

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 093**

51 Int. Cl.:
C07D 295/18 (2006.01)
C07D 317/34 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06707864 .2**
96 Fecha de presentación: **27.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1844032**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE N-HIDROXIAMIDA Y SU USO.**

30 Prioridad:
31.01.2005 EP 05100646
01.02.2005 US 648931 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VADUZ, CH

72 Inventor/es:
SWINNEN, Dominique y
GONZALEZ, Jerome

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 093 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 N-hidroxiamida y su uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de N-hidroxiamida de la fórmula (I), a composiciones farmacéuticas de los mismos, a procedimientos para prepararlos y a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades respiratorias y fibrosis. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de N-hidroxiamida para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad o función de las metaloproteinasas de la matriz, especialmente gelatinasas y metaloelastasa.

10 Antecedentes de la invención

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) que deben el nombre a su dependencia de un ion metálico (cinc) en el sitio activo.

15 Las metaloproteinasas de la matriz (las MMP) forman una sub-familia de metaloproteinasas que tiene como una de las principales funciones biológicas catalizar la degradación del tejido conjuntivo o de la matriz extracelular a través de su capacidad para hidrolizar diferentes componentes del tejido o de la matriz, tales como colágenos, gelatinas, proteoglicanos, fibronectinas y elastina.

20 La familia de las metaloproteinasas de la matriz se divide además según su función y sus sustratos (*Visse et al., 2003, Circ. Res., 92, 827-839*) y comprende colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelisininas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), las MMP de tipo membrana (MT-MMP-1 a MT-MMP-6 y MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 y MMP-25), matrilisininas (MMP-7 y MMP-26) y otras MMP no clasificadas tales como metaloelastasa (MMP-12), enamelinina (MMP-20), epilisinina (MMP-28), MMP-19, MMP-22 y MMP-23.

25 Aparte de su papel en la degradación del tejido conjuntivo, las MMP están implicadas en la biosíntesis del TNF-alfa y en el proceso de proteólisis post-traducciona, o desprendimiento de proteínas de la membrana biológicamente importantes (*Hooper et al., 1997, Biochem J, 321, 265-279*). Las MMP contribuyen, por ejemplo, al crecimiento local y a la dispersión de las lesiones malignas han sido por tanto una diana para el desarrollo de fármacos anti-tumorales (*Fingleton et al., 2003, Expert Opin. Ther. Targets, 7(3): 385-397*). Se ha demostrado que trastornos tales como los trastornos inflamatorios como la artritis (*Clark et al., 2003, Expert. Opin. Ther Targets, 7(1): 19-34* y *Liu et al., 2004, Arthritis and Rheumatism, 50(10), 3112-3117*), trastornos respiratorios tales como enfisema, aterosclerosis (*Galís et al., 2002, Circ. Res., 90: 251-262*), trastornos neurológicos tales como enfermedades degenerativas del sistema nervioso, esclerosis múltiple (*Leppert et al., 2001, Brain Res. Rev., 36: 249-257*), periodontitis (*Ingman et al., 1996, J. Clin. Periodontol., 23:1127-1132*), parto prematuro (*Makrakis et al., 2003, J. Matern Fetal & Neonatal Medicine, 14(3): 170-6*) y cicatrización de heridas, están asociados con la expresión y/o actividad de las MMP.

35 Se han desarrollado una amplia variedad de inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz (los MMPI) (*Skiles et al., 2001, Current Medicinal Chemistry, 8, 425-474; Peterson, 2004, Heart Failure Reviews, 9, 63-79; Henrotin et al., 2002, Expert Opin. Ther. Patents, 12(1): 29-43; WO 03/084941; WO 95/33731*). Sin embargo, muchos MMPI presentan un síndrome musculoesquelético (tendinitis, fibroplasias, mialgia, artroalasia) como efecto secundario limitante de la dosis. Se ha propuesto que la inhibición de MMP-1 o MMP-14 puede ser responsable de estos efectos.

40 Por lo tanto, existe una necesidad creciente de desarrollar inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz con un perfil de especificidad bien definido.

Se han descrito inhibidores específicos, especialmente de MMP-1, incluyendo los inhibidores de MMP-13 (*Stotnicki et al., 2003, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 6(5):742-759*), inhibidores de MMP-12 (*WO 01/83461*), inhibidores de MMP-2 y MMP-9 (*Wada et al., 2002, J. Biol. Chem. 45, 219-232*).

45 La alta relevancia de la ruta de metaloproteinasas en algunas enfermedades ampliamente extendidas, aumenta la necesidad de desarrollar inhibidores, incluyendo inhibidores selectivos de las MMP, especialmente de gelatinasas tales como MMP-2 y/o MMP-9 y/o MMP-12.

Sumario de la invención

50 Es un objetivo de la invención proporcionar sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o prevención de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis.

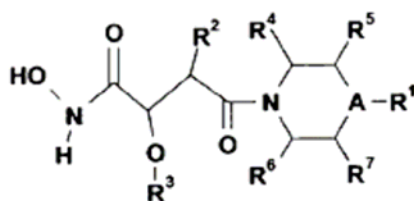
5 Es particularmente un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos químicos que sean capaces de modular, especialmente inhibir la actividad o función de las metaloproteinasas de la matriz, especialmente gelatinasas y elastasa en los mamíferos, especialmente en los seres humanos.

10 Es además un objetivo de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas seleccionadas de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis.

Es además un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar compuestos químicos según la invención.

15 Es finalmente un objetivo de la presente invención proporcionar sustancias para uso en un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados de los trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis.

En un primer aspecto, la invención proporciona derivados de N-hidroxiamida de la fórmula (I):



(I)

en la que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en la descripción detallada.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para uso como un medicamento.

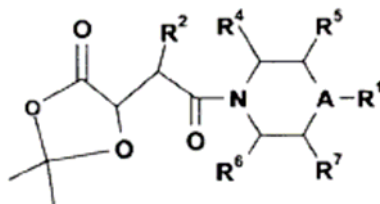
25 En un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado de los trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para uso en un método de tratamiento que comprende la administración de un compuesto según la fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

30 En un sexto aspecto, la invención proporciona un método de síntesis de un compuesto según la fórmula (I).

En un séptimo aspecto, la invención proporciona compuestos según la fórmula (IV):



(IV)

en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que constituyen los compuestos según la invención y se pretende que se apliquen de manera uniforme en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que otra cosa indicada expresamente en la definición proporcione una definición más amplia.

El término “las MMP” se refiere a “metaloproteinasas de la matriz”. Para las últimas revisiones de las MMP, véase *Visse et al., 2003 cita anterior; Fingleton et al., 2003, cita anterior; Clark et al., 2003, cita anterior y Doherty et al., 2002, Expert Opinion Therapeutic Patents 12(5): 665-707*.

Son ejemplos ilustrativos pero no limitantes de tales MMP los siguientes:

10 Colagenasas: usualmente asociadas con enfermedades ligadas a la degradación del tejido basado en colágeno, por ejemplo la artritis reumatoide y la osteoartritis:

MMP-1 (conocida también como colagenasa 1, o colagenasa de los fibroblastos), sustratos de colágeno I, colágeno II, colágeno III, gelatina, proteoglicanos. Se cree que la sobre-expresión de esta enzima está asociada con enfisema, con hiperqueratosis y aterosclerosis, y está sobreexpresada sola en el carcinoma papilar.

15 MMP-8 (conocida también como colagenasa 2, o colagenasa de los neutrófilos), sustratos de colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno V, colágeno VII, colágeno IX, gelatina, la sobre-expresión de la misma puede llevar a úlceras crónicas que no cicatrizan.

20 MMP-13 (conocida también como colagenasa 3), sustratos de colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno IV, colágeno IX, colágeno X, colágeno XIV, fibronectina, gelatina, identificada recientemente como sobre-expresada sola en el carcinoma de mama e implicada en la artritis reumatoide.

Estromelisinias:

MMP-3 (conocida también como estromelisina I), sustratos de colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno IX, colágeno X, laminina, nidogen, se cree que su sobre-expresión está implicada en la aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

25 Gelatinasas – se cree que su inhibición ejerce un efecto favorable sobre el cáncer, en particular sobre la invasión y metástasis.

30 MMP-2 (conocida también como gelatinasa A, gelatinasa de 72 kDa, colagenasa de la membrana basal, o proteoglicanasa), sustratos de colágeno I, colágeno II, colágeno IV, colágeno V, colágeno VII, colágeno X, colágeno XI, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen, se cree que está asociada con la progresión del tumor a través de la especificidad para el colágeno tipo IV (alta expresión observada en tumores sólidos y se cree que está asociada con su capacidad para crecer, invadir, desarrollar nuevos vasos sanguíneos y producir metástasis) y que está implicada en la inflamación aguda de pulmón y en el síndrome de distrés respiratorio (*Krishna et al., 2004, Expert Opin. Invest. Drugs, 13(3): 255-267*).

