

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 974**

51 Int. Cl.:

C07C 311/19 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 311/42 (2006.01)
C07C 311/46 (2006.01)
C07C 311/47 (2006.01)
C07D 213/42 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007** **E 07759421 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 2001838**

54 Título: **Inhibidores selectivos de MMP a base de hidroxamato**

30 Prioridad:

29.03.2006 US 786891 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.06.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

PUSATERI, ERIN, E.;
TOMMASI, RUBEN, ALBERTO;
LEUTERT, THOMAS;
GROB, JONATHAN, E. y
HONDA, AYAKO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 471 974 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).

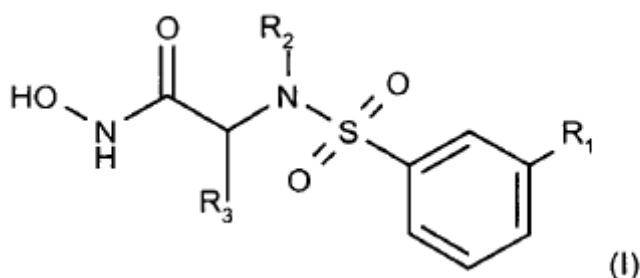
DESCRIPCIÓN

Inhibidores selectivos de MMP a base de hidroxamato

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz tales como la metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), la metaloproteinasa 12 de la matriz (MMP-12) y la metaloproteinasa 13 de la matriz (MMP-13).

El documento US 6.451.791 da a conocer derivados de bencenesulfonamido N-hidroxiacetamida como inhibidores selectivos de, entre otros, la MMP-13.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

R₁ es alquilo (C₁-C₇), R₄-O- o R₉-C(O)-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos y R₉ es mono-alquilamino (C₁-C₇);

R₂ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por alquil (C₁-C₇)-O-C(O)-, di-alquilamino (C₁-C₇) o hidroxilo; o

R₂ es aril-alquil (C₁-C₇-), heteroaril-alquil (C₁-C₇-), heterociclil-alquilo (C₁-C₇), en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁-C₇); y

R₃ es alquilo (C₁-C₇);

en el que heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o policíclico condensado de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y

heterociclilo se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático insaturado monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación; y

arilo se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en la parte de anillo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇) o R₄-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R₂ es alquilo (C₁-C₇), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₇), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇); R₃ es alquilo (C₁-C₇); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇), R₄-O- o R₉-C(O)-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos y R₉ es mono-alquilamino (C₁-C₇); R₂ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por alquil (C₁-C₇)-O-C(O)-, di-alquilamino (C₁-C₇) o hidroxilo; y R₃ es alquilo (C₁-C₇); una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

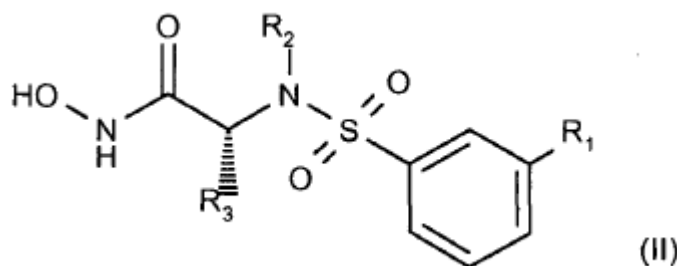
Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇) o R₄-

O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R₂ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por alquil (C₁-C₇)-O-C(O)-, di-alquilamino (C₁-C₇) o hidroxilo; o R₂ es aril-alquil (C₁-C₇)-, heteroaril-alquil (C₁-C₇)- o heterociclicil-alquilo (C₁-C₇), en los que dicho heterociclico está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁-C₇); y R₃ es alquilo (C₁-C₇); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es alcoxilo (C₁-C₇); R₂ es alquilo (C₁-C₇); R₃ es alquilo (C₁-C₇).

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en la que R₁ es alcoxilo (C₁-C₇); R₂ es heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇); R₃ es alquilo (C₁-C₇).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II)



en la que

R₁ es alquilo (C₁-C₇), R₄-O- o R₉-C(O)-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos y R₉ es mono-alquilamino (C₁-C₇);

R₂ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por alquil (C₁-C₇)-O-C(O)-, di-alquilamino (C₁-C₇) o hidroxilo; o

R₂ es aril-alquil (C₁-C₇)-, heteroaril- alquil (C₀-C₇)-, heterociclicil-alquilo (C₁-C₇), en el que dicho heterociclico está opcionalmente sustituido por alquilo (C₁-C₇); y

R₃ es alquilo (C₁-C₇);

en el que heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o policíclico condensado de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y

heterociclico se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático insaturado monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación; y

arilo se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en la parte de anillo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇) o R₄-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R₂ es alquilo (C₁-C₇), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₇), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇) o heterociclicil (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇); R₃ es alquilo (C₁-C₇); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

También más preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇) o R₄-O, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇); R₂ es alquilo (C₁-C₇), aril (C₆-C₁₀)-alquilo (C₁-C₇), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇) o heterociclicil (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇); R₃ es alquilo (C₁-C₇); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R₁ es alquilo (C₁-C₇),

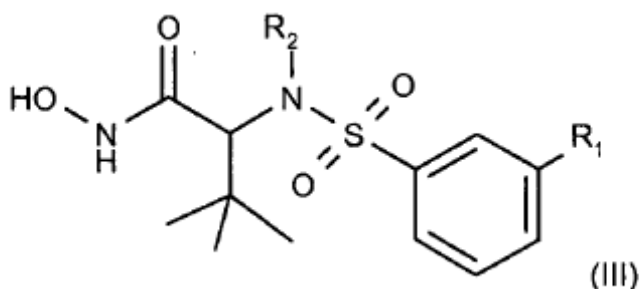
R_4-O- , o $R_9-C(O)-O-$, en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos y R_9 es monoalquilamino (C_1-C_7); R_2 es alquilo (C_1-C_7), que está opcionalmente sustituido por alquil (C_1-C_7)- $O-C(O)-$, dialquilamino (C_1-C_7)- $C(O)-$ o hidroxilo; R_3 es alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 5 Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7) o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por alquil (C_1-C_7)- $O-C(O)-$, di-alquilamino (C_1-C_7)- $C(O)-$ o hidroxilo; o R_2 es aril-alquil (C_1-C_7)-, heteroaril-alquil (C_1-C_7)- o heterociclil-alquilo (C_1-C_7), en los que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_7); R_3 es alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R_1 es alcoxilo (C_1-C_7); R_2 es alquilo (C_1-C_7); R_3 es alquilo (C_1-C_7).

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (II), en la que R_1 es alcoxilo (C_1-C_7); R_2 es heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); R_3 es alquilo (C_1-C_7).

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III)



en la que

R_1 es alquilo (C_1-C_7) o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; y

- 20 R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril-alquil (C_1-C_7)- o heteroaril-alquil (C_1-C_7)- o heterociclilalquilo (C_1-C_7);

en el que heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o policíclico condensado de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y

- 25 heterociclilo se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático insaturado monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación; y

arilo se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en la parte de anillo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

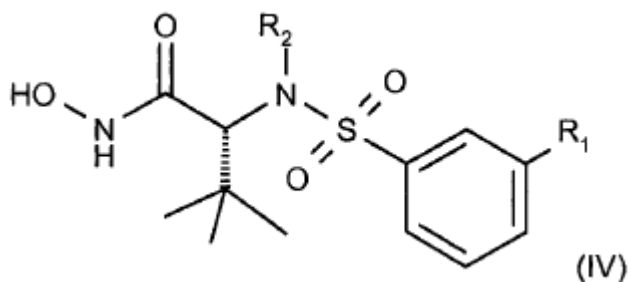
- 30 Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7) o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_7), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 35 También más preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7) o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7); R_2 es alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril-alquilo (C_1-C_7)-, heteroaril-alquilo (C_1-C_7)- o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

5 Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_7), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (IV)



en la que

R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; y

15 R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril-alquilo (C_1-C_7)-, heteroaril-alquilo (C_1-C_7)- o heterociclilalquilo (C_1-C_7); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_7), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

También más preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7); R_2 es alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril-alquilo (C_1-C_7)- o heteroaril-alquilo (C_1-C_7)- o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

30 Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 es alquilo (C_1-C_7), o R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos; R_2 es alquilo (C_1-C_7), aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_7), heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7) o heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

35 Para los fines de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado, completamente saturado. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo,

iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

5 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tiene 6-20 átomos de carbono en la parte de anillo. Preferiblemente, el arilo es un arilo (C₆-C₁₀). Los ejemplos no limitativos incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo y similares.

10 Además, el término "arilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que se condensan entre sí, unidos covalentemente o unidos a un grupo común tal como un resto metileno o etileno. El grupo de unión común también puede ser un carbonilo como en benzofenona u oxígeno como en difenil éter o nitrógeno como en difenilamina.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos, opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, no aromático, por ejemplo, que es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede unirse a un heteroátomo o a un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos condensados o en puente así como anillos espirocíclicos.

25 Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

El término "heterociclilo" se refiere además a grupos heterocíclicos tal como se define en el presente documento sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en los siguientes:

- 30 (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- (c) halo;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquilamino o dialquilamino;
- 35 (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxilo, en el que heterociclooxilo indica un grupo heterociclilo unido a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)-;
- 40 (k) mercapto;
- (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;

- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O-;
- (q) aril-C(O)-O-;
- (r) aril-S-;
- 5 (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S-;
- (u) formilo, es decir, HC(O)-;
- (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil-; y
- 10 (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂- en el que R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, aril-O-, heteroaril-O-, alcoxilo, ariloxilo, cicloalquilo o heterociclilo.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en el que alquilo se define anteriormente en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxilo inferior" se refiere a los grupos alcoxilo que tienen aproximadamente 1-7, de manera preferible aproximadamente 1-4 carbonos.
- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)-de desde 1 hasta 10 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada o cíclica o una combinación de las mismas, unido a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo. Un grupo de este tipo puede ser saturado o insaturado, y alifático o aromático. Preferiblemente, R en el residuo acilo es alquilo o alcoxilo o arilo o heteroarilo. También preferiblemente, uno o más carbonos en el residuo acilo pueden estar reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre
- 25 siempre que el punto de unión al compuesto original permanezca en el carbonilo. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a acilo que contiene de uno a cuatro carbonos.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados, opcionalmente sustituidos, saturados o insaturados, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3-12 átomos de carbono, preferiblemente de 3-7 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)₂N-, tiol, alquiltio, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-; sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares. Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ariloxilo" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término acilamino se refiere al grupo -NRC(O)R' donde cada de R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde ambos grupos R y R' están opcionalmente unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino) en el que alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo son tal como se define en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o policíclico condensado de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- o 5- pirimidinilo.

