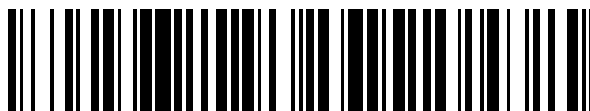


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 420**

51 Int. Cl.:  
**C07D 241/04** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 15/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819550 .2**  
96 Fecha de presentación: **16.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1951687**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

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

30 Prioridad:  
**24.11.2005 EP 05111228**  
**28.11.2005 US 740211 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.01.2012**

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

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

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

ES 2 372 420 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 uso de los mismos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a derivados de la N-hidroxiamida de fórmula (I), sus composiciones farmacéuticas, métodos para su preparación y a su uso para el tratamiento y/o la 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 la N-hidroxiamida para la modulación, principalmente la inhibición, de la actividad o la función de las metaloproteinasas de matriz.

**10 Antecedentes de la invención**

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) denominadas así por su dependencia de un ión metálico (zinc) en el sitio activo.

15 Las metaloproteinasas de matriz (abreviadas generalmente como MMPs por sus iniciales en inglés: matrix metalloproteinasas) forman una subfamilia de metaloproteinasas que tienen como una de sus funciones biológicas principales catalizar la ruptura del tejido conectivo o matriz extracelular mediante su capacidad para hidrolizar varios componentes del tejido o de la matriz, tal como colágenos, gelatinas, proteoglicanos, fibronectinas y elastina.

20 La familia de metaloproteinasas de matriz se divide adicionalmente según su función y sustratos (Visse *et al.*, 2003, *Circ. Res.* 92: 827-839) y comprende las colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelisininas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), MMPs 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 MMPs sin clasificar, tal como la metaloelastasa (MMP-12), la enamelinina (MMP-20), la epilisinina (MMP-28), MMP-19, MMP-22 y MMP-23.

25 Aparte de su papel en la degradación del tejido conectivo, las MMPs están implicadas en la biosíntesis del TNF-alfa y en el procesamiento de la proteólisis de post-traducción o el desprendimiento de proteínas de membrana biológicamente importantes (Hooper *et al.*, 1997, *Biochem. J.* 321: 265-279). Las MMPs contribuyen por ejemplo al crecimiento local y la expansión de lesiones malignas y, por lo tanto, han sido una diana para el desarrollo de fármacos antitumorales (Fingleton *et al.*, 2003, *Expert Opin. Ther. Targets*, 7 (3): 385-397). Se ha demostrado que trastornos tales como trastornos inflamatorios como artritis (Clark *et al.*, 2003, *Expert Opin. Ther. Targets* 7 (1): 19-34), trastornos respiratorios, tal como enfisema, arteriosclerosis (Gallis *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. Periodontal*, 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 MMPs.

35 Se han desarrollado una gran variedad de inhibidores de las metaloproteinasas de matriz (abreviado generalmente como MMPi por sus iniciales en inglés: matrix metalloproteinase inhibitors) (Skiles *et al.*, 2001, *Current Medicinal Chemistry*, 8: 325-474; Henrotin *et al.*, 2002, *Expert Opin. Ther. Patents*, 12 (1): 29-43). Sin embargo, muchos MMPi presentan un síndrome musculoesquelético (tendinitis, fibroplastias, malasia, artralasia) como efecto secundario limitante de la dosis. Se ha propuesto que la inhibición de la MMP-1 o la MMP-14 puede ser la responsable de dichos efectos.

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

Se ha informado de inhibidores específicos, especialmente frente a la MMP-1, incluyendo inhibidores de la MMP-13 (Skotnicki *et al.*, 2003, *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 6 (5): 742-759), inhibidores de la MMP-12 (*Expert Opin. Ther. Patents*, 2004, 14 (11): 1637-1640) e inhibidores de la MMP-2 y la MMP-8 (Wada *et al.*, 2002, *J. Med. Chem.*, 45: 219-232).

45 La gran importancia de la vía de la metaloproteinasas en algunas enfermedades ampliamente extendidas, pone de manifiesto la necesidad de desarrollar inhibidores, incluyendo inhibidores selectivos de las MMPs, especialmente de la MMP2.

**Resumen de la invención**

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

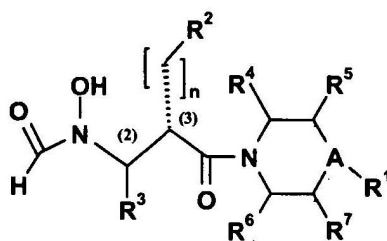
Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de la esclerosis múltiple, artritis tal como osteoartritis y artritis reumatoide, enfisema, psoriasis, enfermedad pulmonar obstructiva y fibrosis.

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

10 Un objetivo de la presente invención es además proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas elegidas entre trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer y malignidad, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

Un objetivo de la presente invención es además proporcionar procedimientos para elaborar los compuestos químicos según la invención.

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



15 en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y n se definen en la descripción detallada.

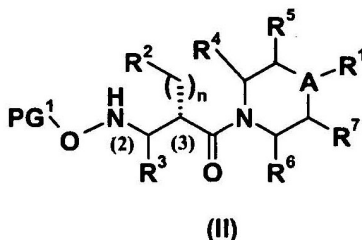
En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para usarlo como medicamento.

20 En un tercer aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto según la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno elegido entre trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer y malignidad, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptable.

25 En un quinto aspecto, la invención proporciona métodos de síntesis de un compuesto según la fórmula (I).

En un sexto aspecto, la invención proporciona compuestos según la fórmula (II):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y n se definen como anteriormente y PG<sup>1</sup> es H o un grupo protector tal como bencilo, t-butilo, THP, TMS o TBS.

### 30 Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de varios restos químicos que componen los compuestos según la invención, y que se pretenden aplicar uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones a menos que una definición expresamente propuesta proporcione una definición más amplia.

El término “MMPs” se refiere a las “metaloproteinasas de matriz”. Para revisiones recientes de las MMPs véanse Visse *et al.*, 2003, citado anteriormente; Fingleton *et al.*, 2003, citado anteriormente; Clark *et al.*, 2003, citado anteriormente; y Doherty *et al.*, 2002, *Expert Opinion Therapeutic Patents* 12 (5): 665-707.

Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de dichas MMPs son:

5 Colagenasas:

Asociadas generalmente con enfermedades relacionadas con la ruptura del tejido basado en colágeno, por ejemplo artritis reumatoide y osteoartritis:

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

MMP-8 (también conocida como colagenasa 2 o colagenasa neutrofilica); sustratos colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno V, colágeno VII, colágeno IX y gelatina; su sobre-expresión puede llevar a la no cicatrización de úlceras crónicas.

15 MMP-13 (también conocida como colagenasa 3); sustratos colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno IV, colágeno IX, colágeno X, colágeno XIV, fibronectina y gelatina; recientemente se ha identificado que está sobre-expresada sola en el carcinoma de mama e implicada en la artritis reumatoide.

Estromelisinias:

20 MMP-3 (también conocida como estromelisina 1); sustratos colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno IX, colágeno X, laminina y nidógeno; se cree que su sobre-expresión está implicada en la aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

Gelatinasas:

Se cree que su inhibición ejerce un efecto favorable sobre el cáncer, en particular sobre la invasión y la metástasis.

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

30 MMP-9 (también conocida como gelatinasa B o gelatinasa de 92 kDa); sustratos colágeno I, colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno VII, colágeno X, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina y nidógeno. Se cree que la enzima anterior está asociada con la progresión tumoral a través de la especificidad por el colágeno de tipo IV, que es liberada por los eosinófilos como respuesta a factores exógenos tales como contaminantes, 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 en el asma y que está implicada en la inflamación pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) y/o asma (Krishna *et al.*, 2004, citado anteriormente). También se cree que la MMP-9 está implicada en el ictus (Horstmann *et al.*, 2003, *Stroke* 34 (9): 2165-70).

MMPs no clasificadas:

40 MMP-12 (también conocida como metaloelastasa, elastasa del macrófago humano o HME); sustratos: fibronectina y laminina; se cree que tiene un papel en la inhibición del crecimiento tumoral y en la regulación de la inflamación como en la esclerosis múltiple (Vos *et al.*, 2003, *Journal of Neuroimmunology*, 138: 106-114) y que tiene un papel patológico en el enfisema, COPD (Belvisi *et al.*, 2003, *Inflamm. Res.*, 52: 95-100) y en la aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

45 La expresión “trastorno asociado con MMP” se refiere a un trastorno que puede ser tratado según la invención y que incluye todos los trastornos en los que la expresión y/o la actividad de al menos una MMP deben ser disminuidas, independientemente de la causa de dichos trastornos. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, los causados por degradación de la matriz extracelular (abreviada generalmente como ECM por sus iniciales en inglés: extracelular matrix) inapropiada.

Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de dichos trastornos asociados a la MMP son:

El cáncer, tal como el cáncer de mama y los tumores sólidos; trastornos inflamatorios tales como, por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino y neuroinflamación tales como la esclerosis múltiple; enfermedades pulmonares tales como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; enfermedades dentales tales como la enfermedad periodontal y gingivitis; enfermedades de las articulaciones y los huesos tales como osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades del hígado tales como fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática crónica; enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, pancreatitis, lupus, glomerulosclerosis, fibrosis de la piel por esclerosis sistémica, fibrosis post-radiación y fibrosis cística; 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 de la mácula y ulceración corneal y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central tales como la esclerosis lateral amiotrófica.

El término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-hexilo y similares. Por analogía, el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo los grupos “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y los grupos heptilo, octilo, nonilo, decanoilo, undecanoilo y dodecanoilo, y el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a grupos alquilo monovalente que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y el término “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 5 átomos de carbono.

El término “heteroalquilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en los que al menos un átomo de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo elegido entre O, N o S, incluyendo el 2-metoxietilo.

El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, naftilo). El término arilo incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

El término “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metilfenilo, etilfenilo y similares.

El término “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente arilo, incluyendo bencilo y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático de anillos condensados bicíclico o tricíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen los grupos opcionalmente sustituidos piridilo, 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, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

El término “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metilfurilo y similares.

El término “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furilmetilo y similares.

El término “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquénica. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

El término “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo el vinilfenilo y similares.

El término “alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo el vinilpiridinilo y similares.

El término “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo el piridinilvinilo y similares.

El término “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>” 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 alquínica. Los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

- El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o varios anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). El cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.
- 5 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos elegidos entre el grupo que consiste en O, S o NR, estando definido R como hidrógeno o metilo. El término heterocicloalquilo incluye pirrolidona, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y similares.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que tienen un sustituyente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metilciclopentilo y similares.
- 10 El término "cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, incluyendo 3-ciclopentilpropilo y similares.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo 1-metilpiperazina y similares.
- 15 El término "heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 4-metilpiperidilo y similares.
- El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.
- El término "carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.
- 20 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R, en el que R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>", preferiblemente "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".
- El término "acil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente acilo, incluyendo acetilo, 2-acetiletilo y similares.
- El término "acilarilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.
- 25 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y "heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".
- 30 El término "aciloxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo el éster etílico del ácido propiónico y similares.
- El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R, en el que R incluye "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "arilo" o "heteroarilo" o "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>". Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.
- 35 El término "alcoxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alcoxi que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, incluyendo metoxi, metoxietilo y similares.
- El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "arilo" o "heteroarilo" o "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroalquilo".
- El término "alcoxycarbonil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente alcoxycarbonil, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.
- 40 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R y R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo o heteroarilo o "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", incluyendo N-fenilformamida.
- El término "aminocarbonil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etilacetamida, N,N-dietilacetamida y similares.
- 45 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R y R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y "heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>".