35 MMP-9 (conocida también como gelatinasa B, o gelatinasa de 92 kDa), sustratos de colágeno I, colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno VII, colágeno X, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen. Se cree que la anterior enzima está asociada con la progresión del tumor a través de la especificidad para el colágeno tipo IV, que es liberada por los eosinófilos en respuesta a factores exógenos tales como contaminantes del aire, alérgenos y virus, que está implicada en la respuesta inflamatoria en la esclerosis múltiple (*Opdenakker et al., 2003, The Lancet Neurology, 2, 747-756*) y el asma, y que está implicada en la inflamación aguda de pulmón, síndrome de distrés respiratorio, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) y/o asma (*Krishna et al., 2004, cita anterior*). Se cree también que la MMP-9 está implicada en el ictus (*Horstmann et al., 2003, Stroke 34(9), 2165-70*).

Las MMP no clasificadas:

45 MMP-12 (conocida también como metaloelastasa, elastasa de los macrófagos humanos, o HME), sustratos de fibronectina, laminina, se cree que desempeña un papel en la inhibición del crecimiento del tumor y en la regulación de la inflamación tal como la esclerosis múltiple (*Vos et al., 2003, Journal of Neuroimmunology, 138, 106-114*) y que desempeña un papel patológico en el enfisema, COPD (*Belvisi et al., 2003, Inflamm. Res., 52; 95-100*) y en la aterosclerosis, aneurismas y restenosis.

50 La expresión “trastorno asociado a MMP” se refiere a un trastorno que es tratable según la invención y que engloba todos los trastornos en los que la expresión y/o la actividad de al menos una MMP necesita ser reducida independientemente de la causa de dichos trastornos. Tales trastornos incluyen, por ejemplo, los causados por la degradación inapropiada de la matriz extracelular (ECM).

Son ejemplos ilustrativos pero no limitantes de tales trastornos asociados a MMP, los siguientes:

- Cáncer tal como cáncer de mama y tumores sólidos; trastornos inflamatorios tales como por ejemplo enfermedades inflamatorias del intestino y neuroinflamación tal como esclerosis múltiple; enfermedades de pulmón tales como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda, y síndrome de distrés respiratorio agudo; enfermedades dentales tales como enfermedad periodontal y gingivitis; enfermedades de las articulaciones y huesos tales como osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática crónica; enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, pancreatitis, lupus, gloméruloesclerosis, fibrosis de la piel en esclerosis sistémica, fibrosis post-radiación y fibrosis quística; patologías vasculares tales como aneurisma de aorta, aterosclerosis, hipertensión, cardiomiopatía e infarto de miocardio; restenosis; trastornos oftalmológicos tales como retinopatía diabética, síndrome del ojo seco, degeneración macular y ulceración corneal y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central tal como esclerosis lateral amiotrófica.
- 5 “Alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de este término son grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-hexilo y similares. Por analogía, “alquilo C₁-C₁₂” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo los grupos “alquilo C₁-C₆” y grupos heptilo, octilo, nonilo, decanoilo, undecanoilo y dodecanoilo y “alquilo C₁-C₁₀” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 10 átomos de carbono, “alquilo C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 8 átomos de carbono y “alquilo C₁-C₅” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 5 átomos de carbono.
- 10 “Heteroalquilo” se refiere a alquilo C₁-C₁₂, preferiblemente alquilo C₁-C₆, en el que al menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxi-etilo.
- 15 “Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.
- 20 “Alquil C₁-C₆-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metil-fenilo, etil-fenilo y similares.
- 25 “Aрил-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropanoilo, bencilo y similares.
- 30 “Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o a un grupo heteroaromático de anillos condensados bicíclico o tricíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 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, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-*b*]piridilo, pirido[3,2-*b*]piridilo, pirido[4,3-*b*]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.
- 35 “Alquil C₁-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metilo furilo y similares.
- 40 “Heteroaril-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furilo metilo y similares.
- 45 “Alquenil C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Los grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), *n*-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.
- “Alquenil C₂-C₆-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, incluyendo vinil-fenilo y similares.
- “Aрил-alquenilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo fenil-vinilo y similares.
- 50 “Alquenil C₂-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, incluyendo vinil-piridinilo y similares.
- “Heteroaril-alquenilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinil-vinilo y similares.

- “Alquinilo C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.
- 5 “Cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilo C₃-C₈ incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 10 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NR, siendo definido R como hidrógeno o metilo. Los heterocicloalquilos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y similares.
- “Alquil C₁-C₆-cicloalquilo” se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metil-ciclopentilo y similares.
- 15 “Cicloalquil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo C₃-C₈, incluyendo 3-ciclopentil-propilo y similares.
- “Alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo” se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo 1-metilpiperazina y similares.
- “Heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 4-metil-piperidilo y similares.
- “Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.
- 20 “Carboxi-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.
- “Acilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye “alquilo C₁-C₁₂”, preferiblemente “alquilo C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril-alquilo C₁-C₆”, “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆” o “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.
- 25 “Acil-alquilo C₁-C₆” para los grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo acetilo, 2-acetiletilo y similares.
- “Acil-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.
- 30 “Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.
- “Aciloxi-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo éster etílico del ácido propiónico y similares.
- 35 “Alcoxi” se refiere al grupo -O-R en el que R incluye “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “hetero-arilo” o “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”. Los grupos alcoxi preferidos incluyen por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.
- “Alcoxi-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alcoxi que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metoxi, metoxietilo y similares.
- “Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆” o “heteroalquilo”.
- 40 “Alcoxycarbonil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.
- “Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅ o arilo o heteroarilo o “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, incluyendo N-fenil-formamida.
- 45 “Aminocarbonil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil-acetamida, N,N-dietil-acetamida y similares.
- “Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

“Acilamino-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

5 “Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”, y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8-miembros.

“Ureido-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

10 “Carbamato” se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

15 “Amino” se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno o “alquilo C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8-miembros.

“Amino-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

20 “Amonio” se refiere a un grupo -N⁺RR'R" cargado positivamente, en el que cada R, R', R" es independientemente “alquilo C₁-C₆” o “alquil C₁-C₆-arilo” o “alquil C₁-C₆-heteroarilo”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8-miembros.

25 “Amonio-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinio y similares.

“Halógeno” se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

30 “Sulfoniloxi” se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

“Sulfoniloxi-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

35 “Sulfonilo” se refiere a un grupo “-SO₂-R” en el que R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

40 “Sulfonil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

45 “Sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(O)-R” en el que R se selecciona de H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

“Sulfinil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

50 “Sulfanilo” se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”. Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares.

“Sulfanil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

“Sulfonilamino-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

“Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “aril-alquenilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo C₂-C₆”, “aril-alquinilo C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”.

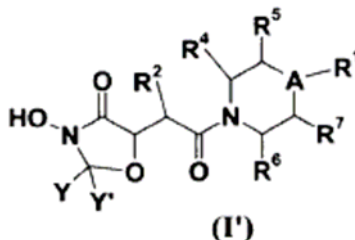
“Aminosulfonil-alquilo C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

“Sustituido o insustituido”: A menos que se indique otra cosa en la definición del sustituyente individual, los grupos indicados anteriormente, tales como los grupos “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo” etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo C₁-C₆”, “alquenilo C₂-C₆”, “alquinilo C₂-C₆”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “aril-alquilo C₁-C₆”, “heteroaril-alquilo C₁-C₆”, “cicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆”, “amino”, “amónio”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxicarbonilo”, “ureido”, “arilo”, “carbamato”, “heteroarilo”, “sulfínilo”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxi”, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y similares.

“Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos de la fórmula (I) especificados más adelante. Ejemplos de tales sales incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales de adición de base formadas por la reacción de compuestos de la fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como los seleccionados del grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalino-térreos (por ejemplo calcio o magnesio), o con alquilaminas orgánicas primarias, secundarias o terciarias. Las sales de aminas derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaina, piperidina, piperazina y similares se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

También están comprendidas las sales que se forman a partir de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), así como las sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico, y ácido polilacturónico.

“Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad descrita en esta memoria. El término “indirectamente” engloba también los profármacos que se pueden convertir en la forma activa del fármaco a través de enzimas endógenas o por el metabolismo. Dicho profármaco está constituido por el propio compuesto fármaco activo y un grupo químico que lo enmascara. Este grupo enmascarador puede ser un acetónido cíclico de la fórmula (I') en la que Y es un metilo o un hidrógeno, y Y' es metilo, alquilo C₂-C₄, fenilo, bencilo, opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, cloro y fluoro; A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en la descripción detallada.



“Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, esto es una síntesis que incluye materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, con lo que se obtiene un excedente de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente 52 % ee.

5 Un “interferón” o “IFN”, como se usa en esta memoria, pretende incluir cualquier molécula definida como tal en las publicaciones, que comprende por ejemplo todos los tipos de IFN mencionados en la sección anterior “Antecedentes de la invención”. En particular, están incluidos en la definición anterior IFN- α , IFN- β y IFN- γ . El IFN- β es el IFN preferido según la presente invención. El IFN- β adecuado según la presente invención está comercialmente disponible por ejemplo como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering).

10 El término “interferón-beta (IFN-beta o IFN- β)”, como se usa en esta memoria, pretende incluir el interferón de los fibroblastos en particular de origen humano, que se obtiene por aislamientos partir de fluidos biológicos o que se obtiene por técnicas de DNA recombinante a partir de células hospedantes procariotas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. Preferiblemente, el IFN-beta pretende significar interferón beta-1a recombinante.