El término “heteroarilo” también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, un 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-indolizínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínico, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolínico, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolínico, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4- o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3- o 5-1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 5,4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1 H-pirrolilo[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo consensados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-6- o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, preferiblemente mono-, bi- o tricíclico, más preferiblemente mono- o bicíclico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “isómeros” se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y la configuración de los átomos. Además, tal como se usa en el presente documento, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden superponerse entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. “Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse o bien por R o bien por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) a la que pueden rotar la luz polarizada en un plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en lo que se refiere a la estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Se pretende incluir también todas las formas tautoméricas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan las propiedades y la eficacia biológicas de los compuestos de esta invención y, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido

cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; siendo particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto original, un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Tal como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de disgregación, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, materiales similares y combinaciones de los mismos, tal como conocería un experto habitual en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o mejorará los síntomas, ralentizará o retrasará la progresión de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o actividad de MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier trastorno o anomalía de la función; un estado físico o mental mórbido. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27ª ed. 1988).

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma o enfermedad dado, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico. Preferiblemente, el estado está asociado con o mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), o bien fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambos. Aún en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a evitar o retrasar el comienzo o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, ha de interpretarse que los términos "un," "una," "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Se pretende simplemente que la enumeración de intervalos de valores en el presente documento sirva como un método de abreviatura para referirse individualmente a cada valor por separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique otra cosa en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o que se contradiga claramente de otro modo por el contexto. Se pretende

simplemente que el uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo "tal como") proporcionados en el presente documento aclare mejor la invención y no plantee una limitación sobre el alcance de la invención por lo demás reivindicada. El lenguaje en la memoria descriptiva no debe considerarse que indica cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

- 5 Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (*R*), (*S*) o (*R, S*), preferiblemente en la configuración (*R*) o (*S*). Pueden estar presentes sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*). Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos, sustancialmente puros.

Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse partiendo de la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

- 15 Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, separando las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con una base o un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto básico o ácido ópticamente activo, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

- 20 Finalmente, los compuestos de la presente invención o bien se obtienen en forma libre o bien como una sal de los mismos.

- 25 Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sales de adición de ácido de los mismos, en particular, sales de adición de ácido con el resto imidazolilo de la estructura, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Éstas se forman con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrógeno halogenado. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos (C_1 - C_4) que, por ejemplo, están no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tal como ácidos hidroxycarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tal como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos (C_1 - C_4), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

- 35 Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de *tris*(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina y sales de *N*-metil-*D*-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales pueden formarse usando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un disolvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las disoluciones de estas últimas, las sales pueden precipitarse con éteres, por ejemplo, dietil éter. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden usarse para la purificación de los compuestos obtenidos.

- 45 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

- Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, dando lugar a un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en obtener y usar profármacos se conocen bien por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante metabolismo o solvolisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deben tener toxicidad baja de manera aceptable. Normalmente, la formación del compuesto farmacológico activo implica una reacción o proceso metabólico que es de uno de los siguientes tipos:

1. Reacciones oxidativas, tales como oxidación de alcohol, carbonilo y funciones de ácido, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

2. Reacciones reductoras, tales como reducción de grupos carbonilo, reducción de grupos alcohólicos y dobles enlaces carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.

3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevas uniones atómicas que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de la molécula de haluro de hidrógeno y otras reacciones de este tipo.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejoran la captación y/o suministro localizado en un/unos sitio(s) de acción. De manera deseable para un profármaco de este tipo, la unión entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico y cualquier resto de transporte liberado es no tóxico de manera aceptable. Para los profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporciona liberación lenta, por ejemplo, determinados polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. Véase, Cheng *et al.*, solicitud US20040077595, n.º de serie 10/656,838. Tales profármacos portadores a menudo son ventajosos para fármacos administrados por vía oral. Los profármacos portadores pueden usarse, por ejemplo, para mejorar uno o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilicidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad de sitio, disminución de la toxicidad y las reacciones adversas y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, puede aumentarse la lipofilicidad mediante la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos, o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulos 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Los profármacos a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acílicos y O-acílicos de toles, alcoholes o fenoles, en los que el acilo tiene el significado tal como se define en el presente documento. Se prefieren derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcocixarbonil inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcocixarbonil inferior o di-alquilaminocarbonil inferior)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados de manera convencional en la técnica. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterasas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design de Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo grupos se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico-base de Mannich, su preparación y su uso.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos, los compuestos en forma de sus sales y los profármacos, debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos de la presente invención se refiere también a los profármacos correspondientes de los compuestos de la presente invención, según sea apropiado y oportuno.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas, son útiles como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz tales como la metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), la metaloproteinasa 12 de la matriz (MMP-12) y la metaloproteinasa 13 de la matriz (MMP-13). MMP-9, conocida también como gelatinasa B, actúa principalmente en la remodelación de la matriz extracelular y se ha indicado en tumores, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), arteriopatías coronarias y enfermedades neurodegenerativas, etc. Véase Van den Steen, P *et al.*, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 37(6):375-536 (2002). MMP12, conocida también como elastasa o metaloelastasa de macrófagos, puede degradar componentes de la matriz extracelular tales como elastina y está implicada en procesos de remodelación tisular. Se ha indicado que MMP-12 es una proteína clave en la patogenia de la capacidad de invasión de tumores, artritis, aterosclerosis, síndrome de Alport y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). MMP-13, conocida también como colagenasa 3, se ha indicado (1) en la degradación de la matriz extracelular y la interacción célula-matriz asociada con metástasis, especialmente tal como se observa en lesiones de cáncer de mama invasivo y en

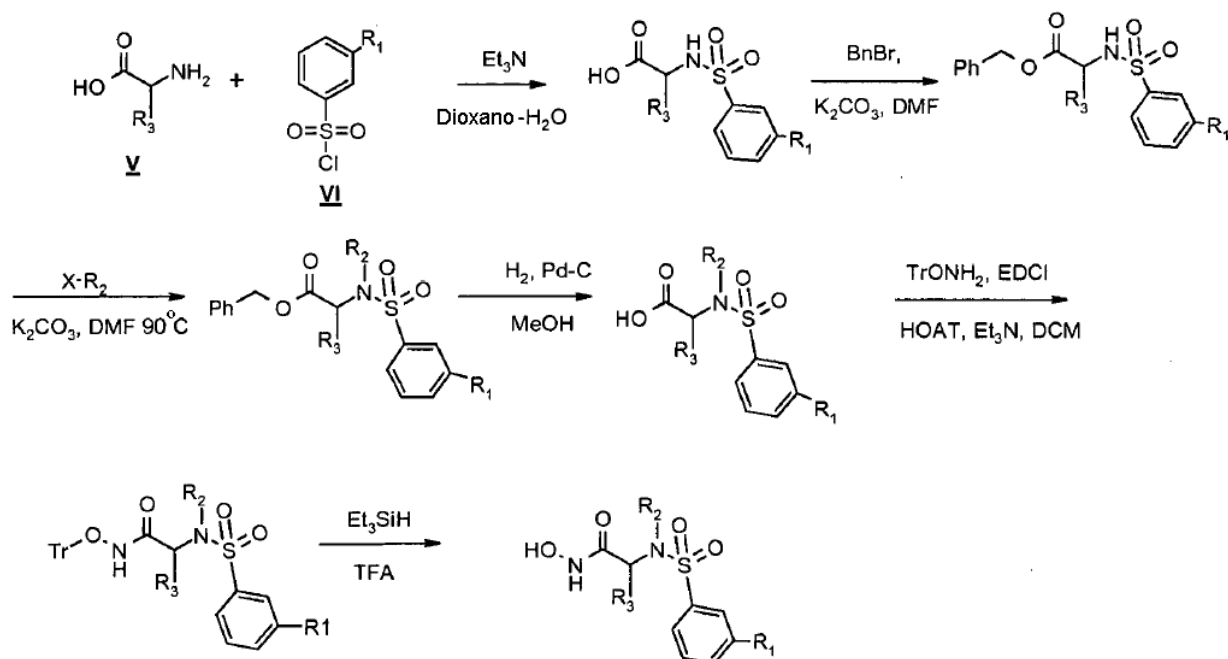
crecimiento epitelial maligno en carcinogénesis de piel; y (2) durante la osificación primaria y la remodelación del esqueleto (M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76 (5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397), en enfermedades articulares destructivas tales como artritis reumatoide y osteoartritis (D. Wernicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391- 1399); y la laxitud aséptica de artroplastias de cadera (S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710). MMP13 también se ha implicado en periodontitis crónica del adulto puesto que se ha localizado en el epitelio de tejido gingival humano de mucosa inflada de manera crónica (V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499) y en la remodelación de la matriz colagenasa en heridas crónicas (M. Vaalanto *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1): 96-101).

- 10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de al menos una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y reestenosis, invasión y metástasis de cáncer, enfermedades que implican destrucción tisular, laxitud de artroplastias de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y
- 15 enfermedad cardíaca, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), trastornos hematológicos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- 20 - Un compuesto de la presente invención para su uso como medicamento.
- El uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.
- 25 - El uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.
- El uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y reestenosis, invasión y metástasis de cáncer, enfermedades que implican destrucción tisular, laxitud de artroplastias de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad
- 30 enfermedad cardíaca, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), trastornos hematológicos.
- 35 Los compuestos de fórmula (I)-(IV) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

Generalmente, los compuestos de fórmula (I) y (III) pueden prepararse según el esquema 1, que contiene seis etapas.