- El término “acilamino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.
- 5 El término “ureido” se refiere al grupo –NRC(O)NR'R” en el que cada R, R' y R” es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, y en el que R' y R” junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.
- 10 El término “ureido-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.
- El término “carbamato” se refiere al grupo –NRC(O)OR' en el que cada R y R' es independientemente hidrógeno, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.
- 15 El término “amino” se refiere al grupo –NRR' en el que cada R y R' es independientemente hidrógeno o “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.
- 20 El término “amino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.
- El término “amonio” se refiere a un grupo cargado positivamente –N<sup>+</sup>RR'R” en el que cada R, R' y R” es independientemente “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-arilo” o “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.
- 25 El término “amonio-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinio y similares.
- El término “halógeno” se refiere a los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 30 El término “sulfonilo” se refiere a un grupo –OSO<sub>2</sub>-R en el que R se elige entre H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo –OSO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.
- El término “sulfonilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonilo)etil y similares.
- 35 El término “sulfonilo” se refiere al grupo –SO<sub>2</sub>-R en el que R se elige entre H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo –SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.
- 40 El término “sulfonil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfonilo incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo.
- El término “sulfino” se refiere a un grupo –S(O)R en el que R se elige entre H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo –SO-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.
- 45 El término “sulfino-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfino, incluyendo 2-(metilsulfino)etil y similares.
- 50 El término “sulfanilo” se refiere a grupos –S-R en el que R incluye H, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo –SO-CF<sub>3</sub>, “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”,

“heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”. Los grupos sulfanilo preferidos incluyen el metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

El término “sulfanil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

- 5 El término “sulfonilamino” se refiere a grupos –NRSO<sub>2</sub>-R’ en el que cada R y R’ incluye hidrógeno, “alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.

- 10 El término “sulfonilamino-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

El término “aminosulfonil” se refiere a grupos –SO<sub>2</sub>-NRR’ en el que cada R y R’ incluye hidrógeno, “alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” o “heteroaril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “aril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” y “heterocicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”.

- 15 El término “aminosulfonil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refiere a grupos alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente aminosulfonil, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

- 20 “Sustituido o no sustituido”: a menos que se indique de otra forma limitada por la definición del sustituyente individual, los grupos mencionados anteriormente, como los grupos “alqueno”, “alqueno”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en “alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, “aril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “heteroaril-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “cicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “heterocicloalquil-alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”, “amino”, “amino”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “arilo”, “carbamato”, “heteroarilo”, “sulfonilo”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxi”, trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares.

- 25 La expresión “sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales o complejos de los compuestos de fórmula (I) anteriormente especificados. Ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin estar restringidas a ellas, sales de adición de bases formadas mediante la reacción de los compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato o un catión metálico tal como los elegidos entre el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Se contempla que las sales de amina derivadas de la 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 están dentro del alcance de la presente invención.

- 35 También se incluyen las sales que se forman a partir de sales de adición de ácidos 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 algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido polilacturónico, así como las sales formadas con aminoácidos básicos tales como lisina o arginina.

- 40 La expresión “derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que mediante la administración al receptor es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad descrita en la presente memoria. El término “indirectamente” también incluye los profármacos que se pueden convertir en la forma activa del fármaco a través de las enzimas endógenas o el metabolismo. Dicho profármaco comprende el compuesto fármaco activo por sí mismo y un grupo químico de enmascaramiento. Por ejemplo, un grupo químico de enmascaramiento para los derivados alcohólicos se podría elegir entre un éster del ácido carboxílico (por ejemplo, acetato o éster de lisina) o ésteres del ácido fosfórico (por ejemplo, monoéster del ácido fosfórico).

- 50 La expresión “exceso de enantiómero” (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales iniciales y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, con lo que se obtiene un exceso de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente 52% de ee.

- 55 Por “interferón” o “IFN”, como se usa en la presente memoria, se pretende incluir cualquier molécula definida como tal en la bibliografía, comprendiendo por ejemplo cualquier tipo de IFN mencionado en la sección anterior “Antecedentes de la invención”. En particular, en la anterior definición se incluyen IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . El IFN- $\beta$  es el IFN preferido según la presente invención. El IFN- $\beta$  adecuado según la presente invención está comercialmente disponible, por ejemplo como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferón® (Schering).



5 El término "interferón beta (IFN-beta o IFN-β)", como se usa en la presente memoria, pretende incluir el interferón fibroblástico en particular de origen humano, como se obtiene por aislamiento a partir de fluidos biológicos o como se obtiene mediante técnicas de ADN recombinante a partir de células huésped procariotas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. Preferiblemente, se pretende que el IFN-beta signifique el Interferón beta-1a recombinante.

El IFN-β adecuado según la presente invención está disponible comercialmente, por ejemplo como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferón® (Schering). El uso de interferones de origen humano también se prefiere según la presente invención. El término interferón como se usa en la presente memoria pretende incluir sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

10 El Rebif® (interferón β recombinante) es el último desarrollo en la terapia con interferón para la esclerosis múltiple (abreviado como MS en la presente memoria descriptiva por sus iniciales en inglés: multiple sclerosis) y representa un avance significativo en el tratamiento. El Rebif® es interferón (IFN)-beta 1a, producido a partir de líneas celulares de mamíferos. Se ha establecido que el interferón beta 1a suministrado subcutáneamente tres veces por semana es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (RRMS). El interferón beta 1a puede tener un efecto positivo sobre el transcurso a largo plazo de la MS al reducir el número y la gravedad de las recaídas y reducir la gravedad de la enfermedad y la actividad de la enfermedad medidas por MRI.

La dosificación del IFN-β en el tratamiento de la MS con recaídas y remisiones según la invención depende del tipo de IFN-β usado.

20 Según la presente invención, cuando el IFN es IFN-β 1b recombinante producido en E. Coli, disponible comercialmente con la marca registrada Betaserón®, se puede administrar preferiblemente por vía subcutánea cada dos días con una dosis de aproximadamente 250 a 300 mg u 8 MIU a 9,6 MIU por persona.

25 Según la presente invención, cuando el IFN es IFN-β 1a recombinante producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), disponible comercialmente con la marca registrada Avonex®, se puede administrar preferiblemente por vía intramuscular una vez por semana con una dosis de aproximadamente 30 μg a 33 μg o 6 MIU a 6,6 MIU por persona.

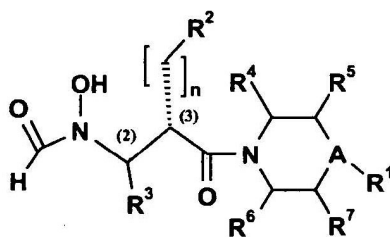
Según la presente invención, cuando el IFN es IFN-β 1a recombinante producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), disponible comercialmente con la marca registrada Rebif®, se puede administrar preferiblemente por vía subcutánea tres veces por semana con una dosis de 22 a 4 μg o 6 MIU a 12 MIU por persona.

30 Los compuestos según la presente invención también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de fórmula (I) son las sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como las sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógenofosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, becenosulfonato o p-toluenosulfonato.

35 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son moduladores de las metaloproteinasas de matriz, incluyendo la MMP-12. Cuando la enzima metaloproteinasas de matriz es inhibida por los compuestos de la presente invención, la(s) MMP(s) inhibida(s) es (son) incapaz(es) de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos.

40 Los compuestos de la presente invención son útiles, por lo tanto, en el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer y malignidad, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

En un modo de realización, la invención proporciona derivados de fórmula (I):



(I)

A se elige entre –C(B)- y N;

B es H o B forma un enlace con el átomo de carbono que soporta bien R<sup>5</sup> o bien R<sup>7</sup>:

R<sup>1</sup> se elige entre H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, incluyendo ciclohexilo; heterocicloalquilo  
 5 opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, incluyendo el fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, halofenilo tal como fluorofenilo (por ejemplo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo), clorofenilo (por ejemplo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo), cloro-2-fluorofenilo y 2-fluoro-5-metoxifenilo, cicloalquilfenilo (por ejemplo, 4-ciclohexilfenilo), alquilfenilo (por ejemplo, 4-propilfenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 4-metilfenilo), alcoxilfenilo tal como metoxifenilo (por ejemplo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-  
 10 (trifluorometoxi)fenilo), butoxifenilo (por ejemplo, 4-*tert*-butoxifenilo), propoxifenilo (por ejemplo, 4-isopropoxifenilo, 3-fluoro-4-isopropoxifenilo) y etoxifenilo (por ejemplo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo (por ejemplo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo 2,2,2-trifluoroetoxifenilo), cianofenilo (por ejemplo, 2-cianofenilo), trifluorometilfenilo (por ejemplo, 4-trifluorometilfenilo), trifluorometoxifenilo (4-trifluorometoxi)fenilo), sulfonilfenilo (por ejemplo, 4-(metilsulfonil)fenilo, 4-  
 15 (trifluorometilsulfonil)), aminofenilo (por ejemplo, 4-(dimetilamino)fenilo), bifenilo (por ejemplo 4-bifenilo, metoxibifenilo, 4-fluorobifenil-4-ilo, 4-metoxibifenil-4-ilo, 4-bromobifenil-4-ilo), oxazolifenilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-5-il)fenilo y benzofuranilfenilo (por ejemplo 1-benzofuran-3-il)fenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido, tal como piridinilo, metilpiridinilo (por ejemplo, 4-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo), halopiridinilo tal como cloropiridinilo (por ejemplo, 6-cloropiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 3,5-dicloropiridin-4-ilo) y bromopiridinilo (5-bromopiridin-2-ilo), trifluorometilpiridinilo (por ejemplo, 3-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 4-  
 20 (trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo), cianopiridinilo (por ejemplo, 5-cianopiridin-2-ilo), fenilpiridinilo (por ejemplo 5-fenilpiridin-2-ilo) y piridinilo condensado opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-[6-metil-2-(trifluorometil)quinoli-4-ilo], 4-quinolin-3-ilo, 4-quinolin-5-ilo); incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirazinilo-2-ilo); incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido, tal como 3-fenil-tiadiazolilo (por ejemplo, 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo); incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirimidinil-2-ilo, 5-fluoropirimidin-2-ilo); incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido, tal como 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 4-  
 25 piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-3-ilo; incluyendo benzofuranilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 1-benzofuran-5-ilo); incluyendo tienilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-cloro-2-tienilo) e incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo); cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; heterocicloalquil-  
 30 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, incluyendo 2-morfolin-4-iletilo; heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, incluyendo 2-tieniletilo; amino opcionalmente sustituido, incluyendo fenilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilamino, 3-metoxifenilamino, 3-(dimetilamino)fenilamino, 4-etoxifenilamino), heteroarilamino (por ejemplo, 4-trifluorometil)pirimidin-3-ilo, 3-aminopiridin-2-ilo) y alcoxi opcionalmente sustituido, incluyendo 4-(piridin-2-ilo)xi, 4-(trifluorometil)fenoxi y 2-clorofenoxi;

R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo isopropilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido incluyendo  
 35 ciclopropilo; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido tal como fenil-metilenoxi; arilo opcionalmente sustituido incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, etoxifenilo o trifluorometoxifenilo; y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se eligen independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo metilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> pueden formar juntos un enlace –CH<sub>2</sub>– por ejemplo para formar con el anillo piperazina un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo;

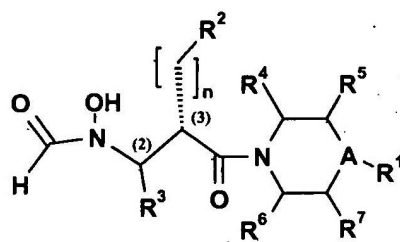
45 n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

los átomos de carbono (2) y (3) son dos centros quirales, en los que el centro quiral (2) tiene una configuración elegida entre “S” y “R” y donde el centro quiral (3) tiene una configuración “S”.