15 El IFN- β adecuado según la presente invención está comercialmente disponible por ejemplo como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). También es preferido el uso de interferones de origen humano de acuerdo con la presente invención. El término interferón, como se usa en esta memoria, pretende englobar sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos del mismo.

20 Rebif® (interferón- β recombinante) es el último desarrollo en la terapia de interferón para la esclerosis múltiple (MS) y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif® es interferón (IFN)-beta 1a, producido a partir de líneas celulares de mamífero. Se estableció que el interferón beta-1a administrado subcutáneamente tres veces a la semana es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente/recidivante (RRMS). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo sobre el curso a largo plazo de la MS mediante la reducción del número y gravedad de las recidivas y la reducción de la carga de la enfermedad y de la actividad de la enfermedad medida por MRI.

25 La dosificación de IFN- β en el tratamiento de la MS remitente-recidivante según la invención depende del tipo de IFN- β usado.

De acuerdo con la presente invención, cuando el IFN es IFN- β 1b recombinante producido en *E. Coli*, comercialmente disponible con la marca de fábrica Betaseron®, se puede administrar preferiblemente subcutáneamente en días alternos a una dosis de aproximadamente 250 a 300 μ g o 8 MIU a 9,6 MIU por persona.

30 De acuerdo con la presente invención, cuando el IFN es IFN- β 1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible con la marca de fábrica Avonex®, se puede administrar preferiblemente intramuscularmente una vez a la semana a una dosis de aproximadamente 30 μ g a 33 μ g o 6 MIU a 6,6 MIU por persona.

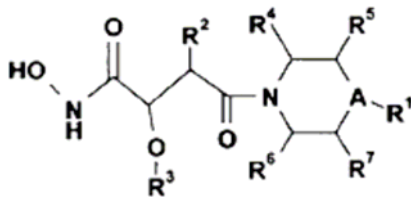
35 De acuerdo con la presente invención, cuando el IFN es IFN- β 1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible con la marca de fábrica Rebif®, se puede administrar preferiblemente sub-cutáneamente tres veces a la semana (TIW) a una dosis de 22 a 44 μ g o 6 MIU a 12 MIU por persona.

40 Los compuestos según la presente invención comprenden también las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales de la fórmula (I) farmacéuticamente aceptables preferidas son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables tales como las sales hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y *para*-toluenosulfonato.

45 Se ha encontrado ahora que los compuestos de la presente invención son moduladores de las metaloproteinasas de la matriz, especialmente gelatinasas y elastasa, incluyendo MMP-2 y/o MMP-9 y/o MMP-12. Cuando la enzima metaloproteinasas de la matriz es inhibida por los compuestos de la presente invención, las MMP inhibidas son incapaces de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención son por tanto útiles en el tratamiento y prevención de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro, endometriosis, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, enfermedades respiratorias y fibrosis.

50

En una realización, la invención proporciona derivados de la fórmula (I)



en la que:

A se selecciona de -C(B)- y N;

- 5 B es H o B forma un enlace con cualquiera de R⁵ o R⁷;
 R¹ se selecciona de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
 cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, incluyendo ciclohexilo;
 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
- 10 arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, fluorofenilo (por ejemplo 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo), clorofenilo (por ejemplo 2-clorofenilo, 4-clorofenilo), metoxi-fenilo (por ejemplo 4-metoxifenilo), etoxi-fenilo (por ejemplo 4-etoxifenilo), cianofenilo (por ejemplo 2-cianofenilo), trifluorometil-fenilo (por ejemplo 4-trifluorometoxi-fenilo), bifenilo (por ejemplo 4-bifenilo) y 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo;
- 15 heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido, tal como piridinilo, metil-piridinilo (por ejemplo 4-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo), cloro-piridinilo (por ejemplo 6-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo), trifluorometil-piridinilo (por ejemplo 3-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo), ciano-piridinilo (por ejemplo 5-cianopiridin-2-ilo), fenil-piridinilo (por ejemplo 5-fenil-piridin-2-ilo) y piridinilo condensado opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-[6-metil-2-(trifluorometil)quinolin-4-ilo]);
- 20 incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-pirazin-2-ilo); incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 3-fenil-tiadiazolilo (por ejemplo 3-fenil-1,2,4-tiadiazolil-5-ilo); incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 4-pirimidinil-2-ilo); incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo;
- 25 cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, incluyendo 2-morfolin-4-iletilo;
 heteroaril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, incluyendo 2-tienil-etilo;
 amino opcionalmente sustituido, incluyendo fenil-amino opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil-amino, 3-metoxifenil-amino, 3-(dimetilamino)fenil-amino, 4-etoxifenil-amino), heteroaril-amino (por ejemplo 4-trifluorometil)pirimidin-2-ilo, 3-aminopiridin-2-ilo); y
- 30 alcoxi opcionalmente sustituido, incluyendo 4-(piridin-2-iloxi), 4-(trifluorometil)fenoxi, 2-clorofenoxi;
 R² es H;
 R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;
- 35 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, incluyendo metilo;
 alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁷ pueden formar juntos un enlace -CH₂- por ejemplo para formar con el anillo de piperazina un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo;
 así como las formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 En una realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R¹ es arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo opcionalmente sustituido, incluyendo fluorofenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), metoxi-fenilo (por ejemplo 4-trifluorometoxi-fenilo) y bifenilo (por ejemplo 4-bifenilo-4-ilo).
- En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R³ es H.
- 45 En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R⁵, R⁶ y R⁷ son H.
- En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R⁴ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, incluyendo metilo.
- En otra realización, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R⁴ es H.

En una realización más, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R⁴ es metilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que A es N.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en la que R¹ es arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido; R³, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; R⁴ se selecciona de H y metilo; A es N.

5 Los compuestos de la presente invención incluyen en particular los seleccionados del siguiente grupo:

(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida;

(2S)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida;

(2S)-N,2-dihidroxi-4-[(2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-4-oxobutanamida;

(2S)-4-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida.

10 En otra realización de la invención, se proporcionan derivados de N-hidroxiamida según la fórmula (I) para uso como un medicamento.

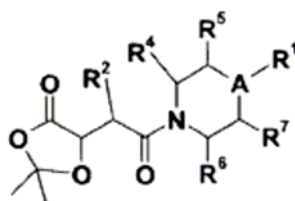
En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de N-hidroxiamida según la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización de la invención, se proporciona el uso de derivados de N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, ictus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, enfisema, enfermedad pulmonar
20 obstructiva crónica (COPD), y fibrosis, incluyendo fibrosis hepática y pulmonar, fibrosis pancreática y fibrosis hepática.

En otra realización de la invención, se proporciona el uso de derivados de N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de una formulación farmacéutica para la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad de la metaloproteinasa de la matriz. Particularmente, se proporciona el uso según la invención en el que dicha metaloproteinasa de la matriz se selecciona de MMP-2, MMP-9 y MMP-12. Preferiblemente, los compuestos según
25 la invención son inhibidores selectivos de las metaloproteinasas seleccionadas de MMP-2, MMP-9 y/o MMP-12 por encima de MMP-1.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para uso en un método de
30 tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que comprende la administración de un compuesto según la fórmula (I), a un paciente que lo necesite y en el que la enfermedad se selecciona de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro, endometriosis, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y fibrosis, incluyendo fibrosis hepática y pulmonar, fibrosis pancreática y fibrosis hepática.

35 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de N-hidroxiamida según la invención, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un derivado H₂NO-R⁸:

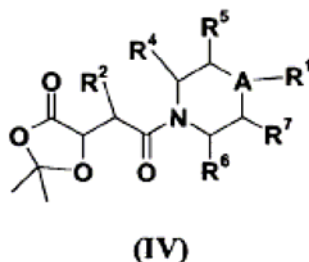


(IV)

40 en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente y R⁸ se selecciona de H y un grupo protector tal como t-butilo, bencilo, trialkilsililo, tetrahidropiraniilo.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de N-hidroxiamida según la invención, que comprende opcionalmente además una etapa de desprotección (separación de R⁸, cuando R⁸ no es H).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (IV):



en la que A, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido antes.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (IV) seleccionado del grupo:

- 5 (5R)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona;
 (5S)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona;
 (5S)-2,2-dimetil-5-[2-((2R)-2-metil-4-{4-[(trifluorometil)oxil]fenil}piperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-dioxolan-4-ona;
 (5S)-5-{2-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona;

10 Los compuestos de la invención se han denominado de acuerdo con los estándares usados en el programa "ACD/Name" de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.06 Release).

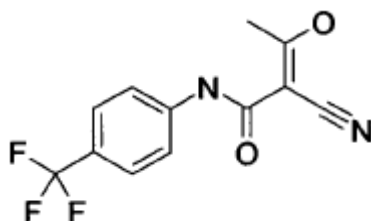
15 Los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro, endometriosis, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis, incluyendo fibrosis hepática y pulmonar, fibrosis pancreática y fibrosis hepática.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, especialmente enfermedades desmielinizantes tal como la esclerosis múltiple, solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, en el que el co-agente se selecciona por ejemplo de los siguientes compuestos:

- 20 (a) Interferones, por ejemplo interferones pegilados o no pegilados, por ejemplo administrados por vía subcutánea, intramuscular u oral, preferiblemente interferón beta;
 (b) Glatiramer, por ejemplo en la forma de acetato;
 (c) Inmunodepresores con actividad opcionalmente antiproliferativa/antineoplásica, por ejemplo mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, o esteroides, por ejemplo metilprednisolona,
 25 prednisona o dexametasona, o agentes que segregan esteroides, por ejemplo ACTH;
 (d) Inhibidores de la adenosina-desaminasa, por ejemplo Cladribine;
 (e) Inhibidores de la expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, por ejemplo antagonistas de la integrina $\alpha 4/\beta 1$ de VLA-4 y/o integrinas alfa-4-beta-7, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN0).

