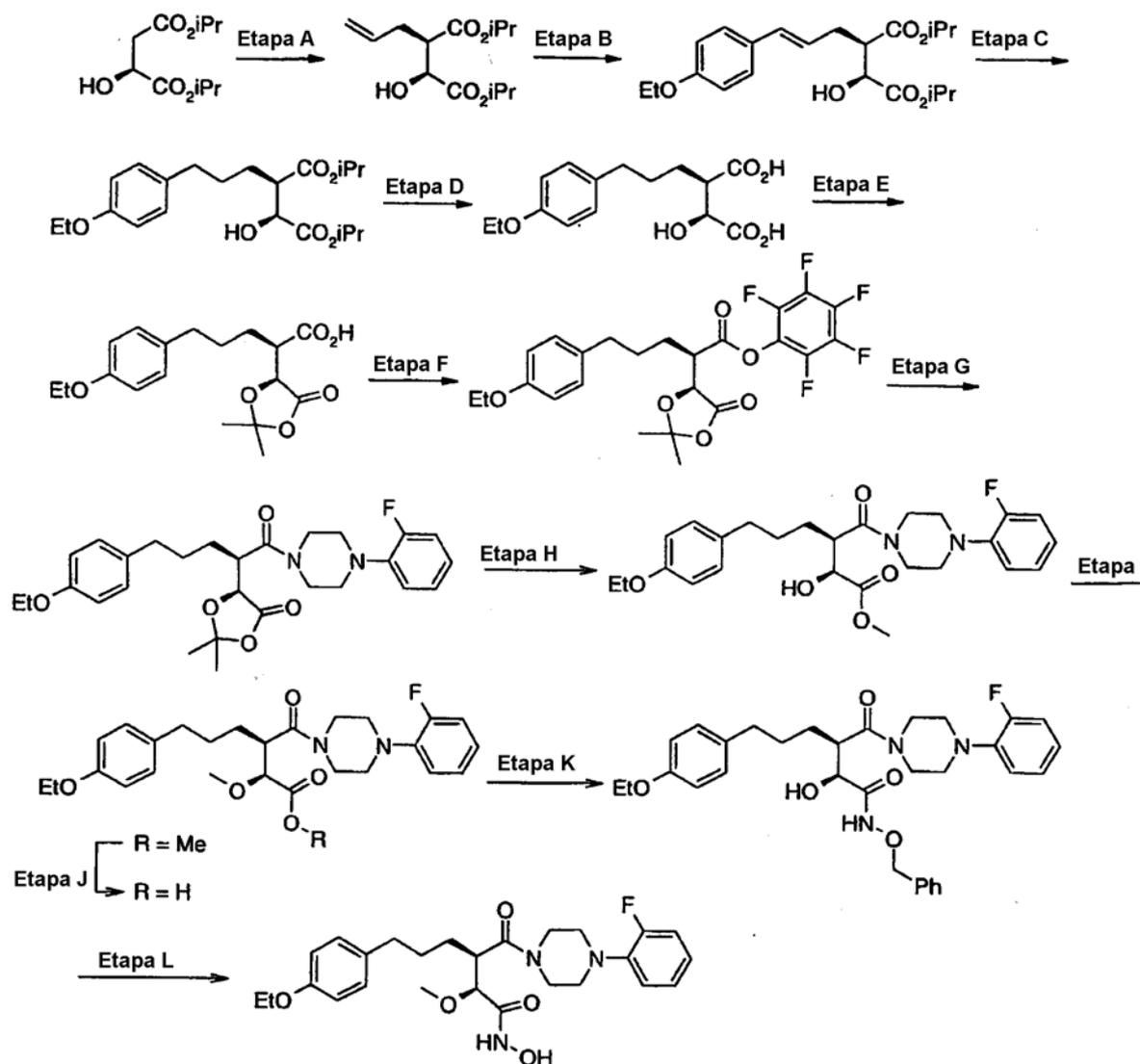
Ejemplo 61: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.



5 LRMS: +ve ión 510 (M+H).

Ejemplo 62: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-metoxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.