La configuración “S” del centro quiral (3) es tal que el átomo de carbono que soporta R<sup>2</sup> se supone que tiene menor prioridad entre los átomos de carbono en la regla de quiralidad de Cahn-Ingold-Prelog (véase Eliel *et al.*, 1994, en  
 50 “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, Wiley Interscience).

Otros centros quirales pueden estar presentes en los compuestos según la fórmula (I) y la invención pretende incluir igualmente formas ópticamente activas tales como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I), siendo “S” la configuración del centro quiral (3).

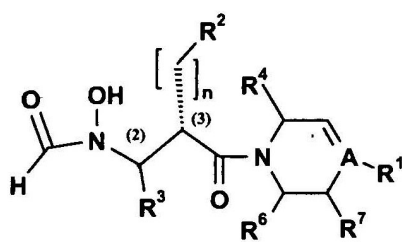
55 En un modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (Ia):



(Ia)

en la que A se elige entre -CH y N; y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y n se han definido en la descripción detallada.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (Ib):



(Ib)

5

en la que A es un átomo de carbono y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y n se han definido en la descripción detallada.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^1$  se elige entre un arilo opcionalmente sustituido y un heteroarilo opcionalmente sustituido.

10

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^2$  se elige entre H, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido y alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^2$  se elige entre cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, incluyendo ciclopentilo, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

15

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^2$  es un alcoxi opcionalmente sustituido, tal como fenilmetileno.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^2$  se elige entre H, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido y alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido.

20

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^2$  es un arilo tal como un fenilo opcionalmente sustituido.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^3$  es H.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son H.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^6$  se elige entre H y un alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido incluyendo metilo.

25

En un modo de realización adicional, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^6$  es H.

En un modo de realización adicional, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^6$  es metilo.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que  $R^4$  y  $R^7$  pueden formar juntos un enlace -CH<sub>2</sub>- por ejemplo para formar con el anillo piperazina un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo.

30

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que A es N.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que A es -CH.

En otro modo de realización preferido, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se elige entre arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bifenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, alquilfenilo, metoxifenilo, butoxifenilo, propoxifenilo, etoxifenilo, sulfonilfenilo, aminofenilo, oxazolilfenilo y benzofuranfenilo; un heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como piridinilo, metilpiridinilo, cloropiridinilo, trifluorometilpiridinilo, cianopiridinilo, fenilpiridinilo y piridinilo condensado opcionalmente sustituido; incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido; incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 3-feniltiadiazolilo; incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido; incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido; incluyendo quinolinolilo opcionalmente sustituido; incluyendo tienilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzofuranilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo isopropilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido incluyendo fenilmetilenoxi;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son H; R<sup>6</sup> se elige entre H y metilo; A es N; y n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, preferiblemente elegido entre 1, 2 y 3.

En otro modo de realización, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se elige entre arilo opcionalmente sustituido incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bifenilo y 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, alquilfenilo, metoxifenilo, butoxifenilo, propoxifenilo, etoxifenilo, sulfonilfenilo, aminofenilo, oxazolilfenilo y benzofuranfenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como tal como piridinilo, metilpiridinilo, cloropiridinilo, trifluorometilpiridinilo, cianopiridinilo, fenilpiridinilo y piridinilo condensado opcionalmente sustituido; incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido; incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 3-feniltiadiazolilo; incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido; incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido; incluyendo quinolinolilo opcionalmente sustituido; incluyendo tienilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzofuranilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo isopropilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido incluyendo fenilmetilenoxi;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son H; R<sup>6</sup> se elige entre H y metilo; A es -CH; y n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, preferiblemente elegido entre 1, 2 y 3.

En otro modo de realización, la invención proporciona derivados de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> se elige entre arilo opcionalmente sustituido incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bifenilo y 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, alquilfenilo, metoxifenilo, butoxifenilo, propoxifenilo, etoxifenilo, sulfonilfenilo, aminofenilo, oxazolilfenilo y benzofuranfenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como tal como piridinilo, metilpiridinilo, cloropiridinilo, trifluorometilpiridinilo, cianopiridinilo, fenilpiridinilo y piridinilo condensado opcionalmente sustituido; incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido; incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 3-feniltiadiazolilo; incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido; incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido; incluyendo quinolinolilo opcionalmente sustituido; incluyendo tienilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzofuranilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo isopropilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquínilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido incluyendo fenilmetilenoxi;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son H; R<sup>6</sup> se elige entre H y metilo; R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> pueden formar juntos un enlace -CH<sub>2</sub>-; A es N; y n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, preferiblemente elegido entre 1, 2 y 3.

En otro modo de realización, la invención proporciona derivados de fórmula (Ib) en la que R<sup>1</sup> se elige entre arilo opcionalmente sustituido incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, cianofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometoxifenilo, bifenilo y 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, alquilfenilo, metoxifenilo, butoxifenilo, propoxifenilo, etoxifenilo, sulfonilfenilo, aminofenilo, oxazolilfenilo y benzofuranfenilo; heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como tal como piridinilo, metilpiridinilo, cloropiridinilo, trifluorometilpiridinilo, cianopiridinilo, fenilpiridinilo y piridinilo condensado opcionalmente sustituido; incluyendo pirazinilo opcionalmente sustituido; incluyendo tiadiazolilo opcionalmente sustituido tal como 3-feniltiadiazolilo; incluyendo pirimidinilo opcionalmente sustituido; incluyendo oxadiazolilo opcionalmente sustituido; incluyendo quinolinolilo opcionalmente sustituido; incluyendo tienilo

opcionalmente sustituido; incluyendo benzofuranilo opcionalmente sustituido; incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido;

R<sup>2</sup> se elige entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido incluyendo isopropilo; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido incluyendo fenilmetilenoxi;

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> son H;

n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6, preferiblemente elegido entre 1, 2 y 3.

Los compuestos de la presente invención incluyen en particular los elegidos entre el siguiente grupo:

- hidroxii((2S)-2-{{4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-4-metilpentil)formamida;
- {{(2S)-2-[(4-bifenil-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-4-metilpentil)hidroxiformamida.

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

En otro modo de realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de la N-hidroxiamida según la invención y uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En otro modo de realización de la invención, se proporciona el uso de derivados de la N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno elegido entre trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, ictus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y malignidad, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, psoriasis, asma, enfisema, parto prematuro, endometriosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis hepática y pulmonar, fibrosis de páncreas, fibrosis de piel y fibrosis de hígado.

En un modo de realización adicional de la invención, se proporciona el uso de derivados de la N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno elegido entre la enfermedad inflamatoria de intestino, esclerosis múltiple, osteoartritis y artritis reumatoide.

25 En otro modo de realización adicional de la invención, se proporciona el uso de derivados de la N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno elegido entre asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

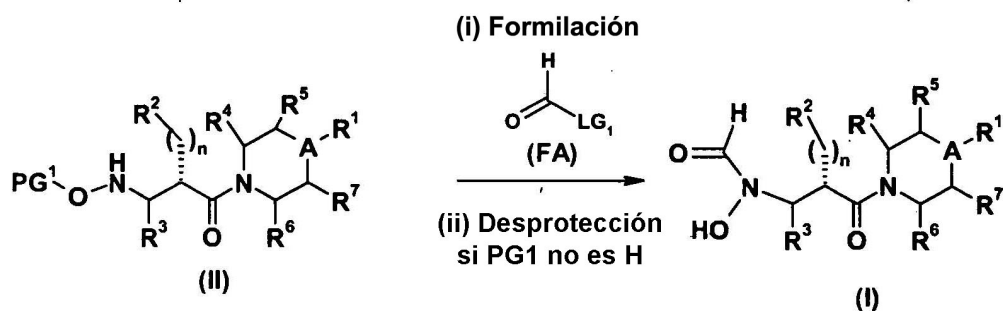
En otro modo de realización adicional de la invención, se proporciona el uso de derivados de la N-hidroxiamida según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno elegido entre fibrosis pulmonar, pancreática, de piel y hepática.

30

En otro modo de realización, los compuestos según la invención son inhibidores selectivos de las metaloproteinasas elegidas entre MMP-2, MMP-9 y/o MMP-12 sobre MMP-1.

35 En otro modo de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que comprende la administración de un compuesto según la fórmula (I) a un paciente que lo necesita y en el que la enfermedad se elige entre trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, enfermedades alérgicas y dermatológicas, trastornos metabólicos, cáncer y malignidad, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, asma, enfisema, parto prematuro, endometriosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis hepática, psoriasis, fibrosis de piel y pulmonar.

40 En otro modo de realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de la N-hidroxiamida según la fórmula (I), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente de formulación de fórmula (FA):



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  se han definido anteriormente,  $PG^1$  es H o un grupo protector tal como bencilo, t-butilo, THP, TMS o TBS, y  $LG^1$  es un grupo saliente tal como  $-OH$ ,  $-OAc$ ,  $-OPiv$ ,  $-OCH_2CN$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OPh$  y  $-OPfp$ .

5 En un modo de realización adicional, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (II) elegido entre el grupo siguiente:

- (2S)-N-(benciloxi)-2-[[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentan-1-amina;
- (2S)-N-(benciloxi)-2-[[4-(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentan-1-amina.

10 Los compuestos de la invención se han denominado según los estándares usados en el programa "ACD/Name" de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00).

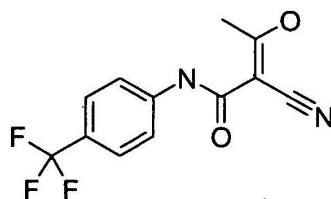
15 Los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, ictus, cáncer y malignidad, enfermedades alérgicas y dermatológicas, trastornos metabólicos, enfermedades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

En otro modo de realización, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, especialmente enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple, solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, donde el co-agente se elige, por ejemplo, entre los siguientes compuestos:

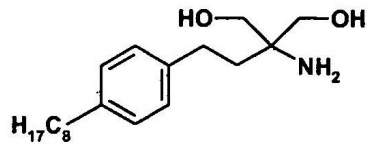
- 20 a) interferones, por ejemplo interferones pegilados o no pegilados, por ejemplo administrados por vía subcutánea, intramuscular u oral, preferiblemente interferón beta;
- b) glatiramer, por ejemplo en forma de acetato;
- 25 c) inmunosupresores con actividad antiproliferativa/antineoplásica, por ejemplo mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o esteroides, por ejemplo metilprednisolona, prednisona o dexametasona, o agentes de secreción de esteroides, por ejemplo ACTH;
- d) inhibidores de la adenosina desaminasa, por ejemplo Cladribina;
- e) inhibidores de la expresión de la VCAM-1 o antagonistas de su ligando, por ejemplo antagonistas de la  $\alpha4/\beta1$  integrina VLA-4 y/o alfa-4-beta-7 integrinas, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN).