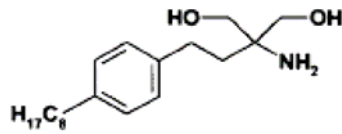
30 A continuación se describen otros co-agentes tales como agentes anti-inflamatorios (en particular para enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple):

Otro agente anti-inflamatorio es Teriflunomide que está descrito en el documento WO 02/080897

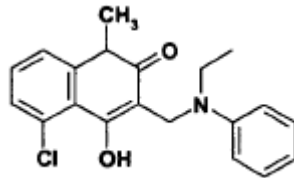


35

Otro agente anti-inflamatorio más es Fingolimod que está descrito en los documentos EP-727406, WO 2004/028251 y WO 2004/028251.

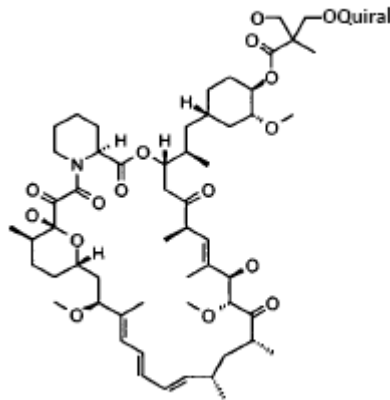


Otro agente anti-inflamatorio más es Laquinimod que está descrito en el documento WO 99/55678.

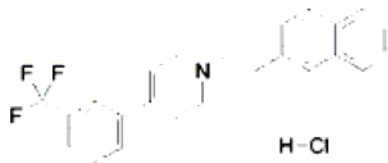


5

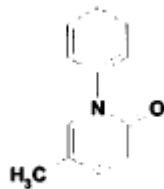
Otro agente anti-inflamatorio más es Tensirolimus que está descrito en el documento WO 02/28866.



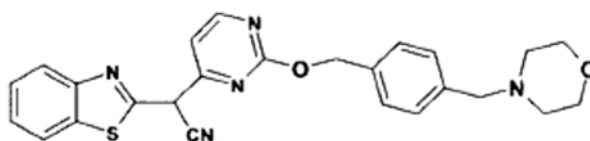
Otro agente anti-inflamatorio más es Xaliprodone que está descrito en el documento WO 98/48802.



10 Otro agente anti-inflamatorio más es Deskar Pirfenidone que está descrito en el documento WO 03/068230.

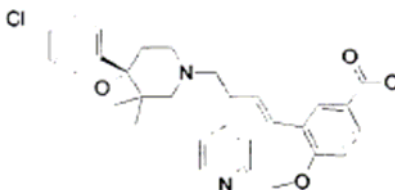


Otro agente anti-inflamatorio más es el derivado de benzotiazol que sigue que está descrito en el documento WO 01/47920.

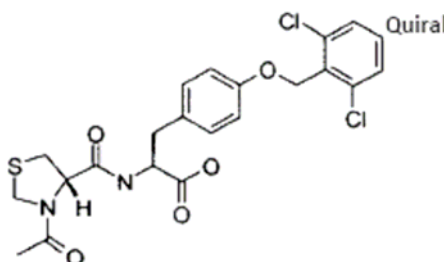


5 Otro agente anti-inflamatorio más es uno de los derivados del ácido hidroxámico descrito en el documento WO 03/070711.

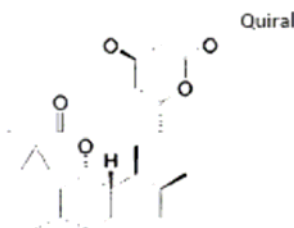
Todavía otro agente anti-inflamatorio más es MLN3897 que está descrito en el documento WO 2004/043965.



Todavía otro agente anti-inflamatorio más es CDP323 que está descrito en el documento WO 99/67230.



10 Todavía otro agente anti-inflamatorio más es Simvastatina que está descrito en el documento WO 01/45698.



Todavía otro agente anti-inflamatorio más es Fampridine que está descrito en el documento US 5.540.938.

15 Los compuestos según la presente invención comprenden también sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables tales como las sales hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y *para*-toluenosulfonato.

20 Los derivados incluidos en los ejemplos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se podrá apreciar que cuando se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (esto es temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), se pueden usar también otras condiciones experimentales a menos que se indique otra

cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los particulares reactantes o disolventes usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica, utilizando procedimientos rutinarios de optimización.

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran típicamente en la forma de una composición farmacéutica. De aquí que las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable por lo tanto estén también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica conoce una gran variedad de tales vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

10 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de los mismos, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas llenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todas para uso oral, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de los mismos pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener una cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diario que se pretende emplear.

15 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de esta invención se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada será determinada típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la enfermedad a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la dosificación exacta. El término "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas farmacéuticas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas, premedidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el derivado de la invención es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso), siendo el resto diferentes vehículos o excipientes y ayudas del proceso útiles para preparar la forma farmacéutica deseada.

25 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, alguno de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, o aroma de naranja.

30 Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina o solución salina tamponada con fosfato inyectable estéril, u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado antes, los derivados de N-hidroxiamida de la fórmula (I) en tales composiciones es típicamente un componente menor, frecuentemente en el intervalo entre 0,05 a 10 % en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

35 Los componentes descritos antes para composiciones de administración oral o inyectable son meramente representativos. Materiales adicionales así como técnicas de preparación y similares se detallan en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pa., que se incorpora aquí como referencia.

40 Los compuestos de esta invención se pueden administrar también en formas de liberación sostenida o sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales representativos de liberación sostenida se puede encontrar también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

55

Síntesis de los compuestos de la invención:

Los nuevos derivados según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por varios métodos sintéticos, utilizando protocolos de química tanto en fase de solución como en fase sólida. Se describirán ejemplos de rutas sintéticas para ello.

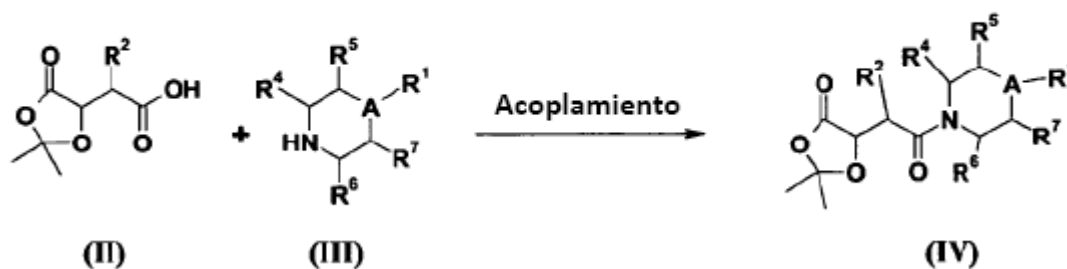
5 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que siguen:

10 aq (acuoso), eq (equivalente), h (hora), g (gramo), i.p. (intraperitoneal), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertzio), min (minuto), mm (milímetro), μm (micrómetro), mmol (milimol), mM (milimolar), m.p. (punto de fusión), mL (mililitro), μL (microlitro), p.o. (*per os*), s.c. (subcutáneo), BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), CDCl_3 (cloroformo deuterado), CH_3CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil-carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil-carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d_6 (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electro-pulverización), Et_2O (éter dietílico), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), LC (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil-*terc*-butil-éter), NMM (N-metil-morfolina), NMR (resonancia magnética nuclear), RT (temperatura ambiente), PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), Rt (tiempo de retención), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), THP (tetrahidropiraniolo), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Métodos sintéticos:

20 Un procedimiento preferido para preparar un compuesto de la fórmula (I) consiste en acoplar un ácido di-carboxílico protegido con dioxolano de la fórmula (II) con la amina apropiada (III) para formar el intermedio (IV) en el que A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido antes (Esquema 1 más adelante). Los protocolos generales para tal acoplamiento se dan más adelante en los Ejemplos, utilizando condiciones y métodos, bien conocidos para los expertos en la técnica, para preparar un enlace amídico a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo cloruro de acilo), con o sin agentes de acoplamiento estándar, tales como por ejemplo DIC, EDC, TBTU, DCC, HATU, PyBOP®, cloroformiato de isobutilo, yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama) u otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA, NMM en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF.