Reactivos y condiciones. A: LiHMDS, AlIBr, THF, -78C a TA; B: ArBr, P(o-Tol)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN; C: Pd/C al 10%, H<sub>2</sub>, MeOH; D: LiOH, MeOH, H<sub>2</sub>O; E: CuCl<sub>2</sub>, dimetoxipropano, acetona; F: pentafluorofenol, WSCDI, HOAt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; G: 1-(2-fluoro-fenil)-piperazina, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; H: cloruro de tionilo, metanol; I: NaH, ioduro de metilo, DMF; J: NaOH, MeOH, agua; K: BnONH<sub>2</sub>, WSC, HOBt, DMF; L: H<sub>2</sub>, Pd/C, etanol

### Esquema 1

El compuesto de este Ejemplo 62 se preparó como se indica en líneas generales en el Esquema 1 usando los procedimientos descritos a continuación.

- 10 Etapa A: Éster diisopropílico del ácido 2R-alil-3S-hidroxi-succínico. A una disolución fría (-78C) de éster diisopropílico del ácido 2S-hidroxi-succínico (19,70 ml, 95 mmoles) en THF (35 ml) se añadió LiHMDS (200 ml, 0,2 moles, 2,1 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -78C durante dos horas y después a 30C durante 30 min. Se enfrió después la mezcla de reacción a -78C y se añadió bromuro de alilo (12,36 ml, 0,14 moles, 1,5 eq.) gota a gota. Se dejó después que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche. Se vertió en una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl/hielo (200 ml). Extracción con AcOEt (3 X 200 ml) seguido por un lavado con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml) proporcionó un aceite amarillo después de eliminación de los disolventes a vacío. La purificación por cromatografía súbita proporcionó éster diisopropílico del ácido 2R-alil-3S-hidroxi-succínico como un aceite incoloro (7,76 g, de = 80%, 40% de rendimiento).
- 15

- 20 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 5,77-5,88 (1H, m), 4,98-5,21 (4H, m), 4,22 (1H, s a), 3,18 (1H, s a), 2,87-2,94 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 1,29 (6H, d, J=6,3 Hz), 1,22 (6H, d, J=6,3 Hz). LRMS: +ve ión 281 (M+Na).

## Etapa B: Éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico.

5 A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-alil-3S-hidroxi-succínico (4,79 g, 18,5 mmoles), 4-bromo fenetol (3,19 ml, 22,2 mmoles, 1,2 eq.) y  $\text{NEt}_3$  (6,22 ml, 44,6 mmoles, 2,4 eq.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml), se añadió una suspensión sometida a ultrasonidos (durante 2 min) de  $\text{P}(0\text{-Tol})_3$  (0,57 g, 2,22 mmoles, 0,1 eq.) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (209 mg, 5%) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se retiró  $\text{CH}_3\text{CN}$  a vacío. Se extrajo el bruto con  $\text{AcOEt}$  (3 X 200 ml), se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). La purificación por cromatografía súbita proporcionó el éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico (5,92 g, rendimiento del 84%).

10 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,28 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J=8,8), 6,46 (1H, d, J=15,7 Hz), 6,02-6,12 (1H, m), 4,98-5,13 (2H, m), 4,26 (1H, dd, J=7,1; 3,0 Hz), 4,02 (2H, c, J=7,0 Hz): 3,23 (1H, d, J=7,1 Hz), 2,92-2,97 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 2,49-2,62 (1H, m), 1,41 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,19-1,30 (12H, m). LRMS: +ve ión 401 (M+Na).

## Etapa C: Éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico.

15 A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-alil]-3S-hidroxi-succínico (129 mg, 0,34 mmoles) en  $\text{MeOH}$  (10 ml) en una atmósfera inerte, se añadió  $\text{Pd/C}$  al 10% (13 mg). Se burbujeó  $\text{H}_2$  por la suspensión resultante durante 30 min. Se agitó después la mezcla de reacción a  $1,01 \cdot 10^5$  Pa (1 atmósfera) de  $\text{H}_2$  durante 16 h. Se separó  $\text{Pd/C}$  por filtración y se retiró el disolvente a presión reducida para dar éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (115 mg, rendimiento del 88%).

20 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,08 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J=8,6), 4,97-5,14 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J=7,3; 3,5 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 3,18 (1H, d, J=7,3 Hz), 2,77-2,83 (1H, m), 2,55-2,62 (2H, m), 1,45-1,94 (4H, m), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,12-1,30 (12H, m). LRMS: +ve ión xx (M+Na).

25 Etapa D: Ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico. A una disolución de éster diisopropílico del ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (4,78 g, 12,6 mmoles) en  $\text{THF}$ /agua (3:1, 120 ml) se añadió  $\text{NaOH}$  (1,66 g, 41,5 mmoles, 5,5 eq.). Se agitó después la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se concentró la mezcla a presión reducida y se acidificó a  $\text{pH} = 3$  por adición de  $\text{HCl}$  1 N. Se extrajo el hidroxidiácido con  $\text{AcOEt}$ . Se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$  y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico deseado (3,66 g, rendimiento del 85%).

30 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{MeOD}$ ): 7,07 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,79 (2H, d, J=8,6), 4,23 (1H, d, J=5,8 Hz), 3,98 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,76-2,81 (1H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 1,55-1,72 (4H, m), 1,35 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 319 (M+Na); -ve ión 295 (M-H).

## Etapa E: Ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico.

A una disolución de ácido 2R-[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-3S-hidroxi-succínico (3,66 g, 12,3 mmoles) en acetona (50 ml) en una atmósfera inerte se añadió dimetoxipropano (2,58 ml, 21 mmoles, 1,7 eq.) y cloruro de cobre (165 mg, 1,2 mmoles, 0,1 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 16 h. Después se retiró el disolvente a vacío para dar ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (4,03 g, rendimiento del 97%).

35 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,08 (2H, d, J=8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,5), 4,48 (1H, d, J=4,8 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 2,91-2,98 (1H, m), 2,54-2,64 (3H, m), 1,23-2,20 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,40 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 359 (M+Na); -ve ión 335 (M-H).

## Etapa F: Éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico.

40 A una disolución fría (0C) de ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (4,03 g, 12 mmoles) y pentafluorofenol (2,43 g, 13,2 mmoles, 1,1 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se añadió WSC (2,54 g, 13,2 mmoles, 1,1 eq.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA durante la noche. Se retiró  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a vacío y se disolvió la mezcla de reacción bruta resultante en  $\text{AcOEt}$  (200 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (50 ml),  $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$  (20 ml) y por último con salmuera (20 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía súbita para proporcionar el éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico esperado (3,94 g, rendimiento del 65%).

45 RMN- $^1\text{H}$ ; delta ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,09 (2H, d, J=8,4 Hz), 6,83 (2H, d, J=8,4 Hz), 4,56 (1H, d, J=6,0 Hz), 4,01 (2H, c, J=7,0 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 2,64 (2H, t, J= 7,6 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 1,70-1,86 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,40 (3H, t, J= 7,0 Hz).

## Etapa G: 5-{4-(4-Etoxi-fenil)-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona

50 A una disolución de éster pentafluorofenílico del ácido 2R-(2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4S-il)-5-(4-etoxi-fenil)-pentanoico (150 mg, 0,30 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió 1-(2-fluorofenil)-4-piperazina (65 mg, 0,36 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h y se retiró el disolvente a vacío. Se absorbió el bruto en  $\text{AcOEt}$  (70 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con  $\text{NaHCO}_{3\text{sat}}$  (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó el

disolvente sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró a presión reducida para dar la 5-{4-(4-Etoxi-fenil)-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (97 mg, rendimiento del 65%). RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>):

Etapa H: Éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-hidroxi-hexanoico.

5 A una disolución fría (0C) de 5-{4-(4-etoxi-fenil)-1-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-butil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (482 mg, 0,95 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,078 ml, 1,06 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 3 horas. Se enfrió después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se extrajo el bruto de reacción con AcOEt (2 x 50 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y la purificación por cromatografía súbita proporcionó el

10 éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-hidroxi-hexanoico como un aceite incoloro (200 mg, rendimiento del 44%).

RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,12 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,08 (4H, m), 6,81 (2H, d, J=6,3 Hz), 5,00 (1H, d, J=6,1 Hz), 3,98 (2H, c, 5,3; 8,9 Hz), 3,75 (3H, s), 3,40-3,65 (4H, m), 3,21 (1H, m), 2,99 (4H, m a), 2,64 (2H, m), 1,90-1,65 (4H, m), 1,45 (3H, m).

15 LRMS: +ve ión 473 (M+H).

Etapa I: Éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico. A una disolución fría (0C) de éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-hidroxi-hexanoico (200 mg, 0,44 mmoles) en DMF anhidro se añadió hidruro de sodio (20 mg, 0,48 mmoles, 1,1 eq, dispersión al 60%). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos antes de adición gota a gota de yoduro de metilo (0,04 ml, 0,60 mmoles, 1,2 eq). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante

20 16 horas. Se evaporó el bruto de reacción a presión reducida y se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml) y se lavó con agua y salmuera (50 ml). La purificación por cromatografía súbita proporcionó el éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico como un aceite incoloro (125 mg, rendimiento del 61%).

25 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,12 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,08 (4H, m), 6,81 (2H, d, J=6,3 Hz), 5,00 (1H, d, J=6,1 Hz), 3,98 (2H, c, 5,3; 8,9 Hz), 3,75 (3H, s), 3,40-3,65 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,21 (1H, m), 3,05 (4H, m a), 2,64 (2H, m), 1,80-1,65 (4H, m), 1,39 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 487 (M+H).

Etapa J: Ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico.

30 A una disolución de éster metílico del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico (125 mg, 0,26 mmoles) en metanol/agua (3:1,10 ml) se añadió NaOH (11 mg, 0,28 mmoles, 1,1 eq.). Se agitó después la mezcla de reacción durante 16 h a TA. Se concentró la mezcla a presión reducida y se acidificó a pH = 3 por adición de HCl 1 N. Se extrajo el metoxiácido con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró el disolvente a presión reducida para dar el ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico deseado (101 mg, rendimiento del 83%).

35 RMN-<sup>1</sup>H; delta (CDCl<sub>3</sub>): 7,12 (2H, d, J=6,5 Hz), 7,08 (4H, m), 6,81 (2H, d, J=6,3 Hz), 4,01 (1H, d, J=6,5 Hz), 3,98 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,30-2,85 (8H, m), 2,64 (2H, m), 1,80-1,65 (4H, m), 1,39 (3H, t, J=7,0 Hz). LRMS: +ve ión 473,2 (M+H).

Etapa K: Benciloxi-amida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-hidroxi-hexanoico.

40 A una disolución fría (0C) de 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico (101 mg, 0,21 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió bencilhidroxilamina (39 mg, 0,32 mmoles), WSC (49 mg, 0,26 mmoles) y por último HOBt (2 mg, 0,043 mmoles). Se dejó después que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se absorbió el bruto de reacción en AcOEt (30 ml) y se lavó con agua (10 ml), después con NaHCO<sub>3sat</sub> (10 ml) y por último con salmuera (10 ml). Se secó el disolvente

45 sobre MgSO<sub>4</sub> y se retiró a presión reducida antes de la purificación por cromatografía de columna para dar la benciloxi-amida del ácido 6-(4-Etoxi-fenil)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2-hidroxi-hexanoico deseada como un sólido blanco (38 mg, rendimiento del 31%). LRMS: +ve ión 578,2 (M+H).

Etapa L: Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico.

50 A una disolución de benciloxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-hidroxi-hexanoico (38 mg, 0,007 mmoles) en MeOH (10 ml) en una atmósfera inerte, se añadió Pd/C al 10% (5 mg). Se burbujó H<sub>2</sub> por la suspensión resultante durante 30 min. Se agitó después la mezcla de reacción bajo 1,013 N/s.m (1 atmósfera) de H<sub>2</sub> durante 3 h. Se separó por filtración Pd/C y se retiró el disolvente a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-2S-metoxi-hexanoico como un sólido blanco (5 mg, rendimiento del 40%).

**Resultados Biológicos****A. Ensayos de Inhibición de Enzimas**

Se ensayó en los compuestos de la invención sus actividades como inhibidores de MMP9, MMP12 y MMP-1.

Protocolo de Ensayo MMP9

- 5 Se ensayó en los compuestos de la invención la actividad inhibidora contra gelatinasa de 92 kDa (MMP9) en un ensayo usando un sustrato peptídico marcado de cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, FEBS Lett. 1.992; 263-266).

Se prepararon disoluciones patrón como sigue:

Tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM pH 7,6 que contiene NaCl 100 mM, CaCl<sub>2</sub> 10 mM y Brij 35 al 0,05%

- 10 Sustrato: disolución patrón McaPLGLDpaAR 0,4 mM (de Bachem) (0,437 mg/ml) en DMSO al 100% (almacenada a -20°C). Diluir a 8 μM en tampón de ensayo.

Enzima: Gelatinasa de 92 kDa humana recombinante (MMP-9; APMA (acetato 4-aminofenilmercúrico) –activado si es necesario) diluida de manera apropiada en tampón de ensayo.

- 15 Se prepararon los compuestos de ensayo inicialmente como disolución de compuesto 10 mM en DMSO al 100%, se diluyó a 1 mM en DMSO al 100%, después se diluyeron en serie 3 veces en DMSO al 100% por 1-10 columnas de una placa de microtítulo de 96 pozos. El intervalo de concentración de ensayo, 100 μM (columna 1) a 5,1 nM (columna 10)

- 20 Se realizó el ensayo en un volumen total de 100 μl por pozo en placas de microtítulo de 96 pozos. Se añadió enzima activada (20 μl) a los pozos seguido por 20 μl de tampón de ensayo. Después se añadieron concentraciones apropiadas de los compuestos de ensayo disueltas en 10 μl de DMSO seguido por 50 μl de McaPLGLDpaAR (8 μM, preparado por dilución de DMSO patrón en tampón de ensayo). Para cada ensayo se examinaron por duplicado diez concentraciones de compuestos de ensayo. Los pozos de control no contenían ni enzima ni compuesto de ensayo. Las reacciones se incubaron a 37°C durante 2 horas. Se midió inmediatamente la fluorescencia a 405 nm con un fluorímetro SLT Fluostar (SLT Labinstruments GmbH, Grödig, Austria) usando excitación a 320 nm, sin que se detenga la reacción.

- 30 Se determinó el efecto del compuesto de ensayo a partir de la curva de respuesta a la dosis por las 10 concentraciones por duplicado de inhibidor. El CI<sub>50</sub> (la concentración de compuesto requerido para dar una disminución del 50% en actividad de la enzima) se obtuvo ajustando los datos a la ecuación,  $Y = a + ((b - a) / (1 + (c/X)^d))$ . (Y = inhibición conseguida para una dosis particular; X = la dosis en nM; a = mínimo y o cero % de inhibición; b = máximo y o 100% de inhibición; c = es el CI<sub>50</sub>; d = es la pendiente). Se redondeó el resultado a una cifra significativa.

Protocolo de Ensayo MMP12

- 35 Se ensayó en los compuestos de la invención la actividad inhibidora contra metaloelastasa (MMP12) en un ensayo usando un sustrato peptídico marcado de cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, FEBS Lett. 1.992; 263-266). El protocolo para este ensayo fue como se describió para el ensayo de MMP9 anterior.

Protocolo de Ensayo MMP1

- 40 Se ensayó en los compuestos de la invención la actividad inhibidora contra la colagenasa (MMP1) en un ensayo usando un sustrato peptídico marcado de cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, FEBS Lett. 1.992; 263-266). El protocolo para este ensayo fue como se describió para el ensayo de MMP9 anterior.

Resultados:

Clave para datos de ensayo

- |           |   |        |                  |
|-----------|---|--------|------------------|
| Intervalo | A | <100nM |                  |
| 45        |   | B      | 100-1.000 nM     |
|           |   | C      | 1.000- 10.000 nM |
|           |   | D      | >10.000 nM       |

Por ejemplo las actividades inhibidoras de algunos de los compuestos de los ejemplos contra MMP-12, MMP-9,

MMP-2 y MMP-1 se exponen en la siguiente tabla:

Ejemplo Número	MMP-9 (nM)	MMP-2 (nM)	MMP-1 (nM)	MMP-12 (nM)
4	A	A	D	A
5	A	A	D	A
6	B	B	D	A
12	A	A	D	A
13	A	A	D	A
14	A	A	D	A
20	A	A	D	A
62	A	A	D	A

#### B. Ensayo Biológico: Regeneración peritoneal inducida con IL2 en ratones

##### Protocolo

- 5 Ratones C3H (Elevage Janvier) (de 8 semanas, n=6) recibieron IL2 (SPRI, 20 µg/kg, 40 ml/kg, ip) 15 min después de la administración de las moléculas de ensayo. Veinticuatro horas más tarde, se sacrificaron los animales y el lavado de la cavidad peritoneal se realizó usando 3 x 5 ml de PBS - AEDT 1 mM (+4°C). Después de centrifugación (10 min a 314 rad/s (3.000 rpm)), se volvió a suspender el gránulo en 1 ml de PBS. Se contaron las células peritoneales usando un contador Beckman/Coulter. Se solubilizó IL2 en solución salina. Se solubilizaron o suspendieron los compuestos de ensayo de la invención en carboximetilcelulosa al 0,5% (CMC)/ Tween-20 al 0,25% y se administró por vía oral. Se usó dexametasona (0,1 mg/kg, po) como compuesto de referencia.

Por ejemplo, usando los compuestos de los ejemplos especificados, la inhibición de regeneración peritoneal inducida por IL-2 fue como se explica en la siguiente tabla:

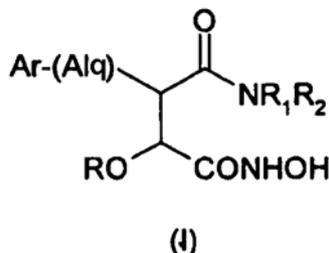
##### Regeneración peritoneal Inducida por IL-2

	Dosis (mg/kg)	Ruta	% Inhibición
Ejemplo 4	3	po	34%
Ejemplo 5	3	po	50%
Ejemplo 6	3	po	33%
Ejemplo 13	3	po	47%
Ejemplo 14	3	po	30%
Ejemplo 20	3	po	57%
Dexametazona	1	sc	76%

15

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un enantiómero o diastereómero del mismo o una sal, hidrato o solvato del mismo:



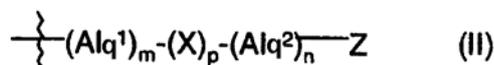
en la que

5 Ar representa un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

Alq representa un radical divalente alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> y

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un primer anillo heterocicloalquílico que está opcionalmente condensado con un segundo anillo cicloalquílico o heterocicloalquílico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, estando opcionalmente sustituido dicho primer y segundo anillo por al menos un grupo de fórmula (II):



en la que

m, p y n son independientemente 0 ó 1;

15 Z representa, hidrógeno o un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 átomos de anillo que está opcionalmente condensado con otro anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 átomos de anillo;

Alq<sup>1</sup> y Alq<sup>2</sup> representan independientemente radicales alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> divalentes opcionalmente sustituidos;

X representa -O-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -C(=O)-, -NH-, -NR<sub>3</sub>-,

-S(O<sub>2</sub>)NH-, -S(O<sub>2</sub>)NR<sub>3</sub>-, -NHS(O<sub>2</sub>)- o -NR<sub>3</sub>S(O<sub>2</sub>)-, donde R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R es metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R es etilo, n-propilo, isopropilo, n-, sec- o terc-butilo, ciclopropilo o ciclopentilo.

25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Ar es un anillo arílico o heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros, que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitrilo (-CN), -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> o -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> en las que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), fenilo o un anillo arílico o heteroarílico monocíclico de 5 ó 6 miembros.

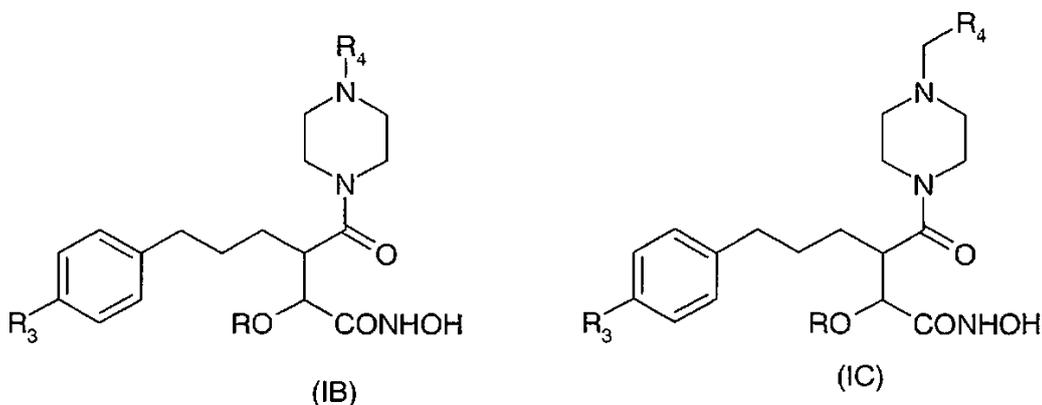
6. Un compuesto según la reivindicación 5 en el que un sustituyente opcional está en la posición 4 en el caso de un anillo de 6 miembros o en la posición 2 y/o 3 en el caso de un anillo de 5 miembros.

35 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Ar es fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-tienilo o 2- o 3-furanilo opcionalmente sustituido.

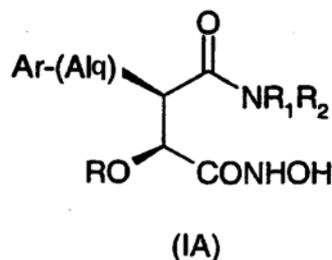
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que los sustituyentes opcionales en Ar

se seleccionan de metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, mercapto, fluoro, cloro y bromo.

9. Un compuesto según la reivindicación 5 en el que Ar es 4-(alcoxi C<sub>1</sub>C<sub>3</sub>)fenilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 5 en el que Ar es 4-etoxifenilo
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que Alq es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- o -CH=CHCH=CH-.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> forma un anillo de pirrolidinilo, morfolilo o tiomorfolilo.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> forma un anillo de piperidinilo o piperazinilo.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que en el grupo (II), cuando está presente, p es 0, Z es hidrógeno y al menos uno de n y m es 1.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que en el grupo (II), cuando está presente, m, n y p son todos 0 y Z es un anillo carbocíclico o heterocíclico unido directamente a un carbono del anillo o nitrógeno del anillo del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.
16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que en el grupo (II), cuando está presente, p es 0, al menos uno de m y n es 1, y Z es un anillo carbocíclico o heterocíclico unido a un carbono del anillo o nitrógeno del anillo del grupo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> vía un ligador de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> entre Z y el anillo -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que en el grupo (II), cuando está presente, p es 1.
18. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IB) o (IC) o un enantiómero o diastereómero del mismo o una sal, hidrato o solvato del mismo:



- en las que R es hidrógeno o metoxi, R<sub>3</sub> es trifluorometilo, trifluorometoxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo o halo; R<sub>4</sub> es (i) -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> o -COR<sub>5</sub> en las que R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de anillo, opcionalmente sustituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi o (ii) fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de anillo; opcionalmente sustituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), mercapto, mercaptoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, trifluorometilo, trifluorometoxi.
19. Un compuesto según la reivindicación 18 en el que un anillo heteroarílico que forma parte de R<sub>4</sub> es piridilo, pirimidinilo, triazinilo, tienilo o furanilo.
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la configuración estereoquímica mostrada en la fórmula (IA):



21. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 5 Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- 10 Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2RS-metil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(2,6-RS-dimetil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(tiomorfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 3R-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 15 Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 20 Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 25 Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(acetil-metil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(metil-propil-amino)-piperidin-1-carbonilo]-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-bencil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-isobutil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(3S-fenil-morfolin-4-carbonil)-hexanoico.
- 30 Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-3RS-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- Hidroxiamida del ácido 3R-(3S,4-dibencil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.

- Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-3RS-fenil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-3R-(4-trifluorometoxi-bencil)-butiramida.  
3R-bencil-2S,N-dihidroxi-4-morfolin-4-il-4-oxo-butiramida.  
3R-(4-Benciloxi-bencil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.
- 5 2S,N-dihidroxi-3R-(4-hidroxi-bencil)-4-oxo-4-piperidin-1-il-butiramida.  
4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-3R-(4-benciloxi-bencil)-2S,N-dihidroxi-4-oxo-butiramida.  
Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(morfolin-4-carbonil)-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- 10 Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3R-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carbonil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2S-hidroxi-3R-(pirrolidin-1-carbonil)-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(2S-bencil-4-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 15 Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(5-bromo-tiofeno-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 20 Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(5-bencenosulfonil-tiofeno-2-sulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(4-butoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.
- 25 Hidroxiamida del ácido 3R-[4-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperazin-1-carbonilo]-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonilo]-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-3R-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-hexanoico.
- 30 Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-etoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-metoxi-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-metil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.  
Hidroxiamida del ácido 3R-(4-bencil-2S-i-butil-piperazin-1-carbonil)-6-(4-fluoro-fenil)-2S-hidroxi-hexanoico.
- 35 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.  
Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.
- 40 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.  
Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-

1-carboxílico.

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-metil-piperazin-1-carboxílico.

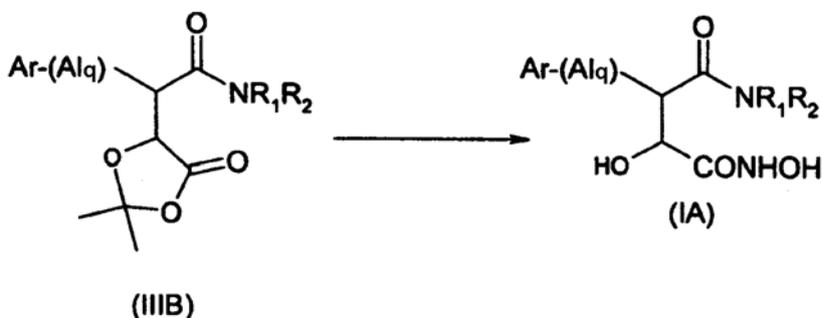
5 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2R-(1S-hidroxi-hidroxicarbamoil-metil)-pentanoil]-2S-i-butil-piperazin-1-carboxílico.

Hidroxiamida del ácido 6-(4-etoxi-fenil)-2S-metoxi-3R-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-carbonil]-hexanoico.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

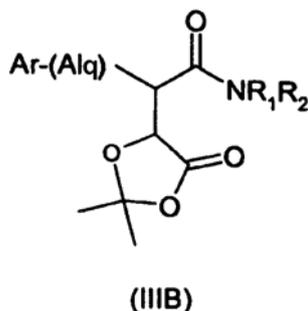
10 23 ~~Uso~~ de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un agente para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones responsables de la inhibición de MMP-12 y/o MMP-9, seleccionado de enfermedad fibrótica, esclerosis múltiple, enfisema, bronquitis y asma.

24. Un método para preparar inhibidores de la metaloproteinasa de fórmula (IA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que R es hidrógeno, que comprende la etapa de desprotección y/o transformación de:



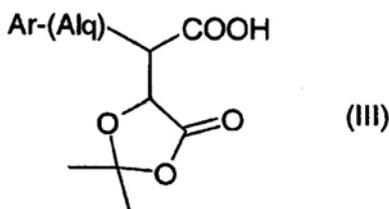
15 en la que Ar, Alq, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

25. Un compuesto de fórmula (III B)



en la que Ar, Alq, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

20 26. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 25, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto según la fórmula (III)



con una amina cíclica HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, en la que Ar, Alq, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.