30 Co-agentes adicionales tales como agentes anti-inflamatorios (en particular para enfermedades desmielinizantes tales como la esclerosis múltiple) se describen a continuación:

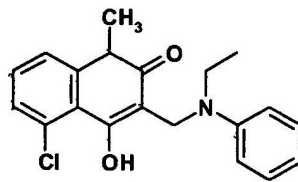
Un agente anti-inflamatorio adicional es la Teriflunomida que se describe en el documento WO 02/080897.



Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el Fingolimod que se describe en los documentos EP-0627406 y WO 2004/028521.

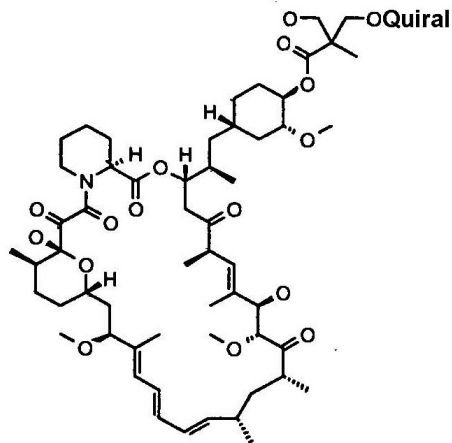


Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el Laquinimod que se describe en el documento WO 99/55678.

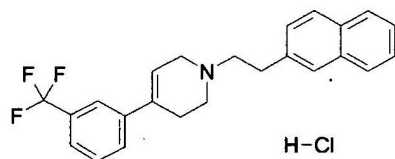


5

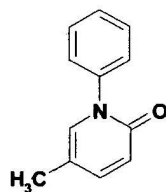
Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el Tensirolimus que se describe en el documento WO 02/28866.



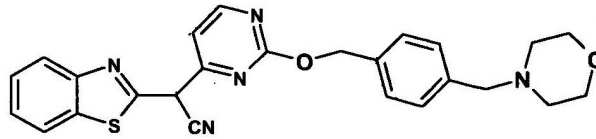
Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el Xaliprodeno que se describe en el documento WO 99/48802.



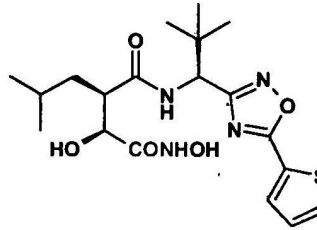
10 Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es la Deskar Pírfenidona que se describe en el documento WO 03/068230.



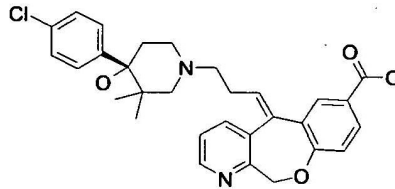
Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el derivado del benzotiazol siguiente que se describe en el documento WO 01/47920.



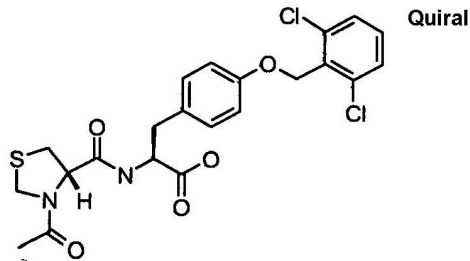
Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el derivado del ácido hidroxámico siguiente que se describe en el documento WO 03/070711.



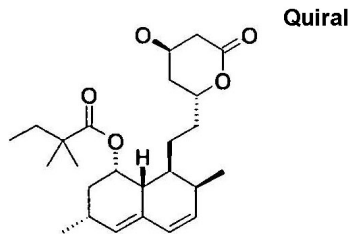
5 Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el MLN3897 que se describe en el documento WO 2004/043965.



Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es el CDP323 que se describe en el documento WO 99/67230.

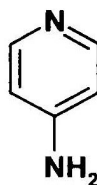


Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es la Simvastatina que se describe en el documento WO 01/45698.



10

Todavía otro agente anti-inflamatorio adicional es la Fampridina que se describe en el documento US 5.540.938.





Los compuestos según la presente invención también comprenden sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los derivados ejemplos de esta invención se pueden preparar a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones experimentales (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, moles de reactivos, disolventes, etc.) típicas o preferidas, también se pueden usar otras condiciones experimentales a menos de indique de otra forma. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica usando procedimientos de optimización rutinarios.

10 Cuando se emplean como compuestos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por eso, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente están, por lo tanto, también dentro del alcance de la presente invención. Los expertos en la técnica conocen una variedad completa de dichos compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

15 Los compuestos de la invención, junto con un co-adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado pueden disponerse en forma de composiciones farmacéuticas y sus unidades de dosificación, y en dicha forma pueden ser empleados como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con ellos, todos ellos para uso oral, o en forma de disoluciones estériles inyectables para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de unidades de dosificación pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos convencionales, y dichas formas de unidades de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria previsto que debe ser usado.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de esta invención se pueden preparar de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada en concreto será determinada generalmente por el médico a la luz de circunstancias importantes, incluyendo el estado que debe ser tratado, la vía de administración elegida, el compuesto concreto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por varias vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral puede tener la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel o de polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de unidad de dosificación para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de unidad de dosificación" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para dosis unitarias para los sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de unidad de dosificación incluyen ampollas o jeringas medidas y rellenas previamente con las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de la invención es generalmente 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 varios vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

30 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con disoluciones tampón, agentes de suspensión y de dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente de disgregación tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

35 Las composiciones inyectables se basan generalmente en una disolución salina estéril inyectable o una disolución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, los derivados de N-hidroxiamida de fórmula (I) en dichas composiciones son generalmente un componente menor, variando frecuentemente entre 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones inyectables o administradas oralmente son simplemente representativos. Materiales adicionales así como las técnicas de procesamiento y similares se

describen en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora como referencia en la presente memoria.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación prolongada o a partir de sistemas de distribución prolongada de fármacos. Una descripción de materiales de liberación prolongada representativos también se puede encontrar en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

#### Síntesis de los compuestos de la invención:

Los nuevos derivados según la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales iniciales fácilmente disponibles mediante varios enfoques sintéticos, usando protocolos de química tanto en disolución como en fase sólida. Se describirán ejemplos de vías sintéticas para estos derivados.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones siguientes:

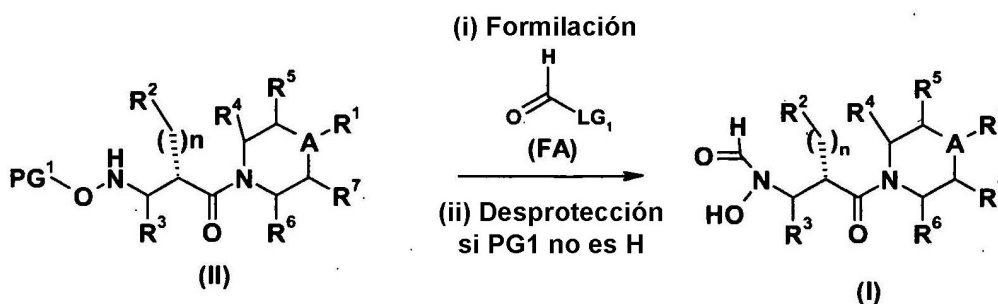
**Aq** (acuoso), **atm** (atmósfera), **Boc** (*tert*-butoxicarbonilo), **Bn** (bencilo), **h** (hora), **g** (gramo), **L** (litro), **mg** (miligramo), **MHz** (megahercio), **min** (minuto), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **p.f.** (punto de fusión), **eq.** (equivalente), **mL** (mililitro), **μL** (microlitro), **Ac** (acetilo), **ACN** (acetonitrilo), **Bu** (butilo), **c-Hex** (ciclohexano), **DCC** (diciclohexil carbodiimida), **DCM** (diclorometano), **DIC** (diisopropil carbodiimida), **DIEA** (diisopropiletilamina), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **ESI** (ionización por electropulverización), **HATU** (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilendimetilamonio), **HPLC** (cromatografía líquida de alta resolución), **iPr** (isopropilo), **LC** (cromatografía líquida), **Me** (metilo), **MS** (espectrometría de masas), **NMM** (N-metil morfolina), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **Pfp** (pentafluorofenilo), **PyBOP®** (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-pirrolidino-fosfonio), **t.a.** (temperatura ambiente), **Rt** (tiempo de retención), **TBS** (*tert*-butil dimetilsililo), **TBTU** (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), **TEA** (triethylamina), **THF** (tetrahidrofurano), **THP** (tetrahidropirano), **TMS** (trimetilsililo), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (ultravioleta), **Z** (benciloxycarbonilo).

#### Enfoques de síntesis:

Generalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por formilación de un compuesto de fórmula (II) en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $n$  son como se han definido anteriormente,  $PG^1$  es H o un grupo protector tal como bencilo, *t*-butilo, THP, TMS o TBS con un agente de formilación de fórmula (FA) (esquema 1 siguiente). Si  $PG^1$  no es H, la etapa de formilación debería ir seguida o precedida de una etapa de desprotección conocida.

Los protocolos generales de dicha formilación se dan a continuación en los ejemplos. El uso de agentes de formilación (FA) es bien conocido por los expertos en la técnica, donde  $LG^1$  es un grupo saliente tal como  $-OH$ ,  $-OAc$ ,  $-OPiv$ ,  $-OCH_2CN$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OPh$  y  $-Opfp$ . Por ejemplo, se puede obtener un agente de formilación por reacción entre ácido fórmico y anhídrido acético.

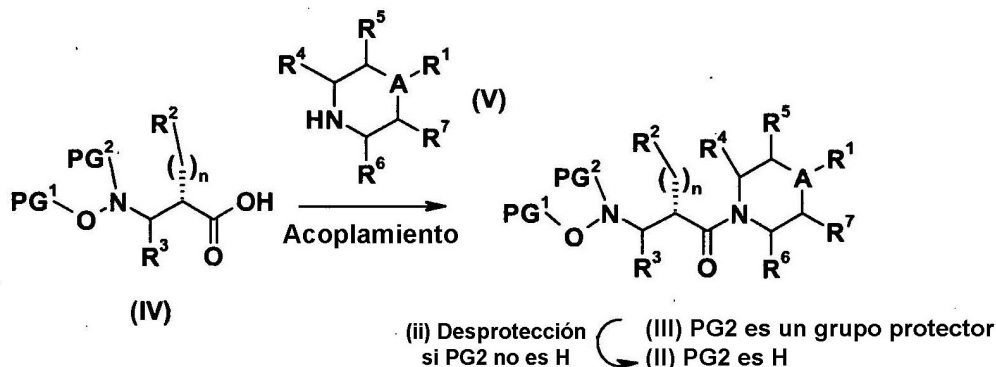
#### Esquema 1



Un enfoque de síntesis preferido para la preparación de un compuesto de fórmula (II) consiste en el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (IV) con una amina de fórmula (V) en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $PG^1$  y  $n$  son como se ha definido anteriormente y  $PG^2$  es H o un grupo protector tal como Boc, Z o Bn (esquema 2 siguiente), en los ejemplos siguientes se dan varios protocolos para dicho acoplamiento, usando condiciones y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar un enlace amida a partir de una amina y un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico (por ejemplo, cloruro de ácido), con o sin agentes de acoplamiento estándar tal como, por ejemplo, DIC, EDC, TBTU, DCC, HATU, PyBOP®, clorofornato de isobutilo, yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (reactivo de Mukaiyama) u otros en presencia o no de bases tales como TEA, DIEA o NMM, en un disolvente adecuado tales

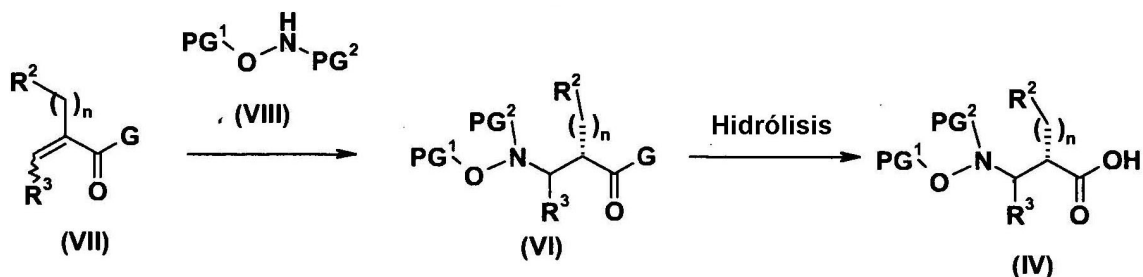
como DCM, THF o DMF. Cuando PG<sup>2</sup> no es H, la etapa de acoplamiento debería ir seguida o precedida por una etapa de desprotección conocida (esquema 2 a continuación).