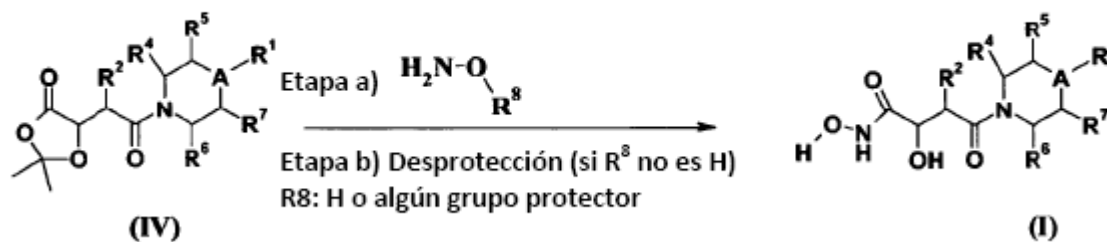
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula (III) están comercialmente disponibles o se pueden obtener a partir de los protocolos descritos aquí.

35 El intermedio de la fórmula (IV) se puede hacer reaccionar con una hidroxilamina o con una hidroxilamina protegida $\text{H}_2\text{NO-R}^8$ en la que R^8 es un grupo protector tal como t-butilo, bencilo, trialkilsililo o cualquier grupo protector adecuado, seguido por una etapa de desprotección conocida para formar el compuesto de la fórmula (I) (Esquema 2 que sigue).

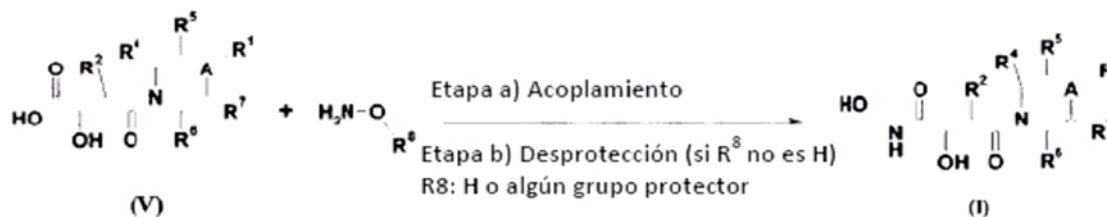
Esquema 2



Los intermedios de la fórmula (II) se pueden preparar por métodos conocidos o mediante los protocolos descritos aquí.

- 5 Una vía alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede ser el acoplamiento de un ácido carboxílico de la fórmula (V) con hidroxilamina o con una hidroxilamina protegida $\text{H}_2\text{NO}-\text{R}^8$ en la que R^8 es un grupo protector tal como t-butilo, bencilo, trialquilsililo, tetrahidropiraniilo (THP) o cualquier grupo protector adecuado, con o sin agentes de acoplamiento estándar, tales como por ejemplo DIC, EDC, TBTU, DCC, HATU, PyBOP®, cloroformiato de isobutilo, yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama), seguido por una etapa de desprotección conocida para formar el compuesto de la fórmula (I) (Esquema 3 que sigue).

Esquema 3



- 10 Los datos de la HPLC proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron como sigue. Columnas HPLC: columna Waters Xterra® MS C_8 50 mm×4,6 mm a un caudal de 2 mL/min para las condiciones A y B. Columna Waters Xterra® MS C_8 150 mm×4,6 mm a un caudal de 1 mL/min para las condiciones C y D. Condiciones A: 8 min de gradiente desde TFA al 0,1 % en H_2O hasta TFA al 0,07 % en CH_3CN . Condiciones B: 8 min de gradiente desde 95 % de H_2O hasta 100 % de CH_3CN . Condiciones C: 20 min de gradiente desde 95 % de H_2O hasta 100 % de CH_3CN . Condiciones D: 20 min de gradiente desde 95 % de H_2O hasta 40 % de CH_3CN . Detección por UV (maxplot) para todas las condiciones.

- 20 Las HPLC preparativas se obtuvieron con una columna Waters Xterra® Prep MS C_8 10 μm 300 mm×30 mm; detección por UV (254 nm y 220 nm); caudal: 30 mL/min. Los datos MS proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron como sigue: Espectro de masas: LC/MS Waters ZMD (ESI). Los datos de la NMR proporcionados en los ejemplos descritos más adelante se obtuvieron como sigue: ^1H -NMR: Bruker DPX-300 MHz.

- 25 De acuerdo con otro procedimiento general, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en compuestos alternativos de la fórmula (I), empleando métodos adecuados de interconversión bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 30 Si el conjunto anterior de métodos sintéticos generales no es aplicable para obtener los compuestos según la fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de la fórmula (I), se deben usar los métodos generales de preparación conocidos por los expertos en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de la fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; siendo de nuevo apreciados tales factores por las personas con experiencia normal en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase *Kocienski*, en "Protecting Groups", Georg Tieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, *Greene and Wuts* en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertas reacciones se llevan mejor a cabo cuando la funcionalidad potencialmente reactiva sobre la molécula está enmascarada o protegida, evitando de este modo reacciones secundarias y/o aumentando el rendimiento de la
- 35

reacción. Ejemplos de restos de grupos protectores se pueden encontrar en *Kocienski, 1994 cita anterior* y en *Greene et al., 1999, cita anterior*. La necesidad y la elección de grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional a proteger (hidroxi, amino, carboxi, etc.), de la estructura y de la estabilidad de la molécula de la que el sustituyente es parte de las condiciones de reacción.

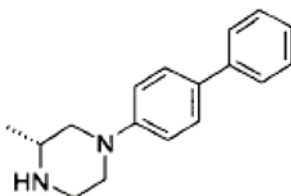
Los compuestos de esta invención se pueden aislar o purificar en asociación con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea neto o en una solución adecuada, y la sal resultante se puede aislar por filtración o por evaporación a vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera análoga tratando una solución de compuesto de la fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resina de intercambio iónico.

A continuación, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no se pretende que sean interpretados como limitantes del alcance de la invención.

Se utilizaron los siguientes reactivos/resinas comercialmente disponibles:

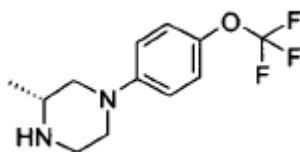
2,2-dimetoxipropano (de Fluka), cloruro de cobre (II) (de Aldrich), HOBT (de Aldrich), EDC (de Aldrich), dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenil)piperazina (de Aldrich), (R)-(-)-2-metilpiperazina (de Astatech), 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (de Aldrich), 4-bromobifenilo (de Fluka), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (de Fluka).

Intermedio 1: (3R)-1-bifenil-4-il-3-metil-piperazina



Se desgasificó tolueno (700,00 mL) con nitrógeno durante 30 min. Se añadieron a la solución (R)-2-metilpiperazina (30,0 g; 299,5 mmol; 1,0 eq.), 4-bromofenilo (73,3 g; 314,5 mmol; 1,05 eq.), tBuONa (43,18 g; 449,3 mmol; 1,5 eq.), acetato de paladio (II) trimérico (3,36 g; 15,0 mmol; 0,05 eq.) y (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (7,46 g; 12 mmol; 0,04 eq.) y se calentó el conjunto a reflujo durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción en primer lugar y se añadió Et₂O a los filtrados para precipitar la fosfina. Por evaporación de los disolventes se obtuvo un sólido oscuro (133 g). Por purificación mediante cromatografía preparativa (800 g de sílice; DCM:MeOH 90:10) se obtuvo un sólido oscuro. Se vertió este sólido sobre Et₂O y se añadió una mínima cantidad de DCM para completar la disolución. Se añadió carbón activado y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a temperatura ambiente. Se procedió a la filtración sobre un lecho de celita y evaporación de los disolventes hasta obtener un precipitado blanco de un polvo blanco sucio. Se enfrió la mezcla a -20 °C y se obtuvo el producto por filtración. Se lavó este sólido con Et₂O frío (0 °C) y se secó a presión reducida a 45 °C para dar una primera tanda del compuesto del título como un polvo blanco (17,3 g). Se repite la cristalización de las aguas madres para obtener una segunda tanda de sólido blanco (13,8 g, 41 % de rendimiento total). M⁺ (ESI): 253,3. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,47 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,19 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 3,49 (d, J=11,9 Hz, 2H), 2,89-3,06 (m, 3H), 2,66 (td, J=11,4, 3,5 Hz, 1H), 2,31 (t, J=10,6 Hz, 1H), 1,06 (d, J=6,2 Hz, 3H). HPLC (Condición A): Rt: 2,5 min (pureza por HPLC: 98,5 %).

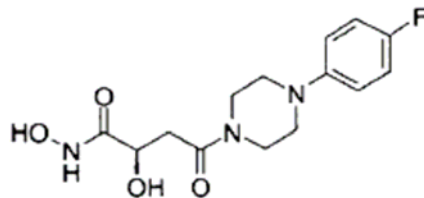
Intermedio 2: (3R)-3-metil-1-(4-trifluorometoxifenil)-piperazina



A una mezcla de (R)-2-metilpiperazina (3,0 g, 30 mmol), 4-trifluorometoxi-bromo-benceno (6,6 g, 27,5 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (3,56 g, 37,5 mmol) en tolueno seco (50 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió Pd(OAc)₂ (0,28 g, 12,5 mmol) seguido por BINAP (0,62 g, 1 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 16 h. Después se concentró la

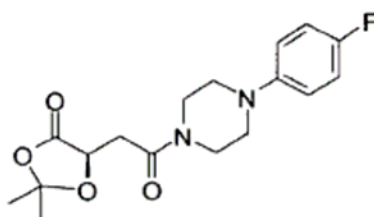
mezcla de reacción y el compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice utilizando cloroformo y metanol como eluyente para obtener el compuesto del título como un líquido pardo oscuro (3 g, 38 %).