Esquema 1

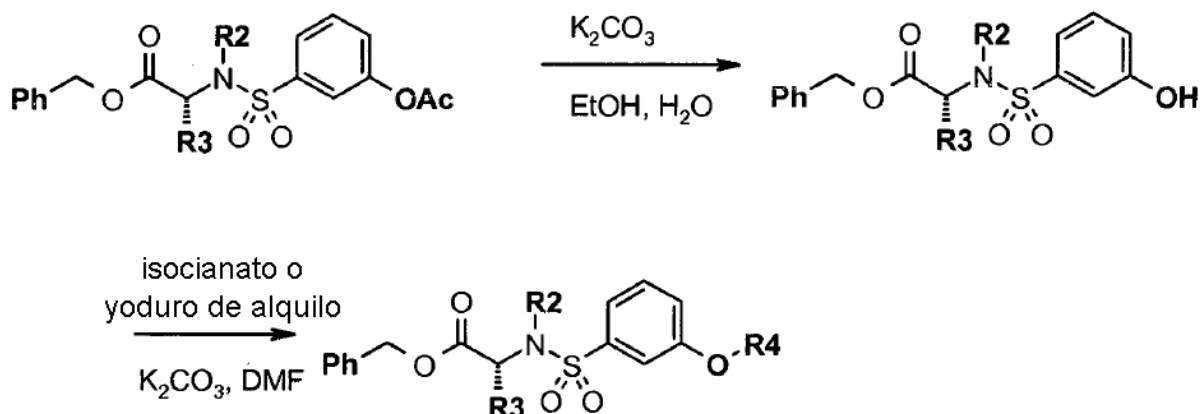
En cuanto a las etapas individuales en el esquema anterior, la etapa 1 implica la sulfonación de un aminoácido (fórmula (V)) con un cloruro de 3-R₁-bencenosulfonilo (fórmula (VI)) para producir un aminoácido sustituido con N-arilsulfonamida. La etapa 2 implica protección de la funcionalidad de ácido como el éster bencílico, que permite la N-

5

alquilación regioselectiva del nitrógeno de la sulfonamida en la etapa 3. Tras la alquilación, se retira el grupo protector de bencilo mediante hidrogenólisis y el ácido se convierte en el ácido hidroxámico en un procedimiento de dos etapas usando la hidroxilamina protegida con tritilo seguido por la retirada del grupo protector de tritilo en la última etapa.

10

Alternativamente, pueden prepararse diferentes compuestos sustituidos con alcoxilo de fórmula (I) a partir del producto intermedio protegido con bencilo descrito anteriormente (esquema 1, donde X es un grupo acetoxilo I), según el esquema 2, que contiene 2 etapas. La conversión del producto intermedio de éster bencílico en ácido hidroxámico se lleva a cabo de la misma manera descrita en el esquema 1.

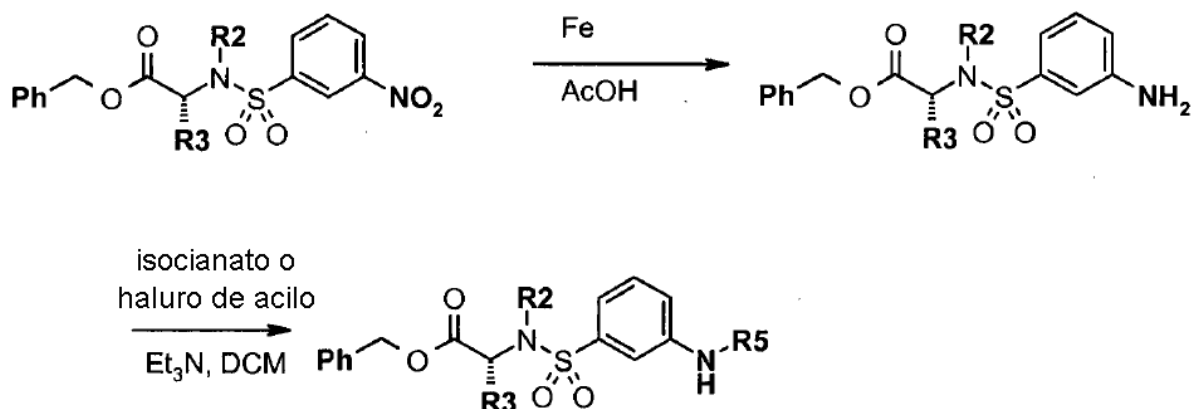


Esquema 2

En cuanto a las etapas individuales en el esquema 2, la etapa 1 implica la hidrólisis del éster para proporcionar el producto intermedio fenólico, la etapa 2 implica la alquilación del fenol para dar el éter o carbamato necesario, tal como se definió anteriormente.

15

Alternativamente, pueden prepararse diferentes compuestos de referencia sustituidos con acilamino de fórmula (I) a partir del producto intermedio protegido con bencilo descrito anteriormente (esquema 1, donde X es un grupo nitro), según el esquema 3, que contiene 2 etapas. La conversión del producto intermedio de éster bencilico en ácidos hidroxámicos de fórmula (I) se lleva a cabo de la misma manera descrita en el esquema 1

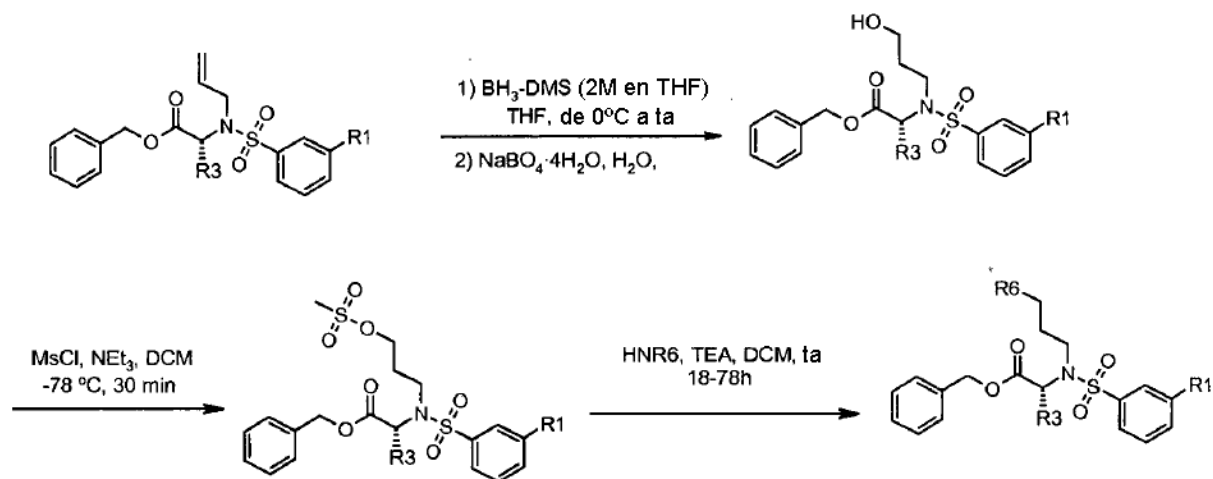


5

Esquema 3

En cuanto a las etapas individuales en el esquema 3, la etapa 1 implica la reducción del grupo nitro para dar el producto intermedio de anilina. La etapa 2 implica la acilación de la anilina para dar el grupo acilamino o urea necesario, tal como se definió anteriormente.

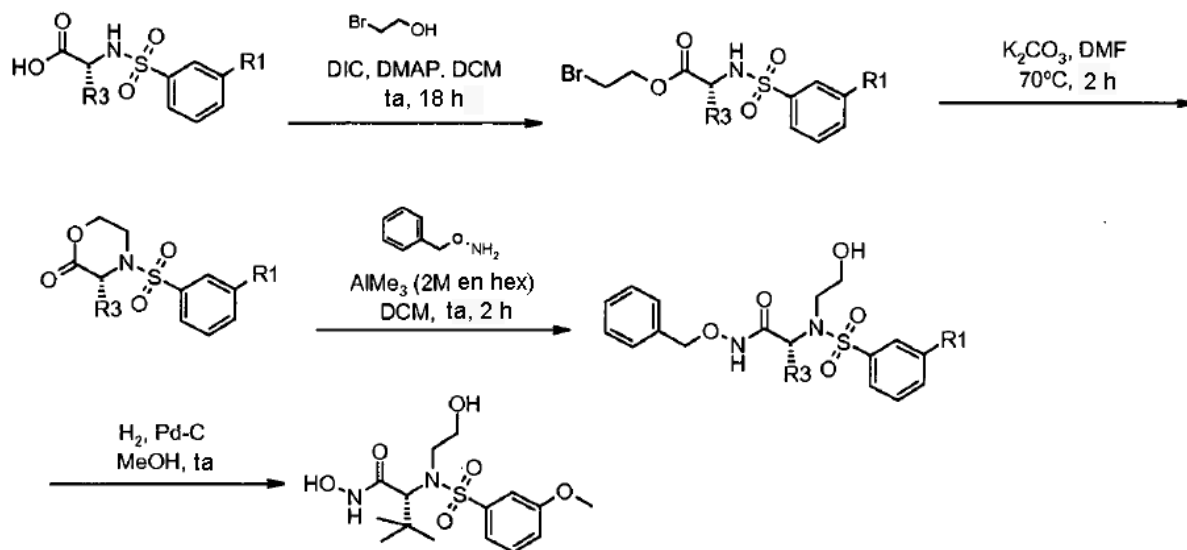
- 10 Pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula (I) de una manera alternativa tal como se observa en el esquema 4.



Esquema 4

- 15 Más específicamente, pueden sintetizarse los análogos en el esquema 4 a través de una serie de transformaciones químicas comenzando con el producto intermedio de alil-amina, que puede prepararse de una manera análoga a la alquilación ilustrada en el esquema 1. La hidroboración de este producto intermedio, seguido por la mesilación y el posterior desplazamiento conduce a la incorporación del resto R_6 . De manera similar al esquema 1, se convierte el producto intermedio de éster bencilico en los ácidos hidroxámicos de fórmula (I).

- 20 Los compuestos de fórmula (I), donde R_2 es igual a hidroxietilo, pueden sintetizarse de una forma alternativa a las descritas anteriormente.



Esquema 5

El material de partida para la síntesis de los análogos de hidroxietilo se sintetiza tal como se describe para el esquema 1. La alquilación de este producto intermedio, seguido por ciclación proporciona el producto intermedio de lactona, que posteriormente se abre en condiciones de Weinreb. La desprotección del grupo bencilo se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación convencionales.

Generalmente, los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden prepararse mediante métodos de preparación de enantiómeros de los compuestos conocidos por los expertos en la técnica resolviendo mezclas racémicas, tales como mediante formación y recristalización de sales diastereoméricas o mediante separación por cromatografía quiral o HPLC utilizando fases estacionarias quirales.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (II) y (IV) pueden prepararse comenzando con materiales en forma del enantiómero deseado y usando los esquemas descritos en el presente documento, de manera que los compuestos finales resultantes están en forma del enantiómero deseado.

En los compuestos de partida y los productos intermedios que se convierten en los compuestos de la presente invención de una manera descrita en el presente documento, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en química orgánica preparativa. Grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que pueden convertirse en condiciones suaves en grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que se destruya la estructura molecular ni tengan lugar otras reacciones secundarias no deseadas.

El fin de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales de reacciones no deseadas con componentes de reacción en las condiciones usadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y la elección de los grupos protectores para una reacción particular se conocen por los expertos en la técnica conocen y dependen de la naturaleza del grupo funcional que va a protegerse (grupo hidroxilo, grupo amino, carboxilo, etc.), de la estructura y de la estabilidad de la molécula de la que forma parte el sustituyente y de las condiciones de reacción.

Grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y retirada se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo según métodos convencionales, en presencia o ausencia de un diluyente, preferiblemente, que sea inerte para los reactivos y disolvente de los mismos, de catalizadores, de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente a o cerca del punto de ebullición de los disolventes usados, y a presión atmosférica o super-atmosférica. Los disolventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se exponen en los ejemplos ilustrativos adjuntos.

La invención incluye además cualquier variante de los procedimientos actuales, en los que se usa un producto

intermedio que puede obtenerse en cualquier fase de los mismos como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes, o en los que se forman los materiales de partida *en situ* en las condiciones de reacción, o en los que se usan los componentes de reacción en forma de sus sales o antípodas ópticamente puras.

5 Los compuestos de la invención y los productos intermedios también pueden convertirse unos en otros según métodos conocidos generalmente *per se*.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden constituirse en forma sólida, incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo disoluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes, agentes lubricantes o agentes tamponantes inertes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

15 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

20 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

25 Los comprimidos pueden tener o bien recubrimiento pelicular o bien recubrimiento entérico según métodos conocidos en la técnica.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptable no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos son no recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Las composiciones inyectables son preferiblemente disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y ventajosamente se preparan supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75%,
50 preferiblemente aproximadamente el 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con portador. Los portadores ventajosos incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles

para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para sujetar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen disoluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones que pueden pulverizarse, por ejemplo, para suministrar mediante aerosol o similar. Tales sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en pulverizadores, lociones, cremas solares y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Éstas pueden contener solubilizadores, agentes de potenciación de la tonicidad, tampones y conservantes.

La presente invención proporciona además formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, el 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2^o Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que se encuentran comúnmente humedad y/o humedad ambiental del entorno durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poca humedad o poca humedad ambiental. Las formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera contacto sustancial con humedad y/o humedad ambiental durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que pueden incluirse en kits de fórmulas adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), paquetes de blíster y paquetes de tiras de tipo blíster.

La invención proporciona además formas farmacéuticas y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento as "estabilizadores," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, tampones salinos, etc.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención tal como se definió anteriormente, o bien solo o bien en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica eficaz tal como se notifica en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen 1) antagonistas de receptores AT₁ seleccionados del grupo que consiste en abitesartán, bencillosartán, candesartán, elisartán, embusartán, enoltasosartán, eprosartán, fonsartán, forasartán, glicilosartán, irbesartán, isoteolina, losartán, milfasartán, olmesartán, opomisartán, pratosartán, ripsisartán, saprisartán, saralasina, sarmesina, tasosartán, telmisartán, valsartán, zolasartán; Kissei KRH-94, Lusofarmaco LR- B/ 057, Lusofarmaco LR-B/081, Lusofarmaco LR B/087, Searle SC-52458, Sankyo CS- 866, Takeda TAK-536, Uriach UR- 7247, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-38560A, CGP-48369, CGP- 49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD- 66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KR1-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-161177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ- 38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91,0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP- 275-22, WAY-126227, WK-1492,2K, WK-1360, X-6803, XH- 148, XR-510, YM-358, YM- 31472, ZD-6888, ZD-7155 y ZD-8731 que se conocen todos ellos per se, o cualquier sal, solvato, profármaco o éster fisiológicamente compatible de los mismos; 2) antagonistas de receptores adrenérgicos alfa no selectivos, por ejemplo tolazolina o fenoxibenzamina; 3) antagonistas de receptores adrenérgicos alfa selectivos, por ejemplo doxazosina, prazosina, terazosina o urapidil; antagonistas de receptores adrenérgicos beta, por ejemplo acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol; 4) antagonistas de receptores adrenérgicos alfa y beta mixtos, por ejemplo carvedilol o labetalol; bloqueantes ganglionares, por ejemplo reserpina o guanetidina; 5) agonistas de receptores adrenérgicos alfa 2 (incluyendo agonistas de receptores

adrenérgicos alfa 2 que actúan centralmente), por ejemplo clonidina, guanfacina, guanabenz, metildopa y moxonidina; 6) inhibidores de renina, por ejemplo aliskiren; 7) inhibidores de ACE, por ejemplo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril o trandolapril; 8) antagonistas de receptores de endotelina selectivos o mixtos por ejemplo atrasentán, bosentán, clazosentán, darusentán, sitaxsentán, tezoseptán, BMS-193884 o J-104132; vasodilatadores directos, por ejemplo diazóxido, dihidralazina, hidralazina o minoxidil; 9) inhibidores dobles de ACE/NEP mixtos, por ejemplo omapatrilat; inhibidores de ECE, por ejemplo FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS- 34043; CGS-35066; CGS- 30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 10) inhibidores de NEP selectivos; 11) antagonistas de vasopresina; 12) antagonistas de receptores de aldosterona, por ejemplo eplerenona; 13) inhibidores de aldosterona; 14) vacuna contra angiotensina; y 15) antagonistas de receptores de urotensina II.

Además, las combinaciones tal como se describió anteriormente pueden administrarse a un sujeto a través de administración (uso) simultánea, separada o secuencial. La administración (uso) simultánea puede tener lugar en forma de una combinación fija con dos o más principios activos, o administrando simultáneamente dos o más compuestos que se formulan independientemente. La administración (uso) secuencial significa preferiblemente la administración de uno (o más) compuestos o principios activos de una combinación en un punto de tiempo, otros compuestos o principios activos en un punto de tiempo diferente, es decir, de una manera escalonada crónicamente, preferiblemente de manera que la combinación muestra más eficacia que los compuestos individuales administrados independientemente (especialmente mostrando sinergia). La administración (uso) separada significa preferiblemente la administración de los compuestos o principios activos de la combinación independientemente entre sí en diferentes puntos de tiempo, lo que significa preferiblemente que dos compuestos se administran de manera que no esté presente superposición de los niveles en sangre medibles de ambos compuestos de manera superpuesta (al mismo tiempo).

También son posibles combinaciones de dos o más administraciones secuenciales, separadas y simultáneas, preferiblemente de manera que la combinación compuesto-fármacos muestre un efecto terapéutico conjunto que supere el efecto encontrado cuando se usa la combinación compuesto-fármacos independientemente a intervalos de tiempo tan grandes que no puede encontrarse ningún efecto mutuo sobre su eficacia terapéutica, prefiriéndose especialmente un efecto sinérgico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- Una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para su uso como medicamento.

- El uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

- El uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de hipocaliemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en particular, insuficiencia renal crónica, reestenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, infarto posmiocárdico, cardiopatías coronarias, formación aumentada de colágeno, fibrosis y remodelación tras hipertensión y disfunción endotelial.

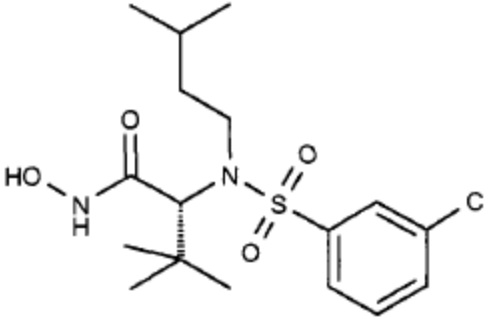
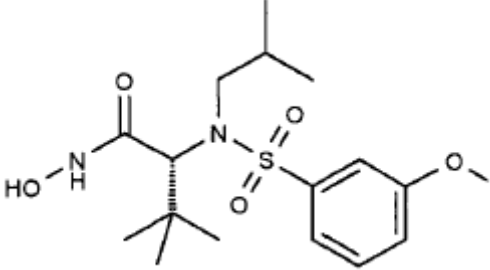
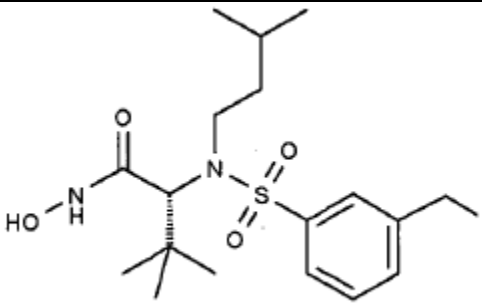
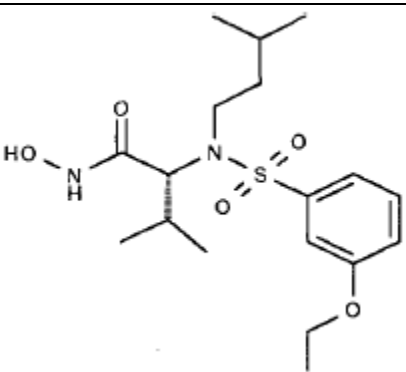
- El uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso de la progresión y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionados de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad del ovario poliquístico, esterilidad, enfermedad de la mama fibroquística, cáncer de mama y mastopatía fibroquística.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, de manera preferible aproximadamente 5-500 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y el estado individual, de la enfermedad o trastorno o de la gravedad del mismo que está tratándose. Un médico, clínico o veterinario experto habitual puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso de la enfermedad o trastorno.

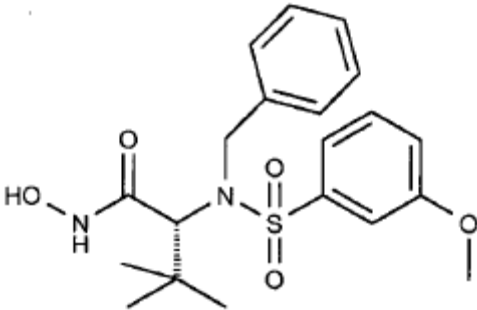
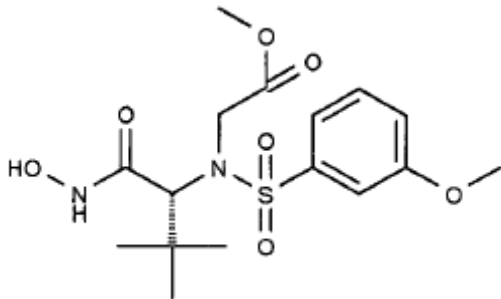
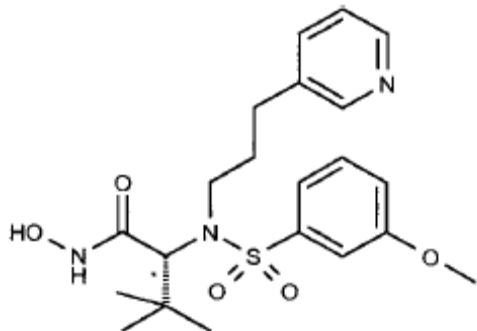
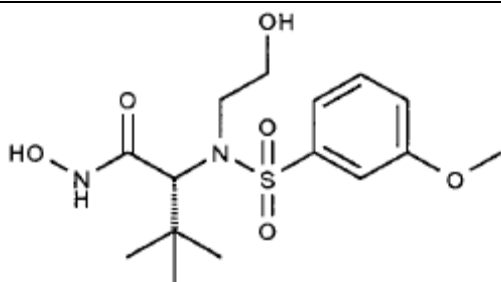
Las propiedades de dosificación citadas anteriormente pueden demostrarse en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aislados de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo* o bien por vía enteral, por vía parenteral, o bien ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en disolución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Las actividades de un compuesto según la presente invención pueden evaluarse mediante los siguientes métodos bien descritos en la técnica. Determinación de los valores de CI_{50} en ensayos de MMP

- 5 Se preparan curvas de dosis-respuesta en disolución de DMSO/agua (90/10, v/v) en un formato de placa de 96 pocillos que se almacena a 4°C hasta 24 horas antes del análisis. En todas las etapas, se cambian las puntas de las pipetas de poli-propileno evitando la contaminación cruzada o el arrastre de compuestos. En el día del ensayo, se diluye adicionalmente cada compuesto (1/33,33; formato de placa de 96 pocillos) en agua que contiene CHAPS al 0,05% hasta tres veces la concentración del ensayo deseada. En el ensayo para cada compuesto se investigan 11 concentraciones que oscilan entre 30 y 0,0003 μ M (0,0003, 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 μ M). Se prepara una disolución de MMP concentrada tres veces en tampón de ensayo concentrado dos veces tampón Tris-HCl 100 mM, pH 7,5 que contiene NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 10 mM, $ZnCl_2$ 10 μ M, Brij-35 al 0,05% y se dispensa en placas Greiner de 96 pocillos. De manera similar, se prepara una disolución de sustrato concentrada tres veces (15 μ M) en tampón Tris-HCl 100 mM, pH 7,5 que contiene NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 10 mM, $ZnCl_2$ 10 μ M, Brij-35 al 0,05% y se dispensa en placas Greiner de 96 pocillos. Se realiza la transferencia de los compuestos, el sustrato y la enzima de las placas de 96 pocillos a placas de 384 pocillos usando dispositivos o bien Cybi™well o bien Cybi™disk.
- 10
- 15 El procedimiento del ensayo es el siguiente, en cada pocillo se añaden 10 μ l de agua/CHAPS ($\pm$ compuesto de prueba), seguido por 10 μ l de disolución de MMP humana (concentración de ensayo final 0,5 nM). Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente se comienza el ensayo mediante la adición de 10 μ l de disolución de sustrato (concentración final 5 μ M).
- 20 Se permite que la reacción continúe durante 1 hora a temperatura ambiente ($\sim$ 20-22°C). Al final de la incubación se mide la fluorescencia tal como se describió anteriormente.
- Se determina la constante de inhibición aparente, CI_{50} , a partir de la representación gráfica del porcentaje de inhibición frente a la concentración de inhibidor usando software de análisis de regresión no lineal (XLfit, Vers. 3.0.5; ID Business Solution Ltd., Guildford, Surrey, RU).
- 25 Se han notificado en la bibliografía modelos *in vivo* que son útiles para el estudio de inhibidores de MMP. Algunos de ellos pueden encontrarse en las siguientes referencias: "Role of MMP-9 and MMP-12 in Atherosclerosis" Luttun *et al* en *Circulation*. 2004;109:1408-1; "Macrophage Metalloelastase as a Major Factor for Glomerular Injury in Anti-Glomerular Basement Membrane Nephritis" Kaneko *et al* *The Journal of Immunology*, 2003, 170: 3377-3385; "MMP-12 has a role in abdominal aortic aneurysms in mice" Longo *et al* *Surgery* 2005;137:457-62; "Expression and Localization of Macrophage Elastase (Matrix Metalloproteinase-12) in Abdominal Aortic Aneurysms" Curci *et al* *J. Clin. Invest.* 1998. 102:1900D1910.
- 30

N.º	Compuesto	MMP02 Cl ₅₀ (µM)	MMP13 Cl ₅₀ (µM)	MMP12 Cl ₅₀ (µM)	MMP09 Cl ₅₀ (µM)
2-4		1,7	0,095	0,0175	0,725
2-6		11,1	0,25	0,0175	1,5
2-7		13,95	0,5	0,225	7,825
2-17		28,256	2,4382	0,226275	12,49255

(continuación)

N.º	Compuesto	MMP02 Cl ₅₀ (µM)	MMP13 Cl ₅₀ (µM)	MMP12 Cl ₅₀ (µM)	MMP09 Cl ₅₀ (µM)
2-23		12,5	0,8	0,145	3,5
2-26		8,75	0,85	0,055	3,7
5		7,7	0,07	0,0055	0,4
6		3	0,03	0,002	0,3

Abreviaturas:

DMSO: Dimetilsulfóxido

5 CHAPS: 3-[(3-Colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanesulfonato

DMF: Dimetilformamida

Hex-EtOAc: Hexanos/acetato de etilo

DCM: Diclorometano

HOAT: 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol

EDCI: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

5 HCl: Ácido clorhídrico

MgSO₄: Sulfato de magnesio

K₂CO₃: Carbonato de potasio

MeOH: Metanol

DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo

10 THF: Tetrahidrofurano

DMS: Sulfuro de dimetilo

DIPEA: Diisopropiletilamina

DIC: N,N'-Diisopropilcarbodiimida

DMAP: 4-Di(metilamino)piridina

15 9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano

Pd(PPh₃)₄: Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

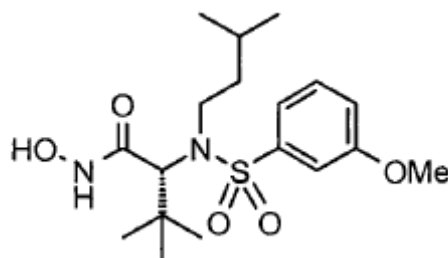
ta: Temperatura ambiente

Ejemplos

20 La presente invención se ilustrará ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos que exponen realizaciones particularmente ventajosas. Sin embargo, debe observarse que estas realizaciones son ilustrativas y no han de interpretarse como limitativas de la invención en modo alguno. Se ha encontrado que los compuestos en los siguientes ejemplos tienen valores de Cl₅₀ para MMP-9, MMP-12 y MMP-13 en el intervalo de aproximadamente 0,1 nM a aproximadamente 10 μM.

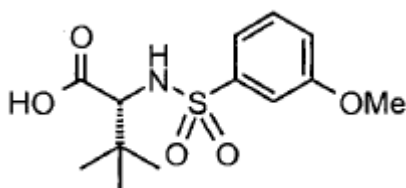
Ejemplo 1

25 Ácido N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina-hidroxámico



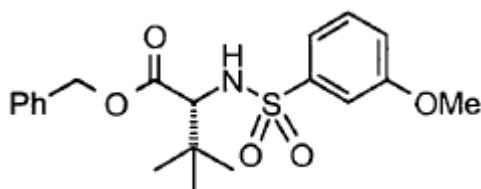
Se prepara este compuesto en 6 etapas según la secuencia ilustrada anteriormente en el esquema 1 tal como sigue:

Etapas 1: N-(3-Metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina



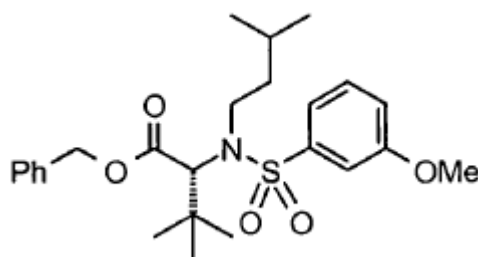
Se agitan D-terc-leucina (3 g, 22,9 mmol), cloruro de 3-metoxibencenesulfonilo (4,68 g, 22,6 mmol) y trietilamina (6,4 ml, 45,7 mmol) en dioxano-agua (1:1, 60 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se vuelve a disolver el residuo en acetato de etilo y se lava con HCl 1 N. Se separan las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentra para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6,36 g, rendimiento del 92%). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,49 (d, 1H, J = 8), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, 1H, J = 8,11), 7,00 (m, 1H), 5,67 (d, 1H, J = 12), 3,86 (s, 3H), 3,42 (d, 2H, J = 8), 1,01 (s, 9H). Espectro de masas (302,0; M+1, 300,0; M-1).

Etapas 2: Éster bencílico de N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina



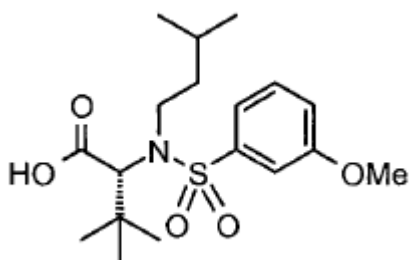
Se disuelve N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina (3,03 g, 10,1 mmol) en DMF (30 ml). Se añade carbonato de potasio (2,81 g, 20,1 mmol) seguido por bromuro de bencilo (1,21 ml, 9,95 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se reparte la mezcla de reacción entre acetato de etilo y HCl 1 N. Se separan las fases orgánicas y se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente del 5 - 60% (Hex-EtOAc) para dar el compuesto del título (3,08 g, rendimiento del 78%). Espectro de masas (392,2; M+1, 390,2; M-1).

Etapas 3: Éster bencílico de N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina:



A una disolución de éster bencílico de N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina (1,31 g, 3,35 mmol) en DMF (10 ml) se le añade K_2CO_3 (1,87 g, 13,4 mmol) seguido por 1-yodo-3-metilbutano (1,33 g, 6,69 mmol) y se calienta la mezcla de reacción hasta 70°C durante la noche. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente y entonces se vierte sobre HCl 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan sobre MgSO_4 y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente del 5 - 40% (Hex-EtOAc) produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro (1,0 g, rendimiento del 65%). Espectro de masas (462,3; M+1).

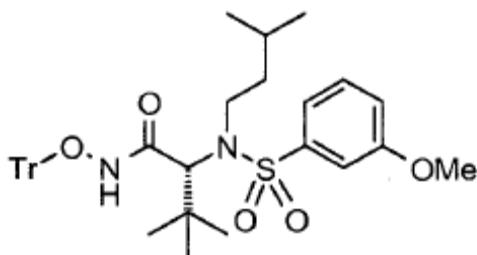
Etapas 4: N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonil)D-terc-leucina:



A una disolución de éster bencílico de N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina (2,0 g, 4,33 mmol) en MeOH (12 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbono (200 mg) y se agita la reacción a presión ambiental de hidrógeno durante 4 horas. Se filtra la reacción a través de Celite y se concentra produciendo el compuesto del título (1,6 g, 99%).

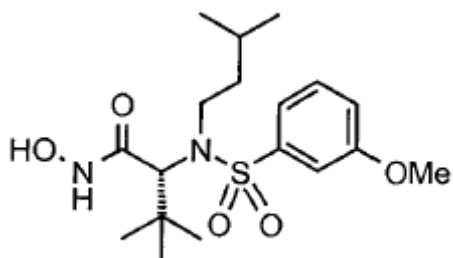
H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,35 (d, 1H, J = 8), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,88-0,78 (m, 6H). Espectro de masas (372,2; M+1, 370,2; M-1).

Etapas 5: Ácido N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina-O-tritil-hidroxámico:



A una disolución de N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina (2,0 g, 5,38 mmol) en DCM (50 ml) se le añade HOAT (1,45 g, 10,8 mmol), EDCI (2,12 g, 10,8 mmol), O-tritilhioxilamina (2,96 g, 10,8 mmol) y trietilamina (1,51 ml, 10,8 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extingue la reacción con HCl 1 N y se extrae con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentran. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente del 5 - 40% (Hex-EtOAc) produciendo el compuesto del título (2,8 g, 83%). H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,46-7,44 (m, 9H), 7,37-7,18 (m, 10H), 7,03 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 2H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 6H), 0,73 (s, 9H). Espectro de masas (627,4; M-1).

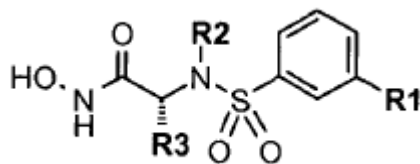
Etapas 6: Ácido N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina-hidroxámico:



A una disolución de ácido N-isoamil-N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina-O-tritil-hidroxámico (2,8g, 4,45 mmol) en DCM (25 ml) se le añade ácido trifluoroacético (2,76 ml, 35,6 mmol) seguido por trietilsilano (1,45 g, 8,9 mmol) y se permite que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se diluye la reacción con DCM, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a la mitad. Se recoge el producto precipitado mediante filtración, se lava con hexanos y se seca a vacío produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (0,82 g, 48%). H-RMN (MeOD, 400 MHz): δ 7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 4,03 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,95 (s, 6H). MP 115,5-116,5. Espectro de masas (387,1; M+1, 385,2; M-1). CHN Calc. CHN 55,94, 7,82, 7,25 Hallado CHN 55,84, 8,01, 7,10.

Ejemplo 2

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 1 partiendo del derivado de éster del aminoácido necesario.

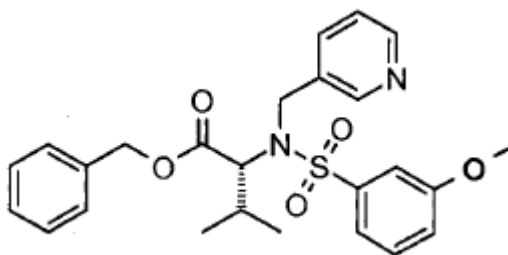


Ejemplo	R1	R2	R3	e/z
2-1	MeO	H	t-butilo	M+H: 317,1
2-2	Me	Isopentilo	t-butilo	M-H: 369,2
2-3	MeO	n-Propilo	t-butilo	M-H: 357,1
2-4 *	Cl	Isopentilo	t-butilo	M-H: 389,2
2-5 *	F	Isopentilo	t-butilo	M-H: 373,3
2-6	MeO	Isobutilo	t-butilo	M-H: 371,5
2-7	Et	Isopentilo	t-butilo	M-H: 383,5
2-8	CF ₃ O	Isopentilo	t-butilo	M-H: 439,4
2-9 *	Br	Isopentilo	t-butilo	M-H: 433,2, 435,2
2-10	MeO	Metilo	t-butilo	M+H: 331,0
2-11	MeO	Etilo	t-butilo	M-H: 343
2-12 *	CH ₃ C(O)-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 399,2
2-13 *	CH ₃ (CO)NH-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 414,3
2-14	Me	Isopentilo	Isopropilo	M+H: 357,1
2-15 *	Ciano	Isopentilo	Isopropilo	M-H: 366,1
2-16	MeO	Isopentilo	Isopropilo	M+H: 373,3
2-17	EtO	Isopentilo	Isopropilo	M+H: 387,4
2-18	i-BuO	Isopentilo	Isopropilo	M+H: 415,4
2-19 *	Et(CO)NH-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 428,3
2-20 *	iPr-(CO)NH-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 442,3
2-21 *	EtNH(CO)NH-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 443,3
2-22 *	EtO-(CO)-NH-	Isopentilo	t-butilo	M+H: 444,3

2-23	MeO	Bencilo	t-butilo	M+H: 407,2
2-24	Et	n-Propilo	t-butilo	M+H: 357,2
2-25	Et	Isobutilo	t-butilo	M+H: 371,2
2-26	MeO	MeO(CO)CH ₂ -	t-butilo	M+H: 390,1
2-27 *	MeO	Me ₂ N(CO)CH ₂ -	t-butilo	M+H: 402,3
2-28 *	NH ₂	Isoamilo	t-butilo	M+H: 372,3
2-29 *	Et(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 428,3
2-30 *	H(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 400,3
2-31 *	nPr(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 442,5
2-32*	MeNH(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 429,4
2-33 *	nPrNH(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 457,4
2-34 *	iPrNH(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 457,4
2-35 *	BnNH(CO)NH-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 505,5
2-36	EtNH(CO)O-	Isoamilo	t-butilo	M+H: 444,2
2-37 *	EtNH(CO)-	n-Propilo	t-butilo	M+H: 400,5
2-38 *	MeNH(CO)-	n-Propilo	t-butilo	M+H: 386,4
2-39 *	MeO(CO)-	n-Propilo	t-butilo	M-H: 385,3
2-40 *	HO(CO)-	n-Propilo	t-butilo	M-H: 371,3
2-41 *	EtNH(CO)NH-	n-Propilo	t-butilo	M+H: 415,5
2-42	MeO	3-picolilo	Isopropilo	M+H: 379,1
2-43	MeO	3-picolilo	t-butilo	M+H: 408,1

* Se refiere a los ejemplos de referencia

Alternativa a la etapa 3 (para los análogos de picolilo 2-42 y 2-43):

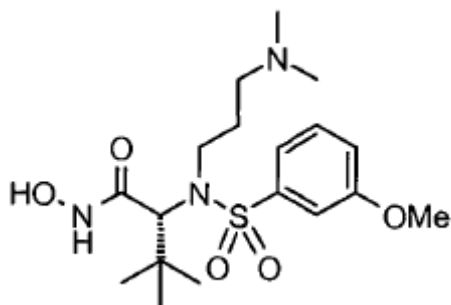


5 A una disolución de éster bencílico de N-(3-metoxifenilsulfonyl)D-terc-leucina (500 mg, 1,33 mmol) en THF (7 ml) enfriada hasta 0°C se le añade trifenilfosfina (427,5 mg, 1,46 mmol), 3-piridilcarbinol (0,142 ml, 1,46 mmol) y DIAD (0,287 ml, 1,46 mmol). Se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se diluye la

reacción con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentra. Se purifica el producto bruto usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 25-100% en heptano que contiene trietilamina al 1% para producir el producto como un aceite transparente (623 mg, 100%). Espectro de masas (469,1; M+1).

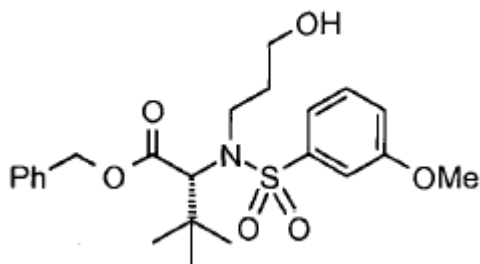
5 Ejemplo 3

*N*²-[3-(Dimetilamino)propil]-*N*-hidroxi-*N*2-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinamida



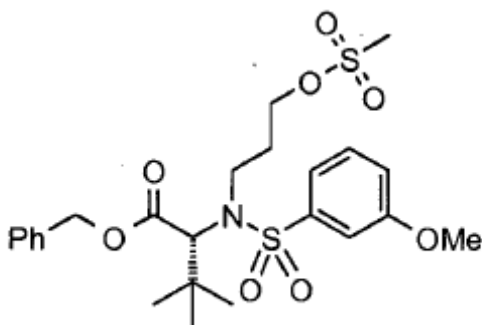
Se prepara este compuesto según la secuencia ilustrada anteriormente en el esquema 4 tal como sigue:

Etapas 1: N-(3-Hidroxipropil)-N-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinato de bencilo:



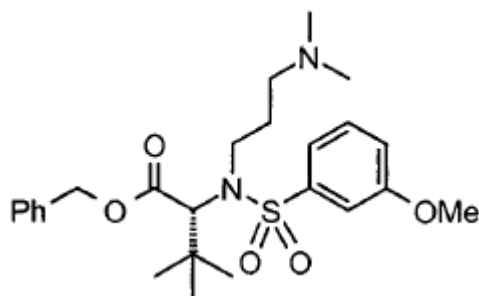
A una disolución de *N*-alil-*N*-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinato de bencilo (12,7 g, 29,3 mmol) en THF (90 ml) enfriada hasta 0°C, se le añade gota a gota complejo de borano-DMS (5 M en dietil éter, 12 ml, 60,0 mmol). Se calienta lentamente la mezcla de reacción hasta a temperatura ambiente y se permite que se agite a temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla de reacción, se le añaden perborato de sodio tetrahidratado (27,1 g, 176 mmol) y agua desionizada (90 ml) en porciones. Se agita la mezcla de reacción durante 3 h adicionales. Se filtra la mezcla de reacción para eliminar los precipitados blancos, entonces se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío para obtener un aceite amarillo altamente viscoso. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-65%/heptano para obtener el alcohol deseado como un aceite incoloro (9,08 g). Espectro de masas (450,46; M+1).

Etapas 2: N-[(3-Metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-N-{3-[(metilsulfonyl)oxi]propil}-D-valinato de bencilo



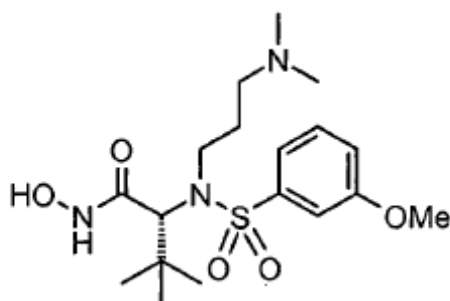
A una disolución de *N*-(3-hidroxipropil)-*N*-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-metil-D-valinato de bencilo (9,08 g, 20,2 mmol) y trietilamina (4,2 ml, 30,3 mmol) en DCM (15 ml) enfriada hasta -78°C, se le añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,9 ml, 24,2 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a -78 °C durante 20 min. Se calienta la mezcla de reacción hasta ta, se lava con agua desionizada, entonces se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-100%/heptano para obtener el mesilato deseado (9,45g, rendimiento del 89%). Espectro de masas (528,46; M+1).

Etapas 3: N-[3-(Dimetilamino)propil]-*N*-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-metil-D-valinato de bencilo



A una disolución de *N*-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-metil-*N*-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}-D-valinato de bencilo (2,00 g, 3,79 mmol) en DCM (15 ml), se le añaden dimetilamina en THF (2 M, 9,5 mmol, 19,0 mmol) y DIPEA (1,99 ml, 11,4 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a ta durante 18 h. Se añaden 3,0 ml adicionales de dimetilamina en THF (2 M) a la mezcla de reacción y se permite que se agite durante 3 d adicionales. La reacción fue completa en aproximadamente el 50%. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5-100%/heptano para obtener el producto intermedio deseado (500 mg, rendimiento del 28%). Espectro de masas (477,5; M+1).

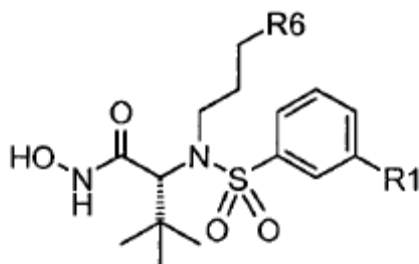
*Etapas 4: N*²-[3-(Dimetilamino)propil]-*N*-hidroxi-*N*²-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-metil-D-valinamida



A una disolución desgasificada de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-[(3-metoxifenil)sulfonil]-3-metil-D-valinato de bencilo (500 mg, 0,634 mmol) en metanol (10 ml), se le añade paladio catalítico sobre carbono (10% sobre carbono activado, 7 mg, 0,063 mmol) y se agita la mezcla de reacción vigorosamente bajo hidrógeno durante 78 h. Se diluye la mezcla de reacción con DMF anhidra (5 ml), se concentra a vacío para eliminar metanol. A la disolución en DMF del producto intermedio de ácido, se le añaden *O*-(tetrahidro-2*H*-piranil)hidroxilamina (149 mg, 1,27 mmol), EDC·HCl (249 mg, 1,27 mmol) y HOAt (173 mg, 1,27 mmol) a ta. Se permite que la reacción se agite a ta durante 18 h y se completa mediante CL/EM. A la mezcla de reacción, se le añade bicarbonato de sodio decahidratado (779 mg, 2,64 mmol) y se agita vigorosamente durante 30 min. Se filtran los cristales decahidratados y se concentra el filtrado a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-100% /heptano para obtener 250 mg del producto intermedio de hidroxamida protegido con THP. (rendimiento del 81% a lo largo de 2 etapas). A la disolución del producto intermedio en metanol (1 ml), se le añade gota a gota disolución concentrada de ácido clorhídrico (37% en agua, 840 ml, 0,70 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 15 min, dando como resultado la precipitación de un sólido blanco ligeramente rosado. Se lava el precipitado con metanol y éter, entonces se seca a vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco (227 mg, rendimiento del 100%). ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 10,82 (s, 1 H), 9,86 (s a, 1 H), 8,91 (s, 1H), 7,52-7,90 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,97 (s, 1 H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (ddd, *J* = 12, 4, 4Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,73 (s a, 6H), 2,13 (m, 1 H), 1,94 (m, 1H), 1,01 (s, 9H). Espectro de masas (402,20; M+1).

Ejemplo 4

Se preparan los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 3 partiendo del derivado de éster del aminoácido necesario.



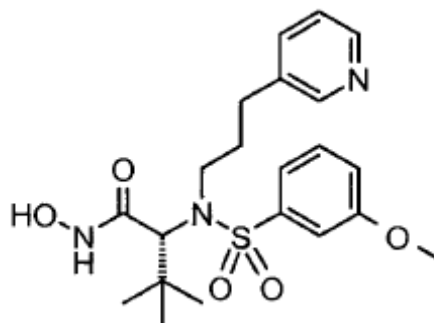
Ejemplo	R1	R6	e/z
4-1	MeO		M+H:442,2
4-2	MeO		M+H:444,2
4-3	MeO		M+H:457,3
4-4*	EtNH(CO)NH-		M+ H: 498,2
4-5*	EtNH(CO)NH-		M+ H: 500,5

* Se refiere a los ejemplos de referencia

5 Ejemplo 5

Se prepara el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo 4, sin embargo incorporación del resto de piridina se lleva a cabo a través de un acoplamiento de Suzuki.

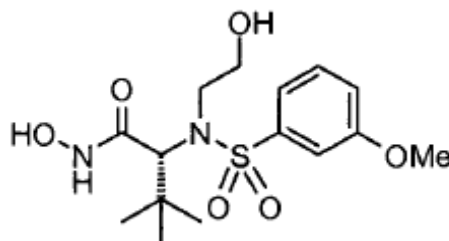
Éster bencílico del ácido (R)-2-[(3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-3,3-dimetil-butírico



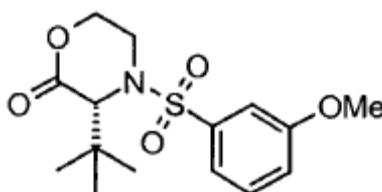
A una disolución de *N*-alil-*N*-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinato de bencilo (222,6 mg, 0,5 mmol) en THF (1 ml) enfriada hasta 0°C se le añade lentamente una disolución 0,5 M de 9-BBN (3,0 ml, 1,50 mmol) en THF. Se calienta lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante dos días. Entonces se añade esta disolución a un matraz separado que contiene 3-bromopiridina, Pd(PPh₃)₄ (57,7 mg, 0,05 mmol) y carbonato de potasio (276,2 mg, 2 mmol) en DMF (3,3 ml). Se calienta la mezcla resultante hasta 70°C y se agita durante la noche. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se vierte en agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se purifica el residuo bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15-100% en heptano para producir el producto deseado como un aceite transparente (130 mg, 59%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz); δ 8,48 (d, 1H, J = 4), 8,43 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8), 7,35-7,33 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 1,5H), 7,25-7,23 (m, 1,5H), 7,19-7,18 (m, 2H), 7,05-7,03 (d, 1H, J = 8), 4,87 (d, 1H, J = 12), 4,69-4,66 (d, 1H, J = 12H), 4,36 (s, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,58 (t, 2H, J = 4), 2,41 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). Espectro de masas (511,5; M+1).

Ejemplo 6

N-hidroxi-*N*²-(3-hidroxipropil)-*N*²-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinamida



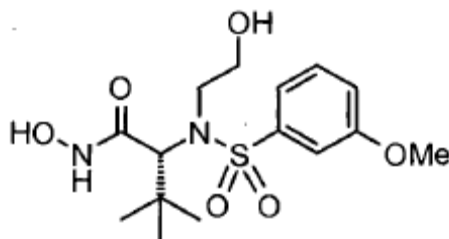
Etapas 1-2: (3*R*)-3-terc-butil-4-[(3-metoxifenil)sulfonyl]morfolin-2-ona



A una disolución de *N*-(3-metoxifenilsulfonyl)-D-terc-leucina (1,50 g, 4,98 mmol) en DCM enfriada hasta 0°C con un baño de hielo-salmuera, se le añaden DIC (1,54 ml, 9,95 mmol) y DMAP (122 mg, 1,00 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 5 min a 0°C, entonces se añade gota a gota 2-bromoetanol (562 µl, 7,96 mmol). Se permite que la mezcla de reacción se caliente lentamente hasta ta, entonces se agita durante 18 h. Se filtra el precipitado blanco, entonces se concentra la mezcla de reacción a vacío. Se purifica el producto intermedio bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-80%/heptano para obtener el producto intermedio deseado (1,59 g, rendimiento del 78%). A una disolución del producto intermedio de éster 2-bromo-etílico del ácido (R)-2-(3-metoxi-bencenosulfonilamino)-3,3-dimetil-butírico (1,59 g, 3,90 mmol) en DMF (19 ml), se le añade carbonato de potasio (2,15 g, 15,6 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 70°C durante 2 h. Se reparte la mezcla de reacción

entre dietil éter y agua. Se separa la fase orgánica, se vuelve a extraer la fase acuosa con dietil éter. Se combinan los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío para obtener el producto bruto como un aceite amarillo viscoso. Se purifica el producto intermedio bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-100%/heptano para obtener el producto de lactona cíclico deseado (500 mg, rendimiento del 39%) y 310 mg del subproducto de anillo abierto (rendimiento del 15%). Espectro de masas (328,2; M+1).

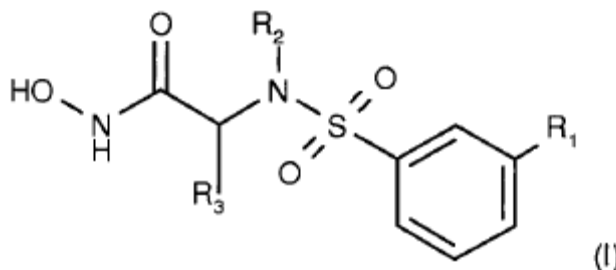
Etapas 3-4: N-hidroxi-N²-(3-hidroxipropil)-N²-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-3-metil-D-valinamida



A una disolución de (3S)-3-*tert*-butil-4-[(3-metoxifenil)sulfonyl]morfolin-2-ona (260 mg, 0,79 mmol) en DCM anhidro (2 ml), se le añade O-bencilhidroxilamina (358 µl, 3,07 mmol) y se agita la mezcla de reacción a ta durante 30 min, entonces se añade gota a gota trimetilaluminio (2 M en hexanos, 1,5 ml, 3,00 mmol) bajo nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción resultante a ta durante 1 h. Se extingue la reacción con tampón fosfato, pH 7. Se extrae la mezcla de reacción con DCM, entonces se lavan los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se concentran a vacío. Se purifica la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-100%/heptano para obtener el producto intermedio de O-bencilhidroxamida deseado (541 mg, rendimiento del 100%). A una disolución desgasificada del producto intermedio de O-bencilhidroxamida (100 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml), se le añade paladio catalítico sobre carbono activado (2 mg, 0,022 mmol) y se agita la mezcla de reacción bajo hidrógeno durante 1 h. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto resultante mediante una HPCL de Gilson en fase inversa para obtener el producto deseado (45 mg, rendimiento del 56%). ¹H RMN (400 MHz, *d*₄-metanol) δ ppm 7,50-7,41 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,16 (ddd, *J* = 16, 12, 4 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,95 (ddd, *J* = 20, 16, 4Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (ddd, *J* = 20, 16, 4Hz, 1H), 3,24 (ddd, *J* = 16, 12, 4 Hz, 1H), 1,08 (s, 9H). Espectro de masas (361,1; M+1).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R_1 es alquilo (C_1-C_7), R_4-O- o $R_9-C(O)-O-$, en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos y R_9 es mono-alquilamino (C_1-C_7);

R_2 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por alquil (C_1-C_7)-O-C(O)-, di-alquilamino (C_1-C_7) o hidroxilo; o

R_2 es aril-alquil (C_1-C_7 -), heteroaril-alquil (C_1-C_7 -), heterociclil-alquilo (C_1-C_7), en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_7); y

- 10 R_3 es alquilo (C_1-C_7);

en el que heteroarilo se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico o policíclico condensado de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S; y

- 15 heterociclilo se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático insaturado monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9 10, 11 ó 12 miembros o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación; y

arilo se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en la parte de anillo;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R_1 es alcoxilo (C_1-C_7) o $R_9-C(O)-O-$;

R_9 es alquil (C_1-C_7)-NH;

R_2 es alquilo (C_1-C_7);

- 25 R_3 es alquilo (C_1-C_7);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

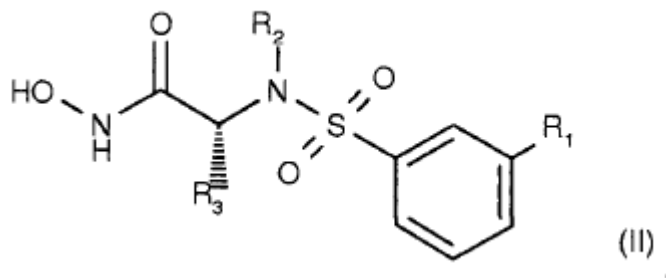
R_1 es alcoxilo (C_1-C_7);

- 30 R_2 es heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7);

R_3 es alquilo (C_1-C_7);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

4. Compuesto según la reivindicación 1, con fórmula (II)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R_1 es alquilo (C_1-C_7), R_4-O- , en el que R_4 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por de uno a tres halos;

R_2 es alquilo (C_1-C_7) opcionalmente sustituido por alquil (C_1-C_7)-O-C(O)-, di-alquilamino (C_1-C_7)-C(O)-, hidroxilo; o

10 R_2 es aril-alquil (C_1-C_7)-, heteroaril-alquil (C_1-C_7)-, heterociclil-alquilo (C_1-C_7), en el que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo (C_1-C_7);

R_3 es alquilo (C_1-C_7); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

6. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

15 R_1 es alcoxilo (C_1-C_7),

R_2 es alquilo (C_1-C_7);

R_3 es alquilo (C_1-C_7); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que

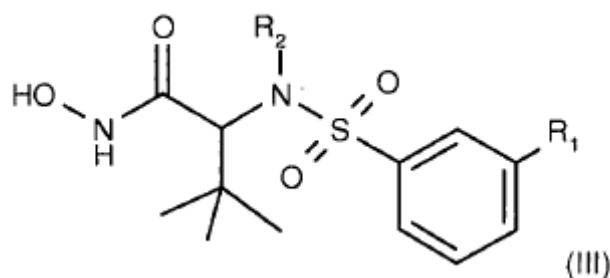
20 R_1 es alcoxilo (C_1-C_7);

R_2 es heteroaril (5-9 miembros)-alquilo (C_1-C_7);

R_3 es alquilo (C_1-C_7); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

8. Compuesto según la reivindicación 1, con fórmula (III)



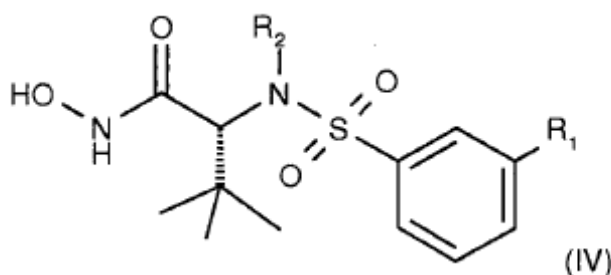
en la que

R₁ es alquilo (C₁-C₇) o R₄-O-, en el que R₄ es alquilo (C₁-C₇) que está opcionalmente sustituido por de uno a tres halos,

- 5 R₂ es alquilo (C₁-C₇), aril-alquil (C₁-C₇)- o heteroaril-alquil (C₁-C₇)-, heterociclil (5-9 miembros)-alquilo (C₁-C₇);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

9. Compuesto de según la reivindicación 8, con fórmula (IV)



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

10. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 ó 4 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- 15 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de antagonistas de receptores AT₁, antagonistas de receptores adrenérgicos alfa, inhibidores de renina, inhibidores de ACE, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores dobles de ACE/NEP, inhibidores de ECE, inhibidores de NEP, antagonistas de vasopresina, antagonistas de receptores de aldosterona, inhibidores de aldosterona, vacuna contra angiotensina y antagonistas de receptores de urotensina II.

- 20 12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

13. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

14. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 4, para su uso como medicamento.

- 25 15. Uso de un compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 4, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, para su uso como medicamento.

17. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto mediado por MMP-9 y/o MMP-12 y/o MMP-13.

- 5 18. Uso según la reivindicación 17, en el que el trastorno o la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis, aterosclerosis y reestenosis, invasión y metástasis de cáncer, enfermedades que implican destrucción tisular, laxitud de artroplastias de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad cardíaca, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), trastornos hematológicos.