Esquema 2



- 5 Los compuestos de fórmula (IV) en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup> y n son como se ha definido anteriormente se pueden preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI) en la que G es un auxiliar quiral tal como las oxazolidinonas quirales de Evans. Las condiciones preferidas implican el uso de hidróxido de litio en presencia de peróxido de hidrógeno en un disolvente tal como THF (esquema 3 siguiente).

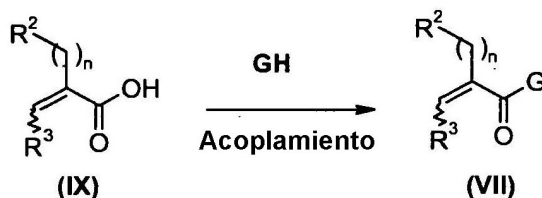
Esquema 3



- 10 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por adición diastereoselectiva de hidroxilamina o un derivado de la hidroxilamina (VIII) en la que PG<sup>1</sup> es H o un grupo protector tal como bencilo, t-butilo, THP, TMS o TBS y PG<sup>2</sup> es H o un grupo protector tal como Boc, Z o Bn.

- 15 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden obtener por acoplamiento del ácido carboxílico de fórmula (IX) en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n son como se han definido anteriormente con el auxiliar quiral (GH) según condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica (esquema 4 siguiente). El compuesto de fórmula (IX) se puede obtener siguiendo los protocolos descritos en la bibliografía (por ejemplo, WO 02/102790).

Esquema 4



- 20 Los compuestos de fórmula (I) y sus precursores de fórmulas (II), (III), (IV), (V) y (VI) contienen al menos un centro quiral (3S), y todas las formas individuales y combinaciones ópticamente activas de estos se describen en la invención, así como sus correspondientes racematos.

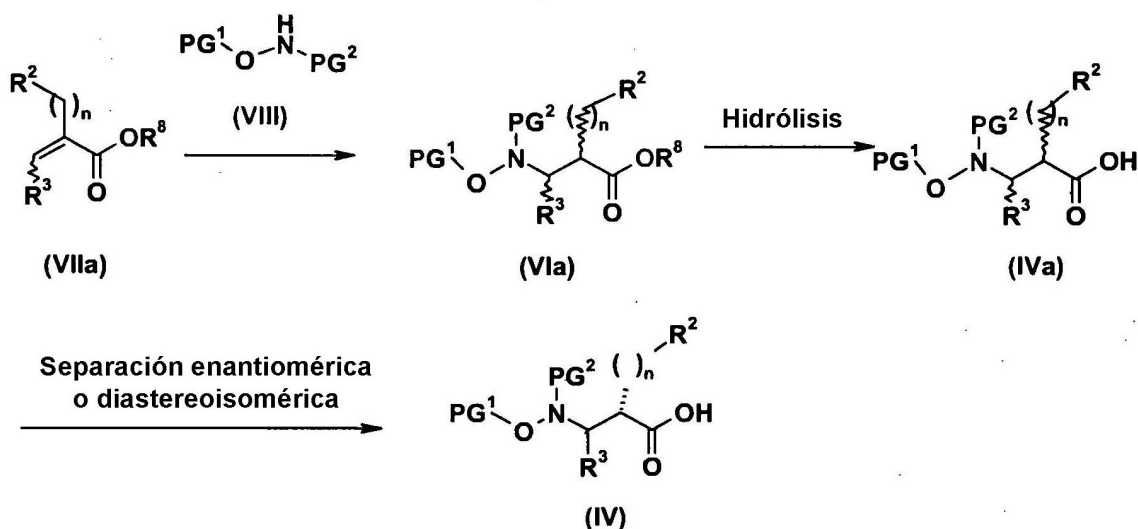
- 25 Los procedimientos subrayados en los esquemas anteriores, en particular en los esquemas 1, 2 y 3, proporcionan los compuestos de fórmula (I) y sus precursores de fórmula (II), (III), (IV) y (VI) como estereoisómeros puros, o en forma racémica o como mezclas de diastereoisómeros. En el último caso, los estereoisómeros puros se pueden obtener a partir de mezclas de estereoisómeros usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la

técnica, incluyendo, por ejemplo, la separación de enantiómeros por HPLC quiral o recristalización y/o cromatografía de la mezcla de diastereoisómeros.

Por ejemplo, una preparación alternativa para el compuesto de fórmula (IV) en la que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $PG^1$ ,  $PG^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente, puede ser la separación enantiomérica o diastereomérica de una mezcla de compuestos de fórmula (IVa), obtenida por adición de Michael de derivados de hidroxilamina (VIII) al éster insaturado de fórmula (VIIa) en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $PG^1$ ,  $PG^2$  y  $n$  son como se han definido anteriormente y  $R^8$  es H o un grupo alquilo  $C_1-C_6$  tal como metilo o etilo (esquema 5 siguiente).

5

Esquema 5



10

Según un procedimiento general adicional, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en compuestos alternativos de fórmula (I) empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por los expertos en la técnica.

15

Si la serie anterior de métodos de síntesis generales no es aplicable para obtener compuestos según la fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de fórmula (I), se deberían usar métodos de preparación adecuados conocidos por los expertos en la técnica.

20

En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; de nuevo, dichos factores serán apreciados por los expertos en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wits en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª Edición, 1999. Los expertos en la técnica reconocerán que algunas reacciones se realizan mejor cuando el grupo funcional reactivo de la molécula está enmascarado o protegido, evitando de esta forma reacciones secundarias y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Philip J. Kocienski 1994, citado anteriormente, y en Greene et al. 1999, citado anteriormente. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción en particular son conocidas por los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que debe ser protegido (hidroxi, amino, carboxi, etc.), la estructura y la estabilidad de la molécula de la que forma parte el sustituyente o las condiciones de reacción.

25

30

Los compuestos de esta invención pueden ser aislados asociados con moléculas de disolvente por cristalización mediante evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), las cuales contienen un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, se puede tratar una disolución de la base libre con un ácido adecuado, bien puro o bien en una disolución adecuada, y la sal resultante puede ser aislada bien por filtración o bien por evaporación a vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable se pueden obtener de forma análoga tratando una disolución del compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o ser interconvertidas usando técnicas de resinas de intercambio iónico.

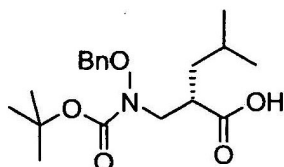
35

En la parte siguiente la presente invención se ilustra por medio de algunos ejemplos, que no pretenden ser considerados como limitantes del alcance de la invención.

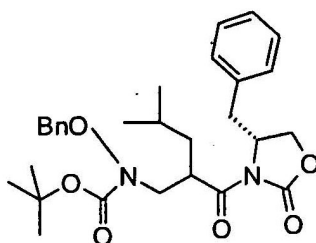
Se usaron los siguientes reactivos comercialmente disponibles:

Ácido isobutilmalónico (preparado como se describe en Kortylewicz et al., 1990, *J. Med. Chem.* 33, 263-273), bicarbonato de di-*tert*-butilo (de Aldrich), 1-bifenil-4-ilpiperazina (de Apollo), 1-(4-metoxifenil)-piperazina (de Chess), HATU (de Aldrich).

5 **Intermedio A: Ácido (2S)-2-[[benciloxi(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-4-metil-pentanoico**



Etapa a) Formación del ((2S)-2-[[4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]carbonil]-4-metilpentil)(benciloxi)carbamato de terc-butilo

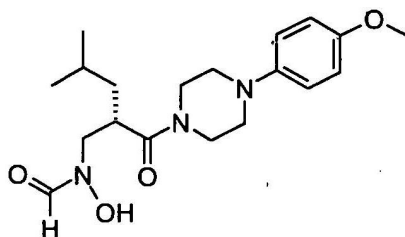


- 10 A una disolución de 4-bencil-3-[2-(benciloxiamino-metil)-4-metil-pentanoil]-oxazolidin-2-ona (1,0 g; 2,44 mmoles; 1,0 eq. preparado según el documento WO 02/102790 pero partiendo de ácido isobutilmalónico) y bicarbonato de di-*tert*-butilo (585 mg; 2,7 mmoles; 1,1 eq.) en DCM (10 mL) se le añadió trietilamina (416  $\mu$ L; 2,9 mmoles; 1,2 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió DMAP (0,1 eq.) y a continuación bicarbonato de di-*tert*-butilo (200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de HCl (1N) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite incoloro. Por purificación por cromatografía en columna (Silicagel, 13% de EtOAc en *c*-Hex) se obtuvo el producto del título como un aceite incoloro (920 mg, 74%). HPLC, Rt: 5,33 min (pureza: 88,9%).

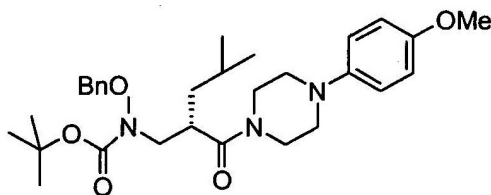
Etapa b) Formación del ácido ((2S)-2-[[benciloxi(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-4-metilpentanoico

- 20 Se agitó durante la noche una disolución de ((2S)-2-[[4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]carbonil]-4-metilpentil)(benciloxi)carbamato de terc-butilo (1,66 g; 3,25 mmoles), LiOH (156 mg, 6,5 mmoles, 2 eq.) y una disolución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1,33 mL, 4 eq.). Se añadió una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 0°C. La mezcla se extrajo con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se lavó con DCM (3x). La fase acuosa se saturó con NaCl, se acidificó hasta pH 2 con una disolución acuosa de HCl (5N), a continuación se extrajo con DCM (2x), EtOAc (2x) y Et<sub>2</sub>O (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío para dar 300 mg del producto del título como un aceite incoloro usado como tal en la siguiente etapa. M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 350,3.