Ejemplo 1: (2R)₄-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxo-butanamida (1)



(1)

5 Etapa a) Formación de (5R)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona

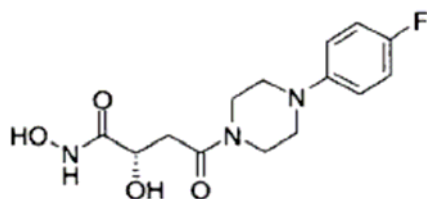


10 A una solución de ácido [(4R)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético (3,48 g; 20,0 mmol; 1,0 eq.), TEA (6,07 g; 60,0 mmol; 3,0 eq.) en DCM (60 mL) se añadió HOBt (2,97 g; 22,0 mmol; 1,1 eq.) y se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió entonces EDC (4,6 g; 24,0 mmol; 1,2 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. Se añadió dihidrocloruro de 1-(4-fluorofenil)piperazina (5,57 g; 22,0 mmol; 1,1 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Por purificación mediante cromatografía rápida (AcOEt/c-Hex: 50/50) se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (5,12 g, 76 %). M⁺ (ESI): 337,2. HPLC (Condición A): Rt: 2,5 min (pureza por HPLC: 97,4 %).

Etapa b) Formación de (2R)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida (1)

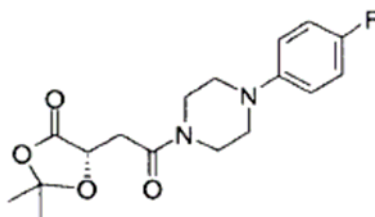
15 A una solución de (5R)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (336 mg; 1,0 mmol; 1,0 eq.) en i-PrOH/THF (25/75) (5 mL) se añadió una solución acuosa de hidroxilamina (al 50 %, 0,295 mL; 5,0 mmol; 5,0 eq.). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes para dar un sólido. Se cristalizó este sólido en AcOEt (por adición de Et₂O y c-Hex) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (250 mg, 80 %). M⁺ (ESI): 312,1; M⁻ (ESI): 310,1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10,50 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,12-6,91 (m, 4H), 5,46 (d, J=3,0 Hz, 1H), 4,28 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,14-2,95 (m, 4H), 2,65 (d, J=6,3 Hz, 2H). HPLC (Condición A): Rt: 1,6 min (pureza por HPLC: 85,6 %).

20 Ejemplo 2: (2S)₄-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida (2)



(2)

Etapa a) Formación de (5S)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona

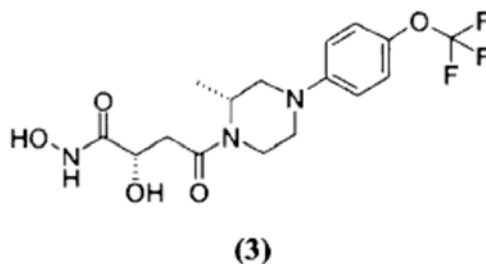


5 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa a), pero partiendo de ácido [(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético (300 mg; 1,72 mmol; 1,0 eq.) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (350 mg, 60 %). M^+ (ESI): 337,1. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,12-6,83 (m, 4H), 4,94 (dd, $J=3,0$ Hz, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 4H), 3,05 (dd, $J=3,0$ Hz, $J=16,6$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=7,5$ Hz, $J=16,6$ Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,63 (s, 3H). HPLC (Condición A): Rt: 2,6 min (Pureza por HPLC: 96,9 %).

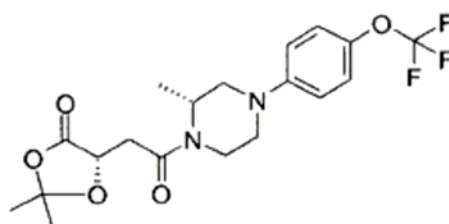
Etapa b) Formación de (2S)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida (2)

10 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b), pero partiendo de (5S)-5-[2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (343 mg, 1,02 mmol) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (220 mg, 69 %). M^+ (ESI): 312,1; M^- (ESI): 310,0. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 10,53 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,18-6,85 (m, 4H), 5,47 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,16-2,93 (m, 4H), 2,65 (d, $J=6,3$ Hz, 2H). HPLC (Condición A): Rt: 1,2 min (Pureza por HPLC: 93,2 %).

Ejemplo 3: (2S)-N,2-dihidroxi-4-[(2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-4-oxobutanamida (3)



15 Etapa a) Formación de (5S)-2,2-dimetil-5-[2-((2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometil)oxi]fenil]piperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-dioxolan-4-ona

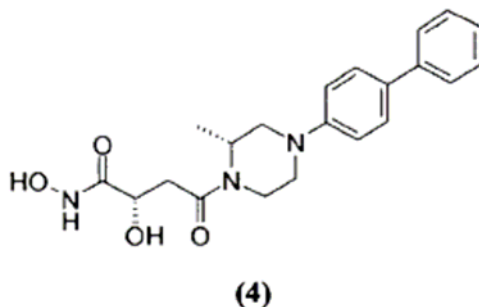


20 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa a), pero partiendo de ácido [(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético (150 mg; 0,86 mmol; 1,0 eq.) y (3R)-3-metil-1-[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]piperazina (Intermedio 2, 247 mg, 0,95 mmol, 1,1 eq.) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (123 mg, 34 %). M^+ (ESI): 417,2. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 7,05 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=9,0$ Hz), 4,91-4,74 (m, 1H), 4,91-4,74 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 0,5H), 4,11-3,95 (m, 0,5H), 3,68-3,21 (m, 3H), 3,16-2,55 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,40-1,20 (m, 3H). PLC (Condición A): Rt: 4,3 min (pureza por HPLC: 97,2 %).

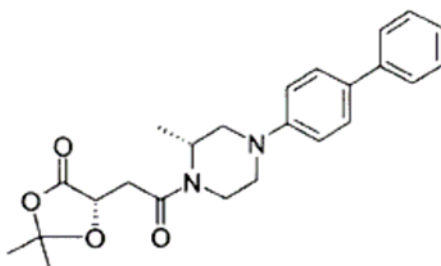
Etapa b) Formación de (2S)-N,2-dihidroxi-4-[(2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-4-oxobutanamida (3)

30 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b), pero partiendo de (5S)-2,2-dimetil-5-[2-((2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometil)oxi]fenil]piperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-dioxolan-4-ona (117 mg, 0,28 mmol) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (81 mg, 74 %). M^+ (ESI): 392,2. M^- (ESI): 390,2, PLC (Condición A): Rt: 3,0 min (pureza por HPLC: 93,8 %).

Ejemplo 4: (2S)-4-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida (4)



Etapa a) Formación de (5S)-5-{2-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona



- 5 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa a), pero partiendo de ácido [(4S)-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]acético (150 mg; 0,86 mmol; 1,0 eq.) y (3R)-1-bifenil-4-il-3-metilpiperazina (Intermedio 1, 239 mg, 0,95 mmol, 1,1 eq.) como un aceite incoloro (107 mg, 30 %). M^+ (ESI): 409,3. HPLC (Condición A): Rt: 4,3 min (pureza por HPLC: 98,1 %).

Etapa b) Formación de (2S)-4-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida (4)

- 10 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1 (etapa b), pero partiendo de (5S)-5-{2-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (90 mg, 0,22 mmol). Por purificación del producto crudo mediante cromatografía de fase inversa se obtuvo el producto del título como un polvo blanco (60 mg, 71 %). M^+ (ESI): 384,2; M^- (ESI): 382,2. HPLC (Condición A): Rt: 3,0 min (pureza por HPLC: 99,0 %).

- 15 Ensayos biológicos:

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a los siguientes ensayos:

Ejemplo 5: Ensayos de inhibición de enzimas

Los compuestos de la invención se analizaron para evaluar sus actividades como inhibidores de MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-12.

- 20 Protocolo de ensayo de MMP-9

Los compuestos de la invención se analizaron en cuanto a su actividad inhibidora frente a gelatinasa de 92 kDa (MMP-9) en un ensayo que utiliza sustrato peptídico marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, FEBS Lett., 263-266*).

- 25 Las soluciones madre se prepararon como sigue: tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM pH 7,6 conteniendo NaCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM, y Brij 35 al 0,05 %.

Sustrato: solución madre de McaPLGLDpaAR 0,4 mM (de Bachem) (0,437 mg/ml) en DMSO al 100 % (conservada a -20° C.). Diluir hasta 8 μM con tampón de ensayo.

- 30 Enzima: Gelatinasa recombinante humana de 92 kDa (MMP-9; APMA (4-aminofenil-acetato mercúrico)-activado si es necesario) apropiadamente diluida en tampón de ensayo.

Se prepararon inicialmente los compuestos de ensayo como una solución 10 mM de compuesto en DMSO al 100 %, se diluyeron a 1 mM en DMSO al 100 %, después se diluyeron seriadamente 3 veces en DMSO al 100 % a lo largo

de columnas 1-10 en una placa de microtitulación de 96 pocillos, en un intervalo de concentración de ensayo de 100 μ M (columna 1) a 5,1 μ M (columna 10).