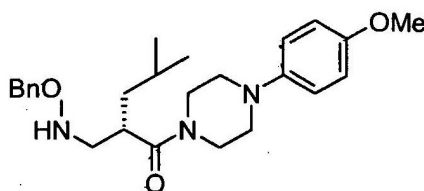
**Ejemplo 1: hidroxil(2S)-2-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil formamida (1)**



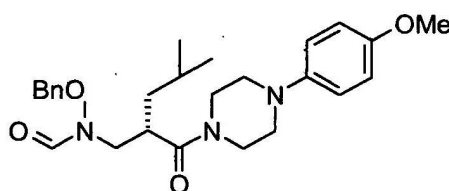
(1)

Etapa a) Formación del (benciloxi)((2S)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil)carbamato de terc-butilo

5 A una disolución fría (0°C) de ácido (2S)-2-[[benciloxi(terc-butoxicarbonil)amino]metil]-4-metilpentanoico (**Intermedio A**, 120 mg; 0,34 mmoles; 1,0 eq.) y DIEA (115 mg, 0,9 mmoles, 2,1 eq.) en DMF (3 mL) se le añadió de una vez HATU (124 mg, 0,47 mmoles, 1,1 eq.). La disolución resultante se agitó durante 2 minutos a 0°C y a continuación se añadió 1-(4-metoxifenil)-piperazina (72 mg; 0,38 mmoles; 1,1 eq.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>2</sub>O y la mezcla se lavó con agua (3x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite. Por purificación por cromatografía en columna (Silicagel, gradiente de 25% de EtOAc hasta 33% de EtOAc en c-Hex) se obtuvo el producto del título como un aceite incoloro (110 mg, 61%). HPLC, Rt: 4,04 min (pureza: 100%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 526,3.

Etapa b) Formación de la (2S)-N-(benciloxi)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentan-1-amina

15 Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una disolución de (benciloxi)((2S)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil)carbamato de terc-butilo (134 mg; 0,25 mmoles; 1,0 eq.) y HCl 4M en dioxano (0,938 mL, 15 eq.) en DCM (1 mL). Los disolventes se evaporaron para dar el producto del título como un aceite amarillo (130 mg, 100%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 426,4.

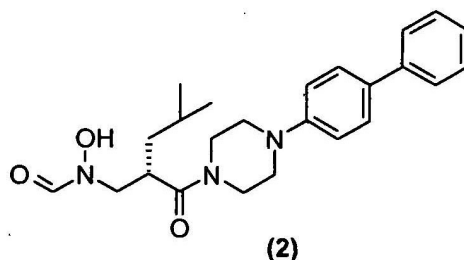
Etapa c) Formación de la N-(benciloxi)-N-((2S)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil)formamida

20 A una disolución de (2S)-N-(benciloxi)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentan-1-amina (122 mg; 0,29 mmoles; 1,0 eq.) y trietilamina (123 μL; 0,86 mmoles; 3,0 eq.) en THF (2 mL) se le añadió anhídrido acético fórmico (63 mg; 0,72 mmoles; 2,5 eq.; preparado como se describe en Krimen *et al.* en *Organic Syntheses Coll.* Vol. 6. pág. 8). La disolución se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Silicagel, 1/1 EtOAc/c-Hex) para dar el producto del título como un aceite incoloro (105 mg, 81%). HPLC, Rt: 3,17 min (pureza: 100%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 454,4.

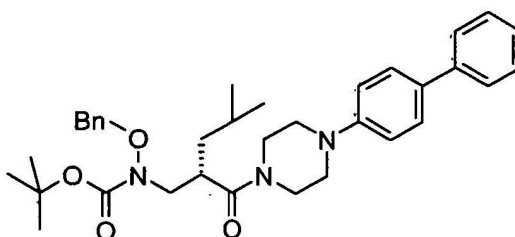
Etapa d) Formación de la N-hidroxi-N-((2S)-2-[[4-(4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil) formamida

25 Se hidrogenó una disolución de N-(benciloxi)-N-((2S)-2-[[4-metoxifenil]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil)formamida (100 mg; 0,22 mmoles) a una presión de 1 atm de hidrógeno en presencia de Pd/C (10%; 23 mg; 0,02 mmoles; 0,1 eq.) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita, se evaporó para dar el producto del título como una espuma naranja (60 mg; 75%). HPLC, Rt: 1,95 min (pureza: 100%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 364,4.

Ejemplo 2: {(2S)-2-[[4-bifenil-4-il]piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil}hidroxi-formamida (2)

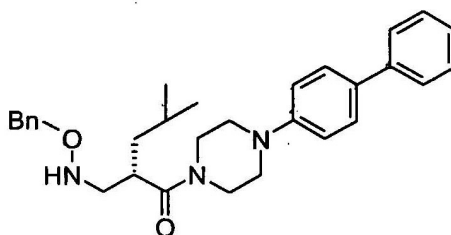


Etapa a) Formación del (benciloxi){(2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil}carbamato de terc-butilo



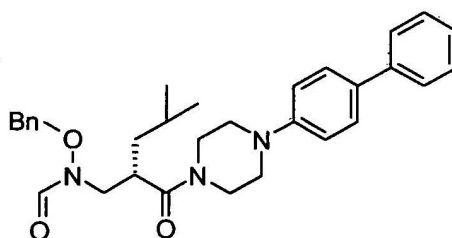
- 5 El producto del título se obtuvo siguiendo el protocolo del Ejemplo 1 (etapa a), pero usando inicialmente el Intermedio I (300 mg; 0,85 mmoles) y 1-bifenil-4-ilpiperazina (357 mg; 0,94 mmoles; 1,1 eq.). Por purificación por cromatografía en columna (Silicagel, gradiente de 33% de EtOAc hasta 50% de EtOAc en c-Hex) se obtuvo el producto del título como un aceite incoloro (240 mg, 49%). HPLC, Rt: 5,33 min (pureza: 100%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 527,1.

Etapa b) Formación de la (2S)-N-(benciloxi)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentan-1-amina



- 10 El producto del título se obtuvo siguiendo el protocolo del ejemplo 1 (etapa b) pero usando el (benciloxi){(2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil}carbamato de terc-butilo (232 mg; 0,41 mmoles; 1,0 eq.) como un sólido marrón (219 mg; 99%). HPLC, Rt: 4,19 min (pureza: 93,6%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 472,4.

Etapa c) Formación de la N-(benciloxi)-N-[(2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil]formamida



- 15 El producto del título se obtuvo siguiendo el protocolo del ejemplo 1 (etapa c) pero a partir de (benciloxi){(2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil}carbamato de terc-butilo (219 mg; 0,46 mmoles) y una mezcla preformada de ácido fórmico (875 μL; 23,2 mmoles; 50 eq.) y anhídrido acético (220 μL; 2,32 mmoles; 5,0 eq.) (mezcla formada a 0°C durante 30 min). Por purificación por cromatografía en columna (Silicagel, gradiente de 33% de EtOAc hasta 50% de EtOAc en c-Hex) se obtuvo el producto del título como un sólido blanco (120 mg; 52%). HPLC, Rt: 4,60 min (pureza: 99,7%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 500,4.
- 20

Etapa d) Formación de la N-[(2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil]-N-hidroxi-formamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el protocolo del ejemplo 1 (etapa d) pero a partir de N-(benciloxi)-N-((2S)-2-[(4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)carbonil]-4-metilpentil)formamida (110 mg; 0,22; 1,0 eq.) como un polvo blanco (62 mg; 78%). HPLC, Rt: 3,57 min (pureza: 88,2%). M<sup>+</sup> (LC-MS (ESI)): 408,3.

### **Análisis biológicos**

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

#### **Ejemplo 3: Análisis de inhibición de la enzima**

Se analizó la actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14 y MMP-12.

##### Protocolo de análisis de la MMP-9

10 Se analizó la actividad inhibidora de los compuestos de la invención frente a la gelatinasa de 92 kDa (MMP-9) en un análisis usando un sustrato de péptido marcado con cumarina (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (McaPLGLDpaAR) (Knight *et al.*, *FEBS Lett.* 1992, 263-266).

Las disoluciones madre se realizaron como sigue: Medio de ensayo: Tris-HCl 100mM, pH 7,6, que contiene NaCl 100mM, CaCl<sub>2</sub> 10mM y 0,05% de Brij 35.

15 Sustrato: McaPLGLDpaAR 0,4mM (de Bachem) (0,437mg/mL) disolución madre en 100% de DMSO (almacenado a -20°C). Diluido hasta 8μM en el medio de ensayo.

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

20 Los compuestos de ensayo se prepararon inicialmente como una disolución 10mM del compuesto en 100% de DMSO, se diluyó a 1mM en 100% de DMSO y a continuación se diluyó en serie 3 veces en 100% de DMSO sobre columnas 1-10 de una placa de microtitulación de 96 pocillos con intervalo de concentración de 100μM (columna 1) a 5,1nM (columna 10).

25 El ensayo se realizó en un volumen total de 100 μL por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añadió la enzima activada (20 μL) a los pocillos seguido por 20 μL del medio de ensayo. A continuación se añadieron las concentraciones apropiadas de los compuestos de ensayo disueltos en 10 μL de DMSO, seguido por 50 μL de McaPLGLDpaAR (8μM, preparado por dilución del DMSO madre en el medio de ensayo). Para cada análisis se examinaron diez concentraciones por duplicado. En los pocillos de control no había ni enzima ni compuesto de ensayo. Los medios de reacción se incubaron a 37°C durante 2 horas. Se midió la fluorescencia a 405 nm inmediatamente con un fluorómetro SLT Fluostar (SL T Labinstruments GMBH, Grödig, Austria) usando una excitación a 320 nm sin detener la reacción.

30 El efecto del compuesto de ensayo se determinó a partir de la curva de dosis-respuesta generada a partir de las 10 concentraciones por duplicado del inhibidor. La Cl<sub>50</sub> (concentración del compuesto necesaria para obtener una disminución del 50% en la actividad de la enzima) se obtuvo ajustando los datos a la ecuación:

$$Y = a + ((b-a)/(1 + (c/X)^d))$$

35 (Y = inhibición obtenida para una dosis particular; X = dosis en nM; a = y mínima o 0% de inhibición; c = Cl<sub>50</sub>; d = pendiente).

##### Protocolo de análisis de la MMP-12

40 Se analizó la actividad inhibidora de los compuestos de la invención frente a la metaloelastasa (MMP-12) en un análisis usando un sustrato de péptido marcado con cumarina (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (McaPLGLDpaAR) (Knight *et al.* 1992, citado anteriormente). El protocolo de este análisis fue como se ha descrito para el análisis de la MMP-9 anterior.

##### Protocolo de análisis de la MMP-1

45 Se analizó la actividad inhibidora de los compuestos de la invención frente a la colagenasa (MMP-1) en un análisis usando un sustrato de péptido marcado con cumarina (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (Mca PLGLDpaAR) (Knight *et al.* 1992, citado anteriormente). El protocolo de este análisis fue como se ha descrito para el análisis de la MMP-9 anterior.

##### Protocolo de análisis de la MMP-14



Se analizó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención frente a la MMP-14 en un análisis usando un sustrato de péptido marcado con cumarina (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (Mca PLGLD paAR) (Knight *et al.* 1992, citado anteriormente). El protocolo de este análisis fue como se ha descrito para el análisis de la MMP-9 anterior.

#### 5 Protocolo de análisis de la MMP-2

Se analizó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención frente a la gelatinasa A (MMP-2) en un análisis usando un sustrato de péptido marcado con cumarina (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (Mca PLGLDpaAR) (Knight *et al.* 1992, citado anteriormente). El protocolo de este análisis fue como se ha descrito para el análisis de la MMP-9 anterior.

10 Los resultados se expresan como CI<sub>50</sub> (la concentración del compuesto necesaria para obtener una disminución del 50% en la actividad de la enzima) y se muestran en la Tabla 1 siguiente.

**Tabla 1: CI<sub>50</sub> para diferentes MMPs**

<b>Ejemplo</b>	<b>MMP-1 CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>MMP-2 CI<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>MMP-12 CI<sub>50</sub> (nM)</b>
Ejemplo 1	> 5000	13	68
Ejemplo 2	> 5000	9	8

#### 15 Ejemplo 4: Incorporación peritoneal de linfocitos inducida por IL-2

La administración de IL-2 intraperitonealmente produce la migración de los linfocitos en la cavidad intraperitoneal. Este es un modelo para la migración celular que se produce durante la inflamación.

##### Protocolo

20 Se inyectaron intraperitonealmente ratones CH3/HEN (Elevage Janvier, Francia) con IL-2 (20 µg/kg, en disolución salina).

Los compuestos de la invención se pusieron en suspensión en 0,5% de carboximetilcelulosa (CMC)/0,25% de Tween-20 y se administraron por vía s.c. o p.o. (10 mL/kg) 15 minutos antes de la administración de la IL-2.

25 Veinticuatro horas después de la administración de la IL-2, se recogieron los glóbulos blancos peritoneales mediante 3 lavados sucesivos de la cavidad peritoneal con 5 mL de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) – EDTA 1mM (+4°C). La suspensión se centrifugó (1700 g x 10 min a +4°C). El precipitado resultante se puso en suspensión en 1 mL de PBS-EDTA 1mM.

##### Diseño experimental

Los animales se dividieron en 6 grupos (6 ratones en cada grupo):

- 30 - **Grupo 1:** (línea de base) recibió 0,5% de CMC/0,25% de Tween-20 (vehículo para el compuesto de la invención) y disolución salina (vehículo para la IL-2).
- **Grupo 2:** (control IL-2) recibió 0,5% de CMC/0,25% de Tween-20 y la inyección de IL-2.
- **Grupo 3:** Grupo experimental (dosis 1 del compuesto de la invención) recibió un compuesto de la invención y la inyección de IL-2.
- 35 - **Grupo 4:** Grupo experimental (dosis 2 del compuesto de la invención) recibió un compuesto de la invención y la inyección de IL-2.
- **Grupo 5:** Grupo experimental (dosis 3 del compuesto de la invención) recibió un compuesto de la invención y la inyección de IL-2.
- **Grupo 6:** Grupo de referencia, recibió el compuesto de referencia dexametasona y la inyección de IL-2.

##### Cálculos

La inhibición de la incorporación de linfocitos se calculó como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{1 - (L \text{ inf } X - L \text{ inf } 1)}{(L \text{ inf } 2 - L \text{ inf } 1)} \times 100\%$$

donde Linf 1 = número de linfocitos en el grupo 1 (E3/μL), Linf 2 = número de linfocitos en el grupo 2 (E3/μL), Linf X = número de linfocitos en el grupo X (E3/μL).

5 Los resultados para los compuestos según la fórmula (I) se muestran en la tabla 2 siguiente:

**Tabla 2: Porcentaje de inhibición de la incorporación peritoneal de linfocitos inducida por la IL-2 por los compuestos de la invención.**

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vía	% de inhibición
Ejemplo 1	3	p.o.	35 ± 10

**Ejemplo 5: Modelo de fibrosis del hígado inducida por CCl<sub>4</sub>**

10 El tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) induce fibrosis en el hígado cuando se administra intraperitonealmente (Bulbena O., Culat J., Bravo M. L., *Inflammation* 1997 Oct.; 21 (5): 475-488). Se puede evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para evitar la formación de tejido fibrótico inducida por CCl<sub>4</sub>.

Animales

15 Ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de edad y con un peso de aproximadamente 300 g, de Charles River/Iffa-Crédo. St. Germain/l'Arbresle, Francia.

Las ratas se aclimataron durante 5 días antes de empezar los experimentos en habitaciones con aire acondicionado, 2 animales en cada jaula, temperatura: 22°C ± 2, humedad relativa: 55% ± 10, luz: ciclo de 12 horas (7 a.m. – 7 p.m.), jaula: Makrolon®, jaula de 42,5 x 26,6 x 15 cada una de ellas provista de un distribuidor de alimento recubierto con acero inoxidable.

20 El estudio incluyó los siguiente grupos de 8 animales cada uno de ellos, como se indica a continuación:

- **Grupo 1:** animales “blanco” recibieron el vehículo del CCl<sub>4</sub> (i.p.) y una vez al día el vehículo de la sustancia de ensayo (s.c.).
- **Grupo 2:** el grupo de control positivo recibió CCl<sub>4</sub> (i.p.) y una vez al día el vehículo de la sustancia de ensayo (s.c.).
- 25 - **Grupo 3:** grupo experimental que recibió CCl<sub>4</sub> (i.p.) y una vez al día 2 mg/kg s.c. del compuesto según la invención.
- **Grupo 4:** grupo experimental que recibió CCl<sub>4</sub> (i.p.) y una vez al día 10 mg/kg s.c. del compuesto según la invención.
- 30 - **Grupo 5:** grupo experimental que recibió CCl<sub>4</sub> (i.p.) y una vez al día 20 mg/kg s.c. del compuesto según la invención.

Las ratas se etiquetaron en la cola. Las etiquetas se comprobaron y se renovaron, si era necesario, después de cada inyección de CCl<sub>4</sub>.

Procedimiento

35 Se administró CCl<sub>4</sub> (Prolabo) en aceite de oliva cada 3 días durante tres semanas mediante inyección intraperitoneal (0,25 mL de CCl<sub>4</sub>/kg de peso corporal, diluido en aceite a 1:1 vol:vol para un volumen total de 0,5 mL/kg). Los animales se pesaron diariamente. Si el peso corporal disminuyó en más de 10% del peso inicial, el animal se excluyó del experimento.

Los vehículos y compuestos usados fueron los siguientes:

- el CCl<sub>4</sub> se administró en aceite de oliva (Prolabo) con una dilución de 1:1;

- el compuesto de la invención se puso en suspensión en 0,25% de Tween-80 y 0,25% de carboximetilcelulosa en disolución estéril con 0,9% de NaCl. La disolución se mantuvo a 4°C durante el experimento y se usó cada día para preparar las suspensiones.

5 El compuesto de la invención se administró diariamente por inyección subcutánea (s.c.) con un volumen de administración de 5 mL/kg. Los grupos 1 y 2 se dosificaron con 5 mL/kg de vehículo. Cada día del experimento se usaron disoluciones preparadas recientemente. Las administraciones se realizaron cada día a la misma hora.

El tratamiento de los grupos de este estudio se inició para cada animal en el momento de la primera administración de CCl<sub>4</sub> y prosiguió durante 21 días consecutivos. La última administración de las sustancias de ensayo o el vehículo se realizó 1 día antes del sacrificio de los animales.

## 10 Resultados

Se informa de la muerte, la fecha y la supuesta causa.

### *Niveles de enzima en suero*

15 Se sacrificaron los animales 21 días después de la primera administración de CCl<sub>4</sub> mediante inhalación de isofurano. Se extrajo la sangre individualmente en el momento del sacrificio, es decir un día después de la última administración de la sustancia de ensayo o del vehículo. La sangre se centrifugó a 4°C. Se recogió el plasma cuidadosamente y se repartió en 3 fracciones. Se midieron los niveles plasmáticos de la aspartato aminotransferasa (ASAT) y la alanina aminotransferasa (ALAT) con el fin de evaluar la necrosis hepática. Niveles elevados de ASAT y ALAT en suero se asocian con deterioro del hígado. Se dan los niveles medios de ASAT y ALAT en los animales de control y en los tratados con los compuestos de la invención a tres dosis diferentes.

## 20 *Evaluación histológica de la fibrosis hepática*

La fibrosis hepática se evalúa midiendo el área de fibrosis en el hígado usando microcotomía. Los resultados se dan como porcentaje del área que estaba fibrótica.

Se extrajo el hígado, se diseccionaron los tres lóbulos y se extrajeron muestras que bien se fijaron con formaldehído al 10% o bien se congelaron a -80°C.

25 Las secciones hepáticas se sumergieron en bloques de parafina. Se realizó el seccionamiento y la tinción con rojo Sirius. Se realizó la cuantificación de la fibrosis en el hígado en un mínimo de 3 secciones tomadas de diferentes lugares en el hígado. El análisis cuantitativo se realizó usando un analizador de imagen (Imstar) y el programa Morphostar.

Se calcularon los porcentajes medios de área con fibrosis en los hígados de los animales de los diferentes grupos.

## 30 **Ejemplo 6: Modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)**

Se puede evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para evitar la COPD inducida por fumar cigarrillos.

35 Se expuso a ratones AJ hembras (Harlan, 17 – 25 g) a humo de cigarrillo (HC) durante 11 días consecutivos en grupos de 5, en cámaras limpias individuales. Los animales se pesaron antes del tratamiento, en el 6º día de exposición y en el 12º día. El HC se generó usando cigarrillos 1R1 obtenidos en el Institute of Tobacco Research, Universidad de Kentucky, Estados Unidos y se permitió que se introdujera en las cámaras con un caudal de 100 mL/min.

Con el fin de minimizar cualquier problema potencial producido por la exposición repetida a un elevado nivel de HC diario, la exposición de los ratones al HC se aumentó gradualmente a lo largo del tiempo, hasta un máximo de 6 cigarrillos del 5º día al 11º día (aproximadamente 48 minutos de exposición).

40 Un grupo blanco de ratones también se expuso al aire diariamente durante una duración de tiempo equivalente como controles (sin exposición al HC).

### Tratamiento

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

45 Los animales se dosificaron oralmente dos veces al día por alimentación forzada con un volumen de dosis de 5 mL/kg, 1 hora antes de la exposición al aire o al HC y 6 horas después de la finalización de la exposición.

Los animales del blanco (n = 10) recibieron vehículo y se expusieron al aire hasta un máximo de 50 minutos por día. El grupo de control (n = 10) recibió vehículo y se expuso al HC (hasta un máximo de 6 cigarrillos al día). Los grupos

adicionales se expusieron al HC (hasta un máximo de 6 cigarrillos al día) y se trataron con uno de los compuestos de ensayo o con el compuesto de referencia.

Lavado broncoalveolar y análisis de citospina

5 Veinticuatro horas después de la última exposición al HC, se realizó el lavado broncoalveolar como se indica a continuación:

10 Se diseccionó la tráquea con anestesia profunda (pentobarbitona de sodio) y se canuló con una cánula intravenosa de nilón Portex recortada hasta aproximadamente 8 mm. Se instiló suavemente disolución salina tamponada con fosfato (PBS, Gibco) que contenía 10 unidades/mL de heparina (0,4 mL) y se extrajo 3 veces. El fluido de lavado se colocó en un tubo Eppendorf y se mantuvo en hielo antes de las determinaciones subsiguientes. A continuación, el fluido de lavado se separó de las células por centrifugación. El sobrenadante se eliminó y se congeló para el análisis subsiguiente. El precipitado celular se volvió a poner en suspensión en PBS y se calculó en número total de células por recuento de una alícuota teñida (reactivo de Turk) en un microscopio usando un hemocitómetro.

15 A continuación se realizó el recuento celular diferencial como se indica a continuación: el precipitado celular residual se diluyó hasta aproximadamente 105 células por mL. Se colocó un volumen de 500 mL en un embudo de una muestra de citospina y se centrifugó durante 8 minutos a 800 rpm. La muestra se secó al aire y se tiñó usando disoluciones de "Kwik-Diff" (Shandon) siguiendo las instrucciones del suministrador. Las láminas se secaron y se cubrieron y se realizó el recuento celular diferencial usando un microscopio óptico. Para cada muestra se contaron hasta 400 células. Las células se diferenciaron usando técnicas morfométricas convencionales.

Análisis estadísticos

20 Se calculó la media  $\pm$  desv. est. para cada grupo experimental.

Los resultados se analizaron usando análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido por una corrección de Bonferroni para las comparaciones múltiples. La significación estadística se consideró con  $p < 0,05$ .

**Ejemplo 7: Modelo de la encefalomiелitis alérgica experimental (EAE).**

25 Se puede evaluar la actividad de los compuestos según la invención en un modelo para la esclerosis múltiple en ratones.

Animales

30 Se usaron ratones hembra C57BL/6Ncr1BR. Los ratones se guardaron en jaulas de alambre (32 x 14 x 13 cm) con alimentadores de acero inoxidable y se alimentaron con una dieta convencional (4RF21, Charles River, Italia) y agua *ad libitum*. A partir del 7º día también se puso pienso en gránulos húmedo cada día en el fondo de la jaula. Además del sistema automático de agua, se usaron botellas de plástico.

Procedimiento experimental

35 Los ratones se inmunizaron (día = 0) por inyección s.c. en el flanco izquierdo de 0,2 mL de una emulsión compuesta por 200 µg de péptido MOG<sub>35-55</sub> (Neosystem, Estrasburgo, Francia) en medio coadyuvante de Freund completo (CFA, Difco, Detroit, Estados Unidos) que contenía 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis*. Inmediatamente después, recibieron una inyección i.p. de 500 ng de toxina pertussis (List Biological Lab., Campbell, CA, Estados Unidos) disuelta en 400 µL de disolución tampón (NaCl 0,5M, Tritón X-100 al 0,017%, Tris 0,015M, pH = 7,5). Al 2º día, a los animales se les suministró una segunda inyección de 500 ng de toxina pertussis.

40 El 7º día, los ratones recibieron una segunda dosis de 200 mg de péptido MOG<sub>35-55</sub> en CFA por inyección s.c. en el flanco derecho. Iniciándose aproximadamente en el día 8º-10, este procedimiento produce una parálisis progresiva, iniciándose en la cola y ascendiendo hasta las extremidades delanteras.

Los animales se pesaron individualmente y se examinó la presencia de parálisis que se califica según el siguiente sistema de puntuación (1):

- 0 = sin signos de enfermedad
- 0,5 = parálisis parcial de la cola
- 45 1 = parálisis de la cola
- 1,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial unilateral de la extremidad trasera
- 2 = parálisis de la cola + parálisis parcial o debilidad bilateral de las extremidades traseras

- 2,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial de las extremidades traseras (pelvis baja)
- 3 = parálisis de la cola + parálisis total de las extremidades traseras
- 3,5 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades traseras + incontinencia
- 5 4 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades traseras + debilidad o parálisis parcial de las extremidades delanteras
- 5 = moribundo o muerto

La mortalidad y los signos clínicos se controlan diariamente en cada grupo de tratamiento, por un técnico que no conoce los tratamientos.

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

Examen histopatológico

Al final del periodo de tratamiento, cada animal se anestesió con pentobarbital sódico y se perfundió-fijó transcárdialmente con paraformaldehído al 4% a través del ventrículo izquierdo. Entonces se diseccionó cuidadosamente la médula espinal.

- 15 Las muestras de médula espinal se sumergieron en bloques de parafina. Se realizó el seccionamiento y tñido con hematoxilina y eosina y tñición CD45 para la inflamación, y con Kluver-PAS (tñición de azul rápido Luxol con ácido peryódico de Schiff) y tñición de Bielchowski para la detección de la desmielinización y pérdida axonal.

- 20 En la médula espinal, se midió el área total de todas las muestras para cada animal como puntos de intersección de una red de 10 x 10 con una magnificación de 0,4 x 0,4 mm por red. Se contaron los infiltrados inflamatorios perivasculares en cada muestra con el fin de obtener un valor total para cada animal y se evaluaron como número de infiltrados por mm<sup>2</sup>. Se midieron las áreas de desmielinización y de pérdida axonal para cada animal como puntos de intersección de una red de 10 x 10 con una magnificación de 0,1 x 0,1 mm por red y se expresaron como porcentaje del área de desmielinización total sobre el área total de las muestras.

Evaluación de datos y análisis estadístico

- 25 Los resultados de las observaciones clínicas e histopatológicas se expresan como los resultados medios ( $\pm$  SEM, error estándar de la media) en cada grupo de tratamiento. Los valores obtenidos en los grupos tratados con el fármaco de ensayo se comparan con los del grupo de control positivo. La significación de las diferencias entre grupos respecto a la puntuación clínica se analizaron por ANOVA de una vía, seguido en el caso de significación ( $p < 0,05$ ) por el ensayo de Fisher.

- 30 Las diferencias entre grupos para la presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares y la extensión de la desmielinización y pérdida axonal en la médula espinal así como los datos de peso corporal se analizaron por ANOVA de una vía seguido, en el caso de significación ( $p < 0,05$ ) por el ensayo de Fisher.

**Ejemplo 8: Preparación de una formulación farmacéutica**

- 35 Los siguientes ejemplos de formulación muestran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención, sin estar restringidas a ellas.

Formulación 1 – Comprimidos

- 40 Un compuesto de la invención se mezcla con un polvo seco con un aglomerante de gelatina seca en una relación de aproximadamente 1:2 en peso. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de derivado de N-hidroxiamida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención se mezcla con un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de aproximadamente 1:1 en peso. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Con la mezcla se rellenan cápsulas de 250 mg (125 mg de derivado de N-hidroxiamida activo por cápsula).

- 45 Formulación 3 – Líquido

Se mezclan un compuesto de la invención (1.250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg), se pasan a través de un tamiz de malla N° 10 y a continuación se mezclan con una disolución preparada previamente de celulosa

microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), saborizante y colorante con agua y se añaden con agitación. A continuación se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 – Comprimidos

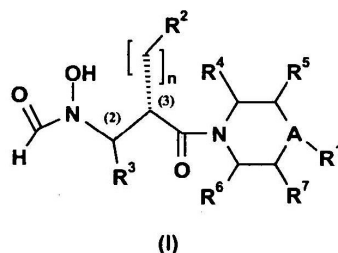
- 5 Un compuesto de la invención se mezcla con un polvo seco con un aglomerante de gelatina seca en una relación de aproximadamente 1:2 en peso. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de derivado de N-hidroxiamida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

- 10 Se disuelve un compuesto de la invención en un medio acuoso inyectable de disolución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

## REIVINDICACIONES

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



en la que:

5 A se elige entre -C(B)- y N;

B es H o B forma un enlace con el átomo de carbono que soporta bien R<sup>5</sup> o bien R<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino y alcoxi;

10 R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, alcoxi, arilo y heteroarilo;

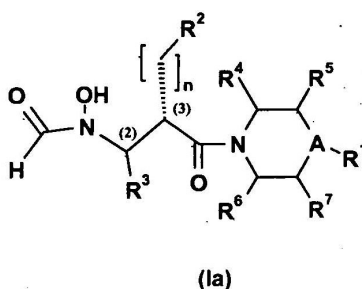
R<sup>3</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se eligen independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un enlace -CH<sub>2</sub>-;

n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

15 los átomos de carbono (2) y (3) son dos centros quirales, en los que el centro quiral (2) tiene una configuración elegida entre "S" y "R" y donde el centro quiral (3) tiene una configuración "S", así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un derivado de la N-hidroxiamida según la reivindicación 1, que tiene una fórmula (Ia):



20 en la que A se elige entre CH y N;

R<sup>1</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, amino y alcoxi;

R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo, alcoxi, arilo y heteroarilo;

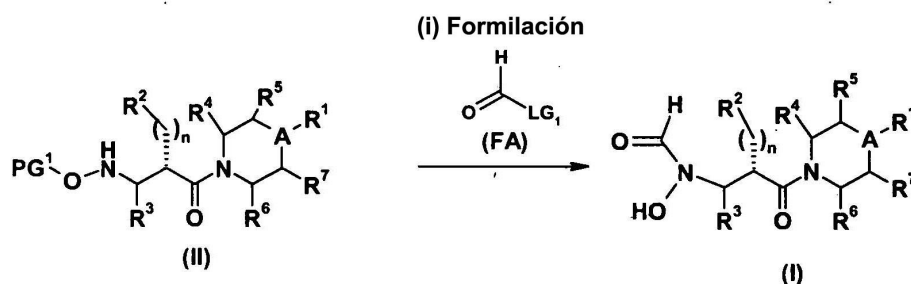
25 R<sup>3</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se eligen independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos un enlace -CH<sub>2</sub>-;

n es un número entero elegido entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

los átomos de carbono (2) y (3) son dos centros quirales, en los que el centro quiral (2) tiene una configuración elegida entre "S" y "R" y donde el centro quiral (3) tiene una configuración "S", así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 3.- Un derivado de la N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>1</sup> se elige entre arilo y heteroarilo.
- 4.- Un derivado de la N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>.
- 5.- Un derivado de la N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es N.
- 10 6.- Un derivado de la N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sup>1</sup> se elige entre arilo y heteroarilo; R<sup>2</sup> se elige entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, heterocicloalquilo y alcoxi; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> son H; R<sup>6</sup> se elige entre H y metilo; A es N; y n es un número entero elegido entre 1, 2 y 3.
- 7.- Un derivado de la N-hidroxiamida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, elegido entre el siguiente grupo:
- 15 - hidroxii((2S)-2-[[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil)formamida;  
 - {(2S)-2-[[4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il]carbonil]-4-metilpentil}hidroxilformamida.
- 8.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como un medicamento.
- 9.- Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, así como mezclas de estos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, ictus, cáncer, parto prematuro, endometriosis, fibrosis y trastornos respiratorios.
- 20 10.- El uso según la reivindicación 9, en el que dichas enfermedades se eligen entre la enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, enfisema, trastornos pulmonares obstructivos crónicos, fibrosis pulmonar, fibrosis pancreática, fibrosis de piel y fibrosis hepática.
- 25 11.- Una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de la N-hidroxiamida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 12.- Un procedimiento para la preparación de un derivado de la N-hidroxiamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un agente de formilación de fórmula (FA) :
- 30



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y n son como se han definido en las reivindicaciones precedentes; PG<sup>1</sup> es H o un grupo protector elegido entre bencilo, t-butilo, THP, TMS y TBS; y LG<sup>1</sup> es un grupo saliente elegido entre -OH, -OAc, -OPiv, -OCH<sub>2</sub>CN, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OPh y -OPfp.