Se realizó el ensayo en un volumen total de 100 μ L por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añadió a los pocillos enzima activada (20 μ L) seguida por 20 μ L de tampón de ensayo. Se añadieron entonces concentraciones apropiadas de los compuestos de ensayo disueltas en 10 μ L de DMSO seguidas por 50 μ L de McaPLGLDpaAR (8 μ M, preparada por dilución de la solución madre en DMSO, con tampón de ensayo). Se examinaron por duplicado cada una de las diez concentraciones dichas de compuesto de ensayo. Los pocillos control carecen o de enzima o de compuesto de ensayo. Se incubaron las reacciones a 37 °C durante 2 horas. Se midió la fluorescencia inmediatamente a 405 nm con un fluorímetro SLT Fluostar (SL T Labinstruments GmbH, Grödig, Austria) usando excitación a 320 nm, sin parar la reacción.

Se determinó el efecto del compuesto de ensayo a partir de la curva dosis respuesta generada por las 10 concentraciones duplicadas de inhibidor. La IC₅₀ (la concentración de compuesto requerida para producir una disminución del 50 % de la actividad de la enzima) se obtuvo ajustando los datos a la ecuación, $Y = a + ((b-a)/(1 + (c/X)^d))$. (Y = inhibición alcanzada por una dosis particular; X = la dosis en nM; a = inhibición mínima en % y/o inhibición cero; b = inhibición máxima y/o inhibición 100 %; c = la IC₅₀; d = la pendiente). Se redondeó el resultado a una cifra significativa.

Protocolo de ensayo de MMP-12

Los compuestos de la invención se analizaron en cuanto a su actividad inhibidora frente a metaloelastasa (MMP-12) en un ensayo que utiliza sustrato peptídico marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, 1992, cita anterior). El protocolo para este ensayo fue como el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente.

Protocolo de ensayo de MMP-1

Los compuestos de la invención se analizaron en cuanto a su actividad inhibidora frente a colagenasa (MMP-1) en un ensayo que utiliza sustrato peptídico marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, 1992, cita anterior). El protocolo para este ensayo fue como el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente.

Protocolo de ensayo de MMP-2

Los compuestos de la invención se analizaron en cuanto a su actividad inhibidora frente a gelatinasa A (MMP-2) en un ensayo que utiliza sustrato peptídico marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (Knight et al, 1992, cita anterior). El protocolo para este ensayo fue como el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente.

Los resultados se expresan en términos de IC₅₀ (la concentración de compuesto requerida para producir una disminución del 50 % de la actividad de la enzima) y se presentan en la siguiente Tabla 1 para los compuestos de la fórmula (I).

Tabla 1: IC₅₀ sobre diferentes MMP:

Ejemplo	MMP-1 IC ₅₀ (nM)	MMP-12 IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	>5000	264
Ejemplo 2	>5000	58
Ejemplo 3	>5000	5
Ejemplo 4	>5000	5

Ejemplo 6: Reclutamiento peritoneal de linfocitos inducido por IL-2

La administración de IL-2 intraperitonealmente produce la migración de linfocitos a la cavidad intraperitoneal. Este es un modelo para la migración celular que tiene lugar durante la inflamación.

Protocolo

Se inyectan intraperitonealmente ratones C3H/HEN (Elevage Janvier, France) con IL-2 (Serono Pharmaceutical Research Institute, 20 µg/kg, en solución salina).

Los compuestos de la invención se suspenden en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5 %/ tween-20 al 0,25 % y se administran por vía s.c. o p.o. (10 ml/kg) 15 min antes de la administración de IL-2.

- 5 Veinticuatro horas después de la administración de IL-2, se recogen los glóbulos blancos peritoneales mediante 3 lavados sucesivos de la cavidad peritoneal con 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS)-EDTA 1 mM (+4 °C). Se centrifuga la suspensión (1700 g x 10 min a +4 °C). Se suspende el sedimento resultante en 1 ml de PBS-EDTA 1 mM.
Se identifican los linfocitos y se cuentan utilizando un contador Beckman/Coulter.

10 **Diseño experimental**

Se dividen los animales en 6 grupos (6 ratones en cada grupo):

Grupo 1: (línea base) recibe CMC al 0,5 %/tween-20 al 0,25 % (vehículo del compuesto de la invención) y solución salina (vehículo de IL-2);

Grupo 2: (control IL-2) recibe CMC al 0,5 %/tween-20 al 0,25 % y la inyección de IL-2;

- 15 Grupo 3: grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 1) recibe un compuesto de la invención y la inyección de IL-2;

Grupo 4: grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 2) recibe un compuesto de la invención y la inyección de IL-2;

- 20 Grupo 5: grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 3) recibe un compuesto de la invención y la inyección de IL-2;

Grupo 6: grupo de referencia recibe el compuesto de referencia dexametasona y la inyección de IL-2.

Cálculos

La inhibición del reclutamiento de linfocitos se calcula como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{1 - (LyX - Ly1)}{(Ly2 - Ly1)} \times 100\%$$

- 25 donde Ly1=Número de linfocitos en el grupo 1 (E3/µl), Ly2= Número de linfocitos en el grupo 2 (E3/µl), LyX= Número de linfocitos en el grupo X (3-5) (E3/µl).

Los resultados para los compuestos según la fórmula (I) se presentan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de inhibición del reclutamiento peritoneal de linfocitos inducido por IL-2, debido a los compuestos de la invención:

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vía	% de inhibición
Ejemplo 2	1	p.o.	51

30

Ejemplo 7: Modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)

Los compuestos de la invención se pueden evaluar en cuanto a su capacidad para prevenir la COPD inducida por el humo de los cigarrillos.

- 35 Se exponen diariamente al humo de cigarrillos (CS) ratones hembra AJ (Harlan, 17-25 g) durante 11 días consecutivos en grupos de 5, en cámaras individuales transparentes. Se pesan los animales antes del tratamiento, el día 6 de exposición y el día 12. Se generó el humo de cigarrillos utilizando cigarrillos IR1 comprados al Institute of Tobacco Research, University of Kentucky, USA y se deja que entre en las cámaras a un caudal de 100 ml/min.

- 40 Con el fin de minimizar todos los problemas potenciales causados por la exposición repetida a un nivel alto de humo de cigarrillos diario, la exposición de los ratones al humo de cigarrillos aumenta gradualmente a lo largo del tiempo hasta un máximo de 6 cigarrillos desde el día 5 hasta el día 11 (aproximadamente 48 min de exposición).

Un grupo de ratones para simulación se expusieron también al aire diariamente durante tiempos equivalentes como controles (sin exposición al humo de cigarrillos).

Tratamiento

Los compuestos de la invención se preparan en carboximetilcelulosa sal de Na al 0,5 % (CMC, Sigma referencia C-4888) como vehículo.

Los animales reciben la dosis oralmente dos veces al día mediante sonda gástrica en un volumen de dosis de 5 ml/kg, 1 h antes de la exposición al aire o al humo de cigarrillos y 6 h después de cesar la exposición.

- 5 Los animales de simulación (n=10) recibieron el vehículo y se exponen al aire hasta un máximo de 50 minutos al día. El grupo control (n=10) recibió el vehículo y se expone al humo de cigarrillos (hasta un máximo de 6 cigarrillos al día). Grupos adicionales se exponen al humo de cigarrillos (hasta un máximo de 6 cigarrillos al día) y se tratan con uno de los compuestos de ensayo o con el compuesto de referencia.

Lavado broncoalveolar y análisis por Cytospin

- 10 Veinticuatro horas después de la última exposición al humo de cigarrillos, se realiza un lavado broncoalveolar como sigue:

- 15 Se disecciona la tráquea con anestesia profunda (pentobarbitona de sodio) y se canula utilizando una cánula Portex intravenosa de nilón acortada hasta aproximadamente 8 mm. Se instila suavemente y se retira 3 veces solución salina tamponada con fosfato (PBS, Gibco) que contiene 10 unidades/ml de heparina (0,4 ml). El fluido de lavado se pone en un tubo Eppendorf y se mantiene sobre hielo antes de las determinaciones subsiguientes. Después, se separa el fluido de lavado de las células por centrifugación. Se separa el sobrenadante y se congela para subsiguientes análisis. Se resuspende el sedimento celular en PBS y se calcula el número total de células contando una alícuota teñida (tinción Turks) con un microscopio utilizando un hemocitómetro.

- 20 El recuento diferencial de células se lleva a cabo como sigue: el sedimento celular residual se diluye hasta aproximadamente 105 células por ml. Se pone un volumen de 500 µl en el embudo de un porta de cytospin y se centrifuga durante 8 min a 800 rpm. Se seca el porta al aire y se tiñe utilizando soluciones 'Kwik-Diff' (Shandon) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se secan los portas y se les desliza una cubierta y se realiza el recuento diferencial de células utilizando un microscopio óptico. Se cuentan hasta 400 células por cada porta. Se diferencian las células utilizando técnicas morfométricas estándar.

- 25 Análisis estadístico

Se calcula la media +/- SD (desviación típica) para cada grupo experimental.

Se analizan los resultados utilizando un análisis de varianza (ANOVA) de una dirección, seguido por una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se considera significancia estadística con $p < 0,05$.

Ejemplo 8: Modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)

- 30 Los compuestos según la invención se pueden evaluar en cuanto a su actividad en un modelo para esclerosis múltiple en ratones.

Animales

- 35 Se utilizan ratones hembra C57BL/6NCrIBR. Se mantienen los ratones en jaulas de alambre (32 cm x 14 x 13 h) con comederos de acero inoxidable y se alimentan con una dieta estándar (4RF21, Charles River, Italy) y agua *ad libitum*. Desde el día 7, se pusieron también cada día pelets húmedos en el fondo de la jaula. Se utilizan botellas de plástico en adición al sistema de agua automático.

Procedimiento experimental

- 40 Se inmunizan los ratones (día = 0) inyectando s.c. en el flanco izquierdo 0,2 ml de una emulsión compuesta de 200 µg de péptido MOG₃₅₋₅₅ (Neosystem, Strasbourg, France) en adyuvante completo de Freund (CFA, Difco, Detroit, U.S.A.) conteniendo 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis*. Inmediatamente después, recibieron una inyección i.p. de 500 ng de toxina pertussis (List Biological Lab., Campbell, Calif., U.S.A.) disuelta en 400 µL de tampón (NaCl 0,5 M, Triton X-100 al 0,017 %, Tris 0,015 M, pH=7,5). El día 2, los animales recibieron una segunda inyección de 500 ng de toxina pertussis.

- 45 El día 7, los ratones recibieron una segunda dosis de 200 µg de péptido MOG₃₅₋₅₅ en CFA inyectado s.c. en el flanco derecho. Empezando aproximadamente a partir del día 8-10, este procedimiento dio como resultado una parálisis progresiva, que empieza en la cola y asciende hasta las patas delanteras.

Los animales se pesan individualmente y se examinan para detectar la presencia de parálisis que se clasifica según el siguiente sistema de puntuación:

- 5
- 0 = sin signos de enfermedad
 0,5 = parálisis parcial de la cola
 1 = parálisis de la cola
 1,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial unilateral de patas traseras
 2 = parálisis de la cola + debilidad o parálisis parcial bilateral de patas traseras
 2,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial de patas traseras (pelvis inferior)
 3 = parálisis de la cola + parálisis completa de patas traseras
 10 3,5 = parálisis de la cola + parálisis de patas traseras + incontinencia
 4 = parálisis de la cola + parálisis de patas traseras + debilidad o parálisis parcial de las patas delanteras
 5 = moribundo o muerto

Se hace un seguimiento diario de la mortalidad y signos clínicos en cada grupo de tratamiento, por un técnico que no conoce los tratamientos.

- 15 El tratamiento diario con los compuestos, su vehículo o con un compuesto de referencia empieza el día 7 y continúa durante 15 o 21 días consecutivos en todos los grupos.

Examen histopatológico

- 20 Al final del período de tratamiento, se anestesia cada animal con pentobarbital sódico y se perfunde-fija transcárdialmente con paraformaldehído al 4 % a través del ventrículo izquierdo. Después se diseccionan cuidadosamente las médulas espinales fijadas.

Las porciones cortadas de las médulas espinales se incluyen en bloques de parafina. Se realiza la segmentación y la tinción con hematoxilina y eosina y la tinción de CD45 para la inflamación, y la tinción con Kluver-PAS (tinción con azul rápido Luxol más ácido periódico Schiff) y la tinción de Bielchowski para la detección de desmielinización y pérdida axonal.

- 25 En la médula espinal, el área total de todas las porciones cortadas se mide para cada animal como puntos de intersección de una rejilla de 10×10 a un aumento de 0,4×0,4 mm por rejilla. Se cuentan los infiltrados inflamatorios perivasculares en cada porción con el fin de obtener un valor total para cada animal y se evalúan como número de infiltrados por mm². Se miden las áreas de desmielinización y de pérdida axonal para cada animal como puntos de intersección de una rejilla de 10×10 a un aumento de 0,1×0,1 mm por rejilla y se expresan como un porcentaje del área total de desmielinización sobre el área total de las porciones cortadas.
- 30

Evaluación de los datos y análisis estadístico

- 35 Los resultados de las observaciones clínicas e histopatológicas se expresan como la media (\pm SEM) de las puntuaciones en cada grupo de tratamiento. Los valores obtenidos en los grupos tratados con fármaco se comparan con los del grupo control positivo. La significancia de las diferencias entre grupos con relación a la puntuación clínica se analizan por ANOVA de una dirección, seguida en el caso de significancia ($p < 0,05$) por el test de Fisher.

Las diferencias entre grupos con relación a la presencia de infiltrados perivasculares inflamatorios y la extensión de desmielinización y pérdida axonal en la médula espinal así como los datos de peso corporal se analizan por ANOVA de una dirección, seguida en el caso de significancia ($p < 0,05$) por el test de Fisher.

Ejemplo 9: Preparación de una formulación farmacéutica

- 40 Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención, que no está restringida a ellas.

Formulación 1 - Comprimidos

- 45 Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. Se prepara la mezcla en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de derivado activo de N-hidroxiamida por comprimido) en una máquina de comprimir.

Formulación 2 - Cápsulas

- 50 Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada de 1:1 en peso. Se llena la mezcla en cápsulas de 250 mg (125 mg de derivado activo de N-hidroxiamida por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

5 Se mezclan un compuesto de la invención (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), se pasan a través de un tamiz de malla No. 10 U.S., y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aromatizante, y colorante con agua y se añaden con agitación. Se añade entonces suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 - Comprimidos

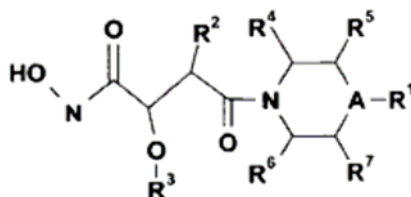
10 Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Se añade una cantidad pequeña de estearato de magnesio como lubricante. Se prepara la mezcla en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de derivado activo de N-hidroxiamida por comprimido) en una máquina de comprimir.

Formulación 5- Inyección

15 Un compuesto de la invención se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada estéril, a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de N-hidroxiamida según la fórmula (I),



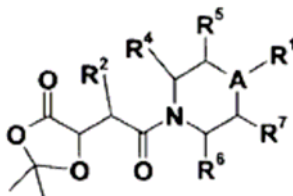
en la que:

- 5 A se selecciona de -C(B)- y N;
B es H o B forma un enlace con cualquiera de R⁵ o R⁷;
R¹ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, amino y alcoxi;
R² es H;
- 10 R³ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆;
R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆; o R⁴ y R⁷ forman juntos un enlace -CH₂-;
así como las formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 2. Un derivado de N-hidroxiamida según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de arilo y heteroarilo.
3. Un derivado de N-hidroxiamida según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es fenilo.
4. Un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es H.
5. Un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁵, R⁶ y R⁷ son H.
6. Un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ se selecciona de H y metilo.
- 20 7. Un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es N.
8. Un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es fenilo; R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ son H; R⁴ se selecciona de H y metilo; A es N.
9. Un derivado de N-hidroxiamida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del siguiente grupo:
(2R)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida;
(2S)-4-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida;
(2S)-N,2-dihidroxi-4-[(2R)-2-metil-4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]-4-oxobutanamida; (2S)-4-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-N,2-dihidroxi-4-oxobutanamida.
- 30 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso como un medicamento.
11. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 9, así como los isómeros y mezclas de estos para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis y trastornos respiratorios.
- 35 12. El uso según la reivindicación 11, en el que dichas enfermedades se seleccionan de enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.
13. El uso según la reivindicación 11, en el que dichas enfermedades se seleccionan de asma, enfisema y trastornos pulmonares obstructivos crónicos.
- 40 14. El uso según la reivindicación 11, en el que dichas enfermedades se seleccionan de fibrosis pulmonar, fibrosis pancreática y fibrosis hepática.
15. El uso de un derivado de N-hidroxiamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de una formulación farmacéutica para la modulación de las metaloproteinasas.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que las metaloproteinasas se seleccionan de MMP-9, MMP-2 y MMP-12.

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de N-hidroxiamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Un procedimiento para la preparación de un derivado de N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV) con un derivado H^2NO-R^8 :

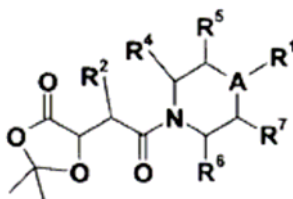


(IV)

en la que A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido en las reivindicaciones precedentes y R^8 se selecciona de H y un grupo protector seleccionado de t-butilo, bencilo, trialquilsililo y tetrahidropiraniilo.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18, que comprende además una etapa de desprotección.

10 20. Un compuesto según la fórmula (IV),



(IV)

en la que A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

21. Un compuesto según la reivindicación 20, seleccionado del grupo:

15 (5R)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona;
 (5S)-5-{2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona;
 (5S)-2,2-dimetil-5-[2-(((2R)-2-metil-4-{4-[(trifluorometil)oxil]fenil}piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1,3-dioxolan-4-ona];
 (5S)-5-{2-[(2R)-4-bifenil-4-il-2-metilpiperazin-1-il]-2-oxoetil}-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona.