



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 345 977**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02726168 .4**

(96) Fecha de presentación : **13.03.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1373262**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

(54) Título: **Derivados de ácido acético azacicloalquil sustituidos para uso como inhibidores de MMP.**

(30) Prioridad: **14.03.2001 US 275819 P**
22.03.2001 US 278572 P

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2010

(72) Inventor/es: **Fujimoto, Roger, Aki;**
McQuire, Leslie, Wighton;
Monovich, Lauren, G.;
Nantermet, Philippe;
Parker, David, Thomas;
Robinson, Leslie, Ann;
Skiles, Jerry, W. y
Tommasi, Ruben, Alberto

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido acético azacicloalquil sustituidos para uso como inhibidores de MMP.

5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido biarilsulfonamidoacético α -(azacicloalquil)-sustituidos descritos más abajo, como inhibidores de metaloproteinasas que degradan la matriz, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a dichos compuestos para uso en la inhibición de MMP-13 o para tratar afecciones inflamatorias en un mamífero, respectivamente, y a su uso en la fabricación de un medicamento para inhibir MMP-13 o para tratar afecciones inflamatorias en un mamífero, respectivamente.

Los compuestos de la invención inhiben metaloproteinasas que degradan la matriz (MMP), tales como gelatina-¹⁵sa, estromelisina y colagenasa, en particular colagenasa-3 (MMP-13). De este modo, los compuestos de la invención inhiben la degradación de la matriz y son particularmente útiles para la prevención o tratamiento de afecciones patológicas que dependan de metaloproteinasas que degradan la matriz, en particular afecciones patológicas que dependan de colagenasa-3, en mamíferos. Tales afecciones incluyen tumores cancerígenos y no cancerígenos (inhibiendo el crecimiento del tumor, la metástasis tumoral, la progresión o invasión tumoral, y/o la angiogénesis tumoral), incluyendo tales tumores cáncer de mama, de pulmón, de vejiga, de colon, ovárico y de piel; afecciones inflamatorias, por ejemplo artritis (reumatoide y osteoartritis), choque séptico, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y similar; también trastornos desmielinizantes inflamatorios del sistema nervioso central en los que está implicada la destrucción o pérdida de mielina (tales como esclerosis múltiple), neuritis óptica, neuromielitis óptica (enfermedad de Devic), esclerosis difusa y transicional (enfermedad de Schilder) y encefalomielitis diseminada acuda; también neuropatías periféricas desmielinizantes, tales como el síndrome de Landry-Guillain-Barre-Strohl para defectos motores; también ulceración de tejidos (por ejemplo, ulceración epidémica y gástrica), sanación anormal de heridas, enfermedad periodontal y osteopatía (por ejemplo, enfermedad de Paget y osteoporosis). Las aplicaciones oculares incluyen el tratamiento de inflamación ocular, ulceraciones córneas, terigión, degeneración macular, queratitis, queratocono, glaucoma de ángulo abierto, retinopatías, y también su uso conjuntamente con cirugía refractaria (láser o incisional) para minimizar efectos adversos. Además de la inhibición de las MMP, algunos compuestos de esta invención también pueden inhibir la enzima conversora de TNF- α (TACE). Otras afecciones a tratar con los compuestos de la invención incluyen trastornos bronquiales (tales como asma), afecciones ateroscleróticas (por ejemplo inhibiendo la ruptura de placas ateroscleróticas), así como síndrome coronario agudo, ataques al corazón (isquemias cardíacas), apoplejías (isquemias cerebrales), restenosis después de angioplastia, y también ulceraciones vasculares, ectasia y aneurismas.

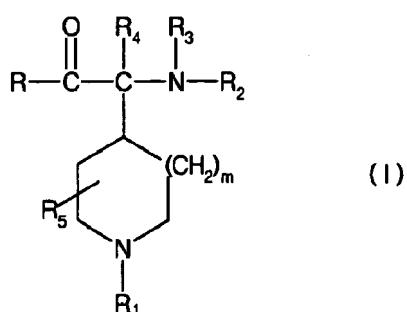
³⁵ Los compuestos preferidos de la invención, particularmente aquellos de fórmula I más abajo en los que R es OH y R₁ es acilo, son inhibidores selectivos potentes de MMP-13 (colagenasa-3), y están sustancialmente libres de inhibición de MMP-1 (colagenasa-1) y de inhibición de la enzima conversora de TNF (TACE). Se espera que los inhibidores de MMP-13 selectivos estén sustancialmente libres de efectos secundarios que se han asociado típicamente con inhibidores de MMP, por ejemplo efectos musculoesqueléticos.

Los documentos WO 01/70691 y WO 01/76090 describen específicamente derivados de ácido bifenilsulfonamidoacético que difieren así estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

45 Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos según las reivindicaciones 1, 2 y 4; a composiciones farmacéuticas que los comprenden según la reivindicación 4; así como a dichos compuestos para uso según la reivindicación 5 o reivindicación 6, y al uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento según la reivindicación 7 o reivindicación 8, incorporándose todas las reivindicaciones a la presente descripción como referencia.

⁵⁵ La presente invención se refiere particularmente al compuesto de fórmula I



ES 2 345 977 T3

en la que R representa OH;

R₁ representa acilo derivado de un ácido carboxílico, de un ácido carbónico, de un ácido carbámico o de un ácido sulfónico;

5

R₂ representa biarilsulfonilo;

R₃ representa hidrógeno, alquilo inferior:

10 R₄ y R₅ representa hidrógeno;

m es 1;

15 sus derivados profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; sus sales farmacéuticamente aceptables; composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos; y su uso para inhibir metaloproteinasas que degradan la matriz y prevenir o tratar afecciones dependientes de metaloproteinasas de la matriz en mamíferos.

20 Los compuestos de la invención, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, poseen uno o más átomos de carbono asimétricos. También los sustituyentes del ciclohexano están en cis o trans entre sí. Los diastereoisómeros, enantiómeros e isómeros geométricos resultantes están englobados por la actual invención.

25 Se prefieren los compuestos de la invención en los que la configuración del átomo de carbono asimétrico del resto del α -aminoácido corresponde a la de un precursor de D-aminoácido y se le asigna la configuración (R).

25

Los derivados profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables son aquellos que se pueden convertir mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas en los ácidos libres de la invención, y representan ácidos carboxílicos en los que el grupo COOH está derivatizado en forma de, por ejemplo, un derivado de éster, o ácidos hidroxámicos en los que el grupo COOH está derivatizado, por ejemplo, en forma de un derivado O-bencilo opcionalmente sustituido.

30

Los ésteres de ácidos carboxílicos profarmacéuticos son, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o disustituidos, por ejemplo los ésteres de ω -(amino, mono- o dialquilamino inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, o dialquilaminocarbonilo inferior)-alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloxymetilo, y similares, usados convencionalmente en la técnica.

35

Los derivados de O-bencilo opcionalmente sustituidos de los ácidos hidroxámicos de la invención, son, por ejemplo, bencilo o bencilo sustituido con alcoxi inferior, alquilo inferior, halógeno, trifluorometilo, y similares.

40

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la invención son sales formadas con bases, a saber, sales catiónicas tales como sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, así como también de amonio, tales como sales de amonio, trimetilamonio, dietilamino y tris-(hidroximetil)-metilamonio.

45

De forma similar, también son posibles sales de adición de ácidos, tales como de ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos y sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico.

50

Las definiciones generales usadas aquí tienen el siguiente significado dentro del alcance de la presente invención o descripción general, excepto que se especifique de otro modo.

50

El término "inferior", citado anteriormente y en lo sucesivo en relación con radicales o compuestos orgánicos, respectivamente, define tal como ramificado o sin ramificar con hasta e incluyendo 7, preferiblemente hasta e incluyendo 4, y ventajosamente uno o dos átomos de carbono.

55

Un grupo alquilo inferior está ramificado o no ramificado, y contiene 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo o isobutilo.

60

Alquilo inferior opcionalmente sustituido se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada, no sustituidos o sustituidos, que tienen 1 a 7 átomos de carbono.

65

Alquilo inferior sustituido se refiere a grupos alquilo inferior sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halo, trihalometilo tal como CCl₃ o CF₃, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alcanoílo, alcanoiloxi, amino, amino sustituido, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi o heterociclico. Amino sustituido se refiere a amino, mono- o, independientemente, disustituido con, por ejemplo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroaralquilo, o amino disustituido con alquieno inferior o alquieno inferior interrumpido con O, S, N-(H, alquilo, acilo o aralquilo) para formar un grupo heterociclico y similar.

El grupo alcoxi (o alquiloxi) inferior opcionalmente sustituido contiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono, y representa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, trifluoroetoxi, bis-trifluoroisopropoxi, perfluoroetoxi, trifluorometoxi o 2-metoxietoxi.

5 Halógeno (o halo) representa preferiblemente cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

Arijo representa arilo carbocíclico y/o heterocíclico.

10 Arijo carbocíclico representa arilo carbocíclico monocíclico o bicíclico, por ejemplo fenilo o fenilo mono-, di-, o trisustituido con radicales seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior-(tio, sulfinilo o sulfonilo), alcoxi inferior-alcoxi inferior, hidroxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono- o di-alquilamino inferior, y heterociclico; o monosustituido con alquilendoxi inferior; o 1- o 2-naftilo.

15 Arijo carbocíclico monocíclico es preferiblemente fenilo o fenilo mono- o disustituido con grupos como se define anteriormente.

20 Arijo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico o bicíclico, por ejemplo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, o cualquier radical mencionado sustituido, especialmente mono- o di-sustituido, por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, ciano, hidroxi, acilo, trifluoro-alcoxi inferior, trifluorometilo o halógeno. Piridinilo (piridilo) representa 2-, 3- o 4-piridilo, ventajosamente 3- o 4-piridilo. Tienilo representa 2- o 3-tienilo, ventajosamente 2-tienilo. Quinolinilo representa, por ejemplo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, ventajosamente 2-quinolinilo. Isoquinolinilo representa, por ejemplo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo. Benzopiranilo, benzotopiranilo representan, por ejemplo, 3-benzopiranilo o 3-benzotopiranilo, respectivamente. Tiazolilo representa, por ejemplo, 2- o 4-tiazolilo. Triazolilo es 1-, 2- o 5-(1,2,4-triazolilo). Tetrazolilo es 5-tetrazolilo. Imidazolilo es, por ejemplo, 4-imidazolilo. Furanilo representa 2- o 3-furanilo, ventajosamente 2-furanilo. Isotiazolilo representa, por ejemplo, 3-isotiazolilo. Tiadiazolilo representa, por ejemplo, 2-tiadiazolilo, por ejemplo 2-[1,3,4]-tiadiazolilo. Oxadiazolilo representa 2-oxadiazolilo, por ejemplo 2-[1,3,4]-oxadiazolilo. Pirimidinilo representa, por ejemplo, 2-pirimidinilo. Piridazinilo representa, por ejemplo, 3-piridazinilo.

25 Biarilo (como en biarilsulfonilo para R₂) representa dos grupos arilo enlazados covalentemente, en el que cada uno de los grupos arilo es arilo carbocíclico monocíclico o arilo heterocíclico monocíclico. Más particularmente, biarilo representa arilo carbocíclico monocíclico sustituido con arilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, arilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido con arilo carbocíclico monocíclico, o arilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido con arilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

30 Grupos biarilo preferidos son: (i) fenilo sustituido con fenilo que está opcionalmente sustituido con radicales seleccionados de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, lower alquilo inferior-(tio, sulfinilo o sulfonilo), alcoxi inferior-alcoxi inferior, hidroxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono- o di-alquilamino inferior, heterociclico, y alquilendoxi inferior; (ii) tienilo o furanilo sustituido con fenilo que está opcionalmente sustituido con radicales seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior-(tio, sulfinilo o sulfonilo), alcoxi inferior-alcoxi inferior, hidroxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono- o di-alquilamino inferior, heterociclico y alquilendoxi inferior; o (iii) fenilo, tienilo o furanilo sustituido con piridilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi inferior.

35 En los grupos biarilo anteriores, el fenilo está preferiblemente sustituido en la posición para, y el tienilo y furanilo (por ejemplo, 2- o 3-tienilo y 2- o 3-furanilo) están preferiblemente sustituidos en la posición 4 ó 5.

40 Grupos biarilo particulares son, por ejemplo, 4-bifenililo, 5-fenil-2-tienilo, 5-piridil-2-tienilo, 5-fenil-2-furanilo, 5-isoxazolil-2-tienilo, 2-fenil-5-tiazolilo, 2-fenil-5-[1,3,4]-tiadiazolilo, 5-tiadiazolil-2-tienilo, 5-isoxazolil-2-tienilo y 6-fenil-3-piridazinilo, todos los cuales están opcionalmente sustituidos como se indica aquí.

45 Ariloxiarilo representa preferiblemente fenilo sustituido con ariloxi carbocíclico o heterocíclico, preferiblemente ariloxi carbocíclico monocíclico, ventajosamente en la posición para.

50 Heterociclico representa un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, (N-alquilo inferior o aril-alquilo inferior)-piperazinilo, perhidrofuranilo, perhidropiranilo y similares; también, por ejemplo, tetrahidroisoquinolino.

Cicloalquil-alquilo inferior representa, por ejemplo, (ciclopentil- o ciclohexil)-(metilo o etilo).

55 Acilo representa acilo derivado de un ácido carboxílico, un ácido carbónico, un ácido carbámico o un ácido organosulfónico.

ES 2 345 977 T3

Acilo derivado de un ácido carboxílico representa, por ejemplo, alcanoílo inferior, aroílo, aril-alkanoílo inferior, cicloalquilcarbonilo; o alcanoílo inferior sustituido con, por ejemplo, alcoxi inferior, heterociclico, cicloalquilo, amino o mono- o di-(alquilo inferior o aril-alquilo inferior)-amino, o aril-alcoxi inferior.

5 Acilo derivado de un ácido carbónico orgánico es, por ejemplo, alcoxcarbonilo inferior, ariloxcarbonilo, aril-alcoxi inferior-carbonilo o cicloalquloxcarbonilo.

10 Acilo derivado de un ácido carbámico representa, por ejemplo, aminocarbonilo opcionalmente sustituido en el nitrógeno con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo inferior, cicloalquilo, arilo y aril-alquilo inferior; o heterociclico, en el que heterociclico representa heterociclico que contiene nitrógeno, por ejemplo, piperidino, pirrolidino, morfolino o 2-tetrahidroisoquinolinilo.

15 Acilo derivado de un ácido organosulfónico representa, por ejemplo, alquilsufonilo inferior, arilsulfonilo, aril-alquilo inferior-sulfonilo, cicloalquilsulfonilo o cicloalquil-alquilo inferior-sulfonilo.

15 Alcanoílo inferior representa, por ejemplo, alcanoílo de C₁-C₇, incluyendo formilo, y es preferiblemente alcanoílo de C₂-C₄, tal como acetilo o propionilo.

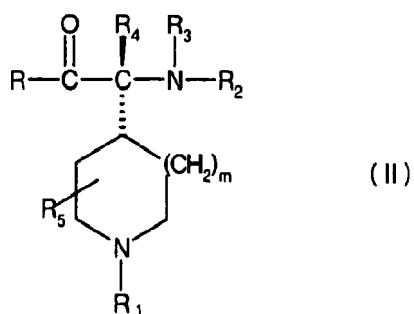
20 Aroílo representa aroílo carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo benzoílo o benzoílo mono- o di-sustituido con uno o dos radicales seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano y trifluorometilo; o 1- o 2-naftoílo; y también, por ejemplo, piridilcarbonilo.

25 Alcoxi inferior-carbonilo representa preferiblemente alcoxi de C₁-C₄-carbonilo, tal como etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y similares.

25 Alquieno inferior representa alquieno de cadena lineal o ramificado de 1 a 7 átomos de carbono, y representa preferiblemente alquieno de cadena lineal de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, una cadena de metileno, etileno, propileno o butileno, o dicha cadena de metileno, etileno, propileno o butileno monosustituida con alquilo de C₁-C₃ (ventajosamente metilo) o disustituida en el mismo o diferentes átomos de carbono con alquilo de C₁-C₃ (ventajosamente metilo), siendo el número total de átomos de carbono hasta e incluyendo 7.

Alquilendioxi inferior es preferiblemente etilendioxi o metilendioxi.

35 Una realización particular descrita en la presente descripción consiste en los compuestos de fórmula I en los que el carbono asimétrico del resto de α -aminoácido tiene la configuración (R), a saber, compuestos de fórmula II



50 en la que R, R₁-R₅ y m tienen el significado como se define aquí, sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Realizaciones particulares adicionales descritas en la presente descripción se refieren a los compuestos de fórmula I o II en los que

(b) R₁ representa acilo derivado de un ácido carboxílico (amidas) (realización de la invención);

60 (c) R₁ representa acilo derivado de un ácido carbónico (uretanos) (realización de la invención);

(d) R₁ representa acilo derivado de un ácido carbámico (ureas) (realización de la invención);

65 (e) R₁ representa acilo derivado de un ácido sulfónico (sulfonamidas) (realización de la invención);

y sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 345 977 T3

La invención se refiere a los compuestos reivindicados que son particularmente útiles como inhibidores selectivos potentes de MMP-13 (sin inhibir sustancialmente MMP-1 o TACE).

- Otra realización particular de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o II en los que
- 5 R es hidroxi; R₂ representa biarilsulfonilo, en el que biarilo representa arilo carbocíclico monocíclico sustituido con arilo carbocíclico o heterocíclico monocíclico; o biarilo representa arilo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido con arilo carbocíclico o heterocíclico monocíclico; R₁ representa acilo derivado de un ácido carboxílico, un ácido carbónico, un ácido carbámico o un ácido sulfónico; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; R₄ y R₅ representan hidrógeno; m es 1; sus derivados profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10

En la presente descripción se describen preferiblemente los compuestos anteriores en los que R₂ representa el radical Ar₂-Ar₁-SO₂-, en el que Ar₁ es fenileno, furanileno o tienileno; o Ar₁ es tiazolileno, tiadiazolileno o piridazinileno; y Ar₂ es arilo carbocíclico monocíclico; o Ar₂ es piridilo opcionalmente sustituido; o Ar₂ es isoxazolilo opcionalmente sustituido o tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

15

En la presente descripción se describen además preferiblemente dichos compuestos en los que Ar₁ es 1,4-fenileno, 2,5-furanileno o 2,5-tienileno; o Ar₁ es 2,5-[1,3,4]-tiadiazolileno o 3,6-piridazinileno; Ar₂ es arilo carbocíclico monocíclico; o Ar₂ es piridilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano o trifluorometoxi; o Ar₂ es 3-isoxazolilo opcionalmente sustituido con trifluorometilo; o Ar₂ es 4-[1,2,3]-tiadiazolilo.

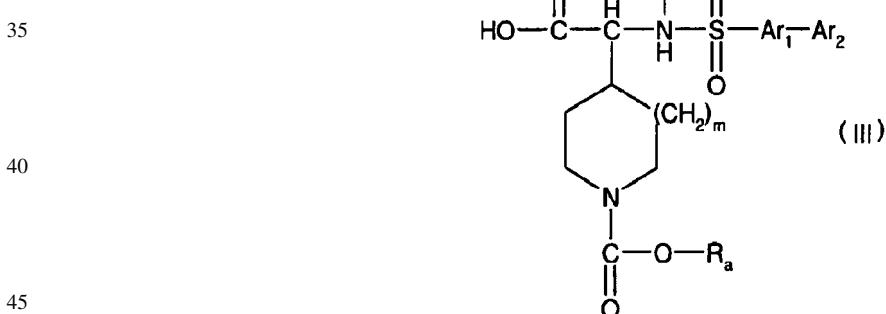
20

En la presente descripción se describen además preferiblemente los compuestos anteriores en los que R₂ representa el radical Ar₂-Ar₁-SO₂-, en el que Ar₁ es fenileno, furanileno o tienileno; y Ar₂ es arilo carbocíclico monocíclico; o Ar₂ es piridilo opcionalmente sustituido. Se prefieren además dichos compuestos en los que Ar₁ es 1,4-fenileno, 2,5-furanileno o 2,5-tienileno; o Ar₂ es arilo carbocíclico monocíclico; o Ar₂ es piridilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano o trifluorometoxi.

25

Otra realización particular descrita en la presente descripción se refiere al compuesto de uretano de la fórmula III

30



en la que m es uno; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; Ar₁ representa fenileno, furanileno o tienileno; o Ar₁ representa tiazolileno, tiadiazolileno o piridazinileno;

50

Ar₂ representa arilo carbocíclico monocíclico; o piridilo opcionalmente sustituido; o Ar₂ representa isoxazolilo opcionalmente sustituido o tiadiazolilo opcionalmente sustituido; y R_a representa alquilo inferior o cicloalquilo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55

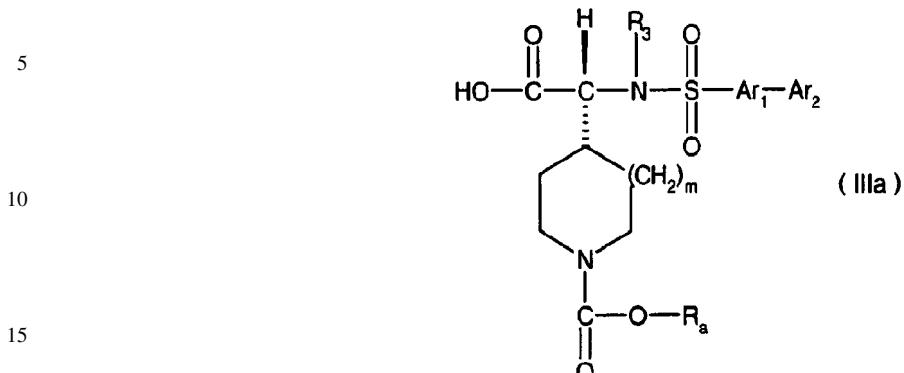
En la presente descripción se describen preferiblemente los compuestos de fórmula III en los que m es uno; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; Ar₁ representa fenileno, furanileno o tienileno; Ar₂ representa arilo carbocíclico monocíclico, o piridilo opcionalmente sustituido); y

60

R_a representa alquilo inferior o cicloalquilo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

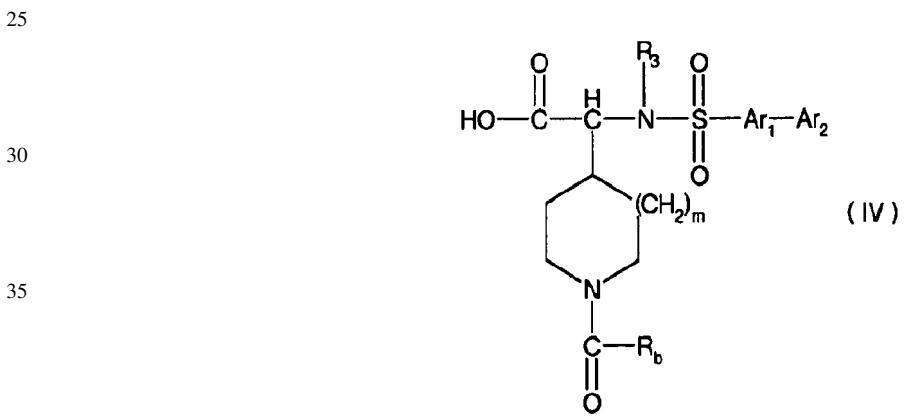
ES 2 345 977 T3

Se prefieren los isómeros (R) de fórmula IIIa



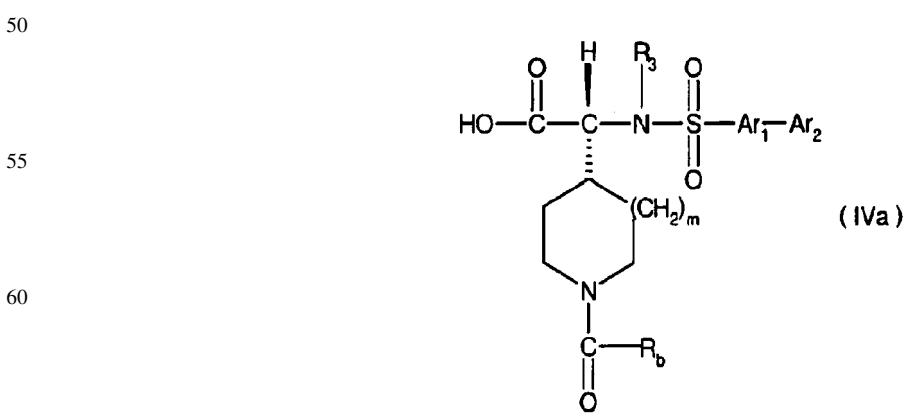
en la que m, R₃, R_a, Ar₁ y Ar₂ tienen los significados como se define anteriormente, sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización particular descrita en la presente descripción se refiere a los compuestos de tipo amida de la fórmula



en la que m es uno; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; Ar₁ representa fenileno, furanileno o tienileno; Ar₂ representa arilo carbocíclico monocíclico o piridilo opcionalmente sustituido; y R_b representa alquilo inferior, cicloalquilo o arilo; o R_b representa alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, cicloalquilo, arilo, heterociclico, aril-alcoxi inferior o sustituido con amino o (mono- o di-alquilo inferior o aril-alquilo inferior)-amino; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

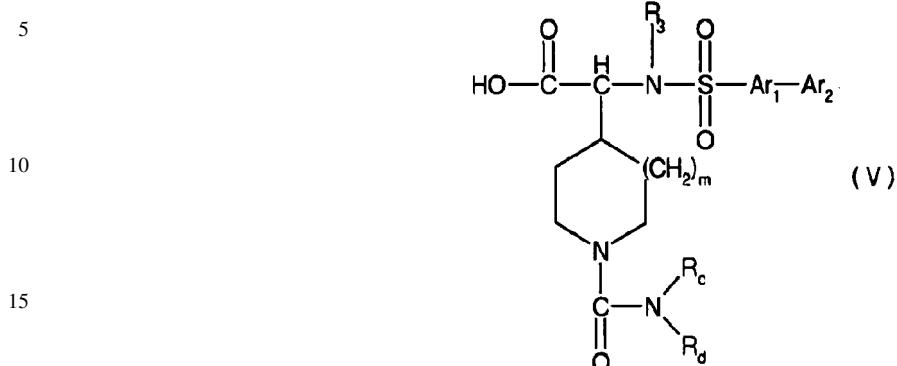
Se prefieren los isómeros (R) de fórmula IVa



en la que m, R₃, Ar₁, Ar₂ y R_b tienen los significados como se define anteriormente; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

ES 2 345 977 T3

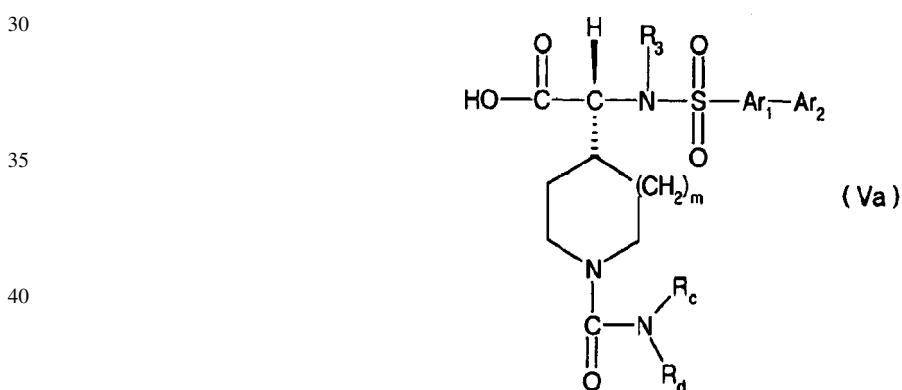
Una realización particular adicional descrita en la presente descripción se refiere al compuesto de tipo urea de fórmula fórmula V



20 en la que m es uno; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; Ar₁ representa fenileno, furanileno o tienileno; Ar₂ representa arilo monocarbocíclico o piridilo opcionalmente sustituido; R_c y R_d representan independientemente hidrógeno, alquilo inferior o arilo; o R_c y R_d, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, N-(alquilo inferior o aril-alquilo inferior)-piperazinilo o tetrahidroisoquinolinilo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

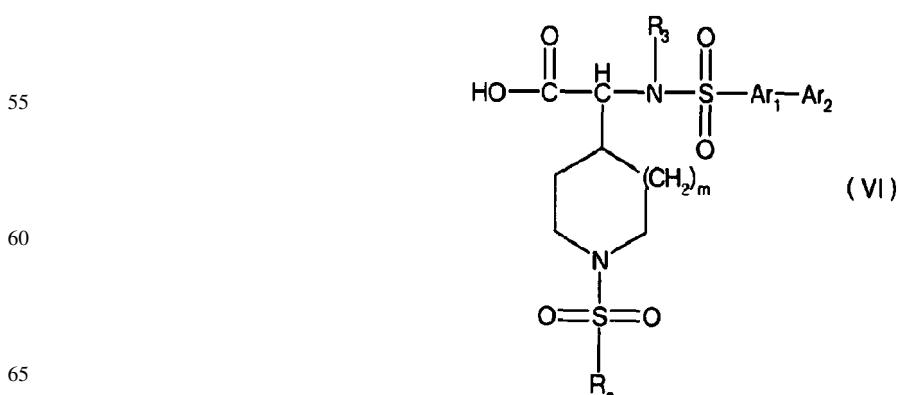
25

Se prefieren los isómeros (R) correspondientes de fórmula Va



45 en la que m, R₃, R_c, R_d, Ar₁ y Ar₂ tienen los significados como se define anteriormente; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 Otra realización particular descrita en la presente descripción se refiere a derivados de sulfonilo de fórmula VI



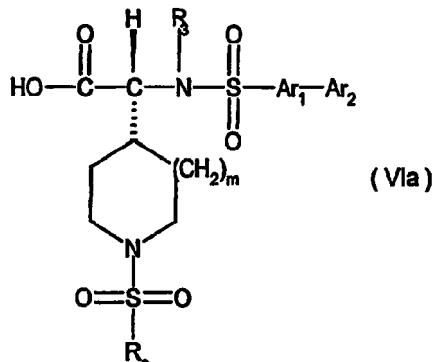
ES 2 345 977 T3

en la que m es uno; R₃ representa hidrógeno o alquilo inferior; Ar₁ representa fenileno, furanileno o tienileno; Ar₂ representa arilo carbocíclico monocíclico o piridilo opcionalmente sustituido; R_e representa alquilo inferior, cicloalquilo, aril-alquilo inferior o arilo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Se prefieren los isómeros (R) correspondientes de fórmula VIa

10



15

20

25

30

35

40

45

50

en la que m, R₃, R_e, Ar₁ y Ar₂ tienen los significados como se define anteriormente, sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmulas III-VI a en los que Ar₁ representa 1,4-fenileno, 2,5-furanileno o 2,5-tienileno; Ar₂ representa fenilo o fenilo sustituido con alquilendioxi inferior o fenilo mono- o di-sustituido independientemente con alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o halo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención muestran propiedades farmacológicas en mamíferos, incluyendo el hombre, particularmente como inhibidores de las enzimas metaloproteinasas que degradan la matriz.

Por lo tanto, los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento de, por ejemplo, afecciones inflamatorias tales como artritis reumatoide, osteoartritis, de tumores y otras afecciones que dependan de metaloproteinasas, por ejemplo las descritas aquí anteriormente.

Los efectos beneficiosos se evalúan en ensayos farmacológicos generalmente conocidos en la técnica, y como se ilustra aquí.

Las propiedades citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo*, usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo ratas, cobayas, perros, conejos, u órganos y tejidos aislados, así como preparaciones enzimáticas de mamíferos. Dichos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en forma de disoluciones, por ejemplo, preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo* ya sea entérica o parenteralmente, ventajosamente de forma oral, por ejemplo, como una suspensión o en disolución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de alrededor de 10⁻⁵ molar y 10⁻¹⁰ molar. La dosificación *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre alrededor de 0,1 y 100 mg/kg.

Más abajo se ilustran ejemplos de los ensayos estándar.

La actividad de los compuestos de ensayo frente a MMP-13 humana recombinante se mide monitorizando el incremento en la intensidad de la fluorescencia del producto de hidrólisis Mca-Pro-Leu-Gly COOH que resulta de la hidrólisis de Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-CONH₂. Las IC₅₀ se estiman representando gráficamente el % de inhibición de la actividad frente a la concentración del inhibidor.

La actividad de los compuestos de ensayo frente a las MMP humanas recombinantes (MMP-1, 3 y 9) se mide usando NFF2, un sustrato peptídico fluorescente extinguido. Las IC₅₀ se calculan usando un ajuste logístico de 4 parámetros. También se puede medir el impacto del suero sobre la actividad inhibidora de los compuestos.

La actividad de los compuestos de ensayo frente a MMP-7 humana recombinante se mide usando un sustrato fluorescente extinguido FS-6 (Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa Ala-Arg-NH₂). Las IC₅₀ se estiman representando gráficamente el % de inhibición de la actividad frente a la concentración del inhibidor.

Además, se estudió la capacidad de la seroalbúmina bovina para alterar la potencia inhibidora del compuesto de ensayo llevando a cabo el ensayo en presencia de BSA al 1%.

ES 2 345 977 T3

La actividad de los compuestos de ensayo frente a MT1-MMP humana recombinante se mide usando un sustrato peptídico fluorogénico, ácido 2-N-metilaminobenzoico (Nma)-Gly-Pro-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Gln-Lys-N^c-(2,4-dinitrofenil)(Dnp)-NH₂. La reacción comenzó mediante adición de 0,5 nM de enzima. Los resultados de la inhibición se expresan como la concentración del inhibidor que produce una inhibición del 50% (IC₅₀) de la actividad en el control (reacción no inhibida).

Se llevó a cabo un ensayo *in vitro* para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para bloquear la degradación del cartílago según lo siguiente. Se estimularon explantes nasales bovinos, en presencia o ausencia de un inhibidor a diversas concentraciones, durante 5 ó 6 días con rh-IL-1 α y rh-OSM en medio. Después de la incubación, el medio se cosechó y se sustituyó con estímulos recientes e inhibidores. En el día 11°, el experimento se termina cosechando los medios y digiriendo el resto de cartílago con papaína. El fluido cosechado y el cartílago digerido con papaína se someten entonces a análisis de HyPro, y se calcula el porcentaje de inhibición de la degradación de colágeno de tipo II mediante inhibición de la MMP.

15 *In vivo*, se dosifican a ratas en ayunas con compuestos de ensayo y, después de 4 horas, se exponen a una inyección intraarticular de rh-tMMP-13. Después de otras 2 horas, las rodillas se lavan para recoger líquido sinovial. La cantidad de sulfato de condroitina (CS) liberado en el líquido sinovial se mide mediante ELISA, y se calcula el % de inhibición de la liberación de CS.

20 La inhibición de la producción o secreción de TNF- α (mediante inhibición de TNF- α convertasa) se puede determinar, por ejemplo, como se describe en Nature, Vol. 370, p. 555, 558 (1994).

25 La actividad antiinflamatoria se puede determinar en modelos estándar de inflamación y de animales artríticos bien conocidos en la técnica, por ejemplo el modelo de artritis adyuvante en ratas, y el modelo de artritis inducida por colágeno II en ratones (Mediators of Inflamm., Vol. 1, p. 273-279 (1992)).

30 El efecto de los compuestos de la invención sobre la degradación del cartílago *in vivo* se puede determinar en conejos. Típicamente, cuatro conejos son dosificados oralmente con un compuesto hasta cuatro horas antes de ser inyectados intraarticularmente en ambas rodillas (N-8) con 40 unidades de estromelisina humana recombinante disuelta en 20 mM de tris, 10 mM de CaCl₂, y 0,15 M de NaCl a pH 7,5. Dos horas después, los conejos son sacrificados, se re-coge el lavado sinovial, y se cuantifican los fragmentos de sulfato de queratano (KS) y glucosaminoglucano sulfatado (S-GAG) liberados en la articulación. El sulfato de queratano se mide mediante un ELISA de inhibición usando el método de Thonar (Thonar *et al.*, "Quantitation of Keratan Sulfate in Blood As a Marker of Cartilage Catabolism", Arth. Rheum., Vol. 28, p. 1367-1376 (1985)). Los glucosaminoglucanos sulfatados se miden digiriendo en primer lugar el lavado sinovial con estreptomices hialuronidasa, y después midiendo la unión al colorante DMB usando el método de Goldberg (Goldberg *et al.*, "An Improved Method For Determining Proteoglycan Synthesized by Chondrocytes in Culture", Connect Tis. Res., Vol. 24, p. 265-275 (1990)). Para un estudio intravenoso (i.v.), se solubilizó un compuesto en 1 ml de PEG-400, y, para un estudio p.o., se administró un compuesto en 5 ml de almidón de maíz fortificado, por kilogramo de peso corporal. El ensayo se puede llevar a cabo de forma similar con otras MMP, tal como MMP-13 humana recombinante.

45 El efecto de la protección frente a la degradación del cartílago en trastornos artríticos se puede determinar, por ejemplo, en un modelo quirúrgico de osteoartritis descrito en Arthritis and Rheumatism, Vol. 26, p. 875-886 (1983).

50 El efecto antiartrítico también se puede determinar en otros modelos de artritis descritos en Laboratory Animal Science, Vol. 39, p. 115 (1989), Journal of Rheumatology, Vol. 30, Supl. 1, p. 5-9 (1991), "Journal of Pharmacology and Toxicology" methods, Vol. 30, p. 19-25 (1993), y Brit. J. Pharmacol., Vol. 121, p. 540-546 (1997), Toxicol. Pathol., Vol. 27, p. 134-142 (1999).

55 El efecto sobre las ulceraciones, por ejemplo ulceraciones oculares, se puede determinar en el conejo midiendo la reducción de la ulceración córnea tras una quemadura por álcalis a la córnea.

60 El efecto antitumoral de los compuestos de la invención se puede determinar, por ejemplo, midiendo el crecimiento de tumores humanos implantados subcutáneamente en ratones atípicos tratados Balb/c según metodología bien conocida en la técnica, en comparación con ratones tratados con placebo. Los tumores ilustrativos son, por ejemplo, carcinoma de mama humano dependiente de estrógenos BT20 y MCF7, carcinoma de vejiga humano T24, carcinoma de colon humano Colo 205, adenocarcinoma de pulmón humano A549, y carcinoma ovárico humano NIH-OVCAR3.

65 El efecto sobre la angiogénesis tumoral se puede determinar, por ejemplo, en ratas implantadas con carcinoma Walker 256 en peletes para estimular la angiogénesis de los vasos del limbo, como se describe por Galardy *et al.*, Cancer Res., Vol. 54, p. 4715 (1994).

70 El efecto de los compuestos de la invención sobre afecciones ateroscleróticas se puede evaluar usando placas ateroscleróticas de conejos alimentados con colesterol que contienen metaloproteínas de la matriz activadas, como se describe por Sukhova *et al.*, Circulation 90, Vol. I, p. 404 (1994). El efecto inhibidor sobre la actividad de la enzima metaloproteína de la matriz en placas ateroscleróticas de conejo se puede determinar mediante cimografía *in situ*, como se describe por Galis *et al.*, J. Clin. Invest., Vol. 94, p. 2493 (1994), y es indicativo de la estabilización de las

ES 2 345 977 T3

placas. El efecto sobre la restenosis y remodelación vascular se puede evaluar en el modelo de arteria carótida de rata con balón.

El efecto sobre aneurismas vasculares, por ejemplo la inhibición de la formación de aneurismas, se puede determinar en modelos experimentales tales como ratones transgénicos APO-E y/o ratones a los que se les ha suprimido el receptor de LDL.

El efecto sobre trastornos desmielinizantes del sistema nervioso, tales como esclerosis múltiple, se puede evaluar midiendo la inversión de la encefalomielitis antiinmunitaria experimental en ratones, por ejemplo como se describe por Gijbels *et al.*, J. Clin. Invest., Vol. 94, p. 2177 (1994).

Como inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, principalmente MMP-13, los compuestos de la invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes antiinflamatorios para el tratamiento de, por ejemplo, osteoartritis, arthritis reumatoide, como agentes antitumorales para el tratamiento y prevención del crecimiento tumoral, metástasis tumoral, invasión o progresión tumoral, y como agentes antiateroscleróticos para el tratamiento y prevención de la ruptura de placas ateroscleróticas.

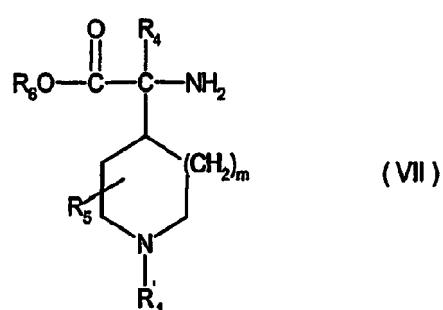
El potencial para inducir efectos secundarios musculoesqueléticos se puede determinar en el modelo de tendinitis de rata según lo siguiente:

20 Se implantan subcutáneamente minibombas en las espaldas de ratas Lewis hembras (160-180 g) usando técnicas estériles. La herida se cierra mediante grapas de 9 mm para heridas, y se pulveriza con una película antiséptica para evitar la infección. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO:PEG 400 50:50 (v/v), y las disoluciones se cargan en las bombas en una campana de flujo laminar para mantener la esterilidad. Las ratas son dosificadas vía infusión constante, recibiendo los animales del control minibombas llenas con vehículo DMSO:PEG 400. Los cambios musculoesqueléticos se evalúan midiendo el volumen de las patas traseras a lo largo del estudio, y puntuando visualmente las patas traseras en el día 21°. La falta de cambio de volumen de la pata trasera es indicativa de la falta de efectos secundarios musculoesqueléticos.

25

30 Típicamente, los compuestos de la invención inhiben colagenasa-3 (MMP-13) con unas IC_{50} en el intervalo de alrededor de 0,1-100 nM; y están sustancialmente libres de inhibición de colagenasa-1 (MMP-1) a concentraciones inhibidoras de MMP-13 eficaces. La relación de la IC_{50} para la inhibición de MMP-1 a la IC_{50} para la inhibición de MMP-13 está típicamente en el intervalo de alrededor de 100-10.000.

35 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar (a) condensando un éster de aminoácido de la fórmula VII



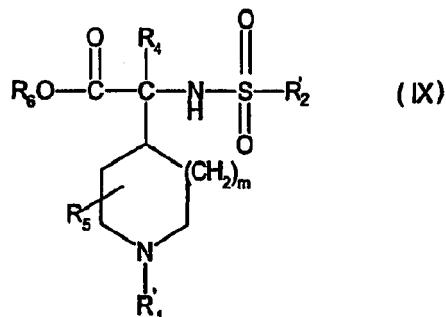
55 en la que R₁' es un grupo protector de amino, por ejemplo t-BOC, m, R₄ y R₅ tienen los significados como se define anteriormente, y R₆ es hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, por ejemplo alquilo inferior o bencilo, con un derivado funcional reactivo, por ejemplo el cloruro, del ácido sulfónico apropiado de fórmula VIII

$$R'_{\text{---}}SO_3H \quad (\text{VIII})$$

ES 2 345 977 T3

en la que R₂' es biarilo o ariloxiarilo, por ejemplo, con el cloruro de sulfonilo correspondiente, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina o N-metilmorfolina, usando un disolvente polar tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o acetonitrilo, y, si se requiere, eliminar selectivamente el grupo protector de amino para obtener un compuesto de fórmula IX

5



10

15

20

en la que R₄, R₅, R₆, R₂' y m tienen los significados como se define anteriormente;

y, si se requiere,

25

- (a) N-sustituir el intermedio resultante de fórmula IX con un derivado reactivo que corresponde al sustituyente R₁ en la fórmula I; y, si se requiere,
- (b) convertir el éster resultante en el ácido correspondiente mediante métodos estándar, por ejemplo mediante hidrólisis o desbencilación; y, si se requiere,
- (c) condensar dicho intermedio ácido con hidroxilamina, opcionalmente en forma protegida, por ejemplo (O-tetrahidropiranil, O-tritil u O-t-butil)-hidroxilamina, para obtener un compuesto de fórmula I en la que R es NHOH.

30

La N-sustitución en el anillo de piperidilo de un compuesto de fórmula IX se puede llevar a cabo según lo siguiente:

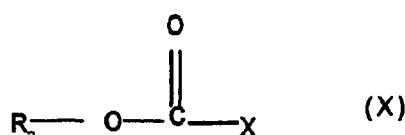
35

40

- (a) para la conversión de intermedios de fórmula IX en compuestos de fórmula I en la que R es acilo derivado de un ácido carbónico (los uretanos de fórmula III)
 - (i) tratando un compuesto de fórmula IX, preferiblemente en la ramificación de N,O-bis-trimetilsilila-cetamida, con un compuesto de la fórmula X

45

50



55

- en la que R_a tiene el significado como se define aquí anteriormente, y X es un grupo saliente, tal como halo, preferiblemente cloro, en presencia de una base tal como trietilamina; o
- (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con un derivado reactivo de ácido carbónico, por ejemplo fosgeno o carbonato de di(2-piridilo), seguido de un alcohol de fórmula XI

60



65

en la que R_a tiene el significado como se describe previamente, en un disolvente inerte y en presencia de una base tal como trietilamina;

ES 2 345 977 T3

- (b) para la conversión de intermedios de fórmula IX en compuestos de fórmula I en la que R es acilo derivado de un ácido carboxílico (las amidas de fórmula IV),

- 5 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX, opcionalmente en presencia de N,O-bis-trimetilsililacetamida, con un derivado funcional reactivo de un ácido carboxílico de la fórmula XII



10 en la que R_b tiene el significado como se describe previamente, con, por ejemplo, un anhídrido de ácido o cloruro de ácido, en presencia de una base tal como trietilamina, o

- 15 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con un ácido carboxílico de fórmula XII en presencia de un agente condensante, por ejemplo una carbodiimida tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, con, por ejemplo, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, y una base tal como N-metilmorfolina; o

- 20 (iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo en presencia de una base para producir un derivado de cloroacetamida que se puede sustituir con diversos nucleófilos, por ejemplo una amina primaria o secundaria para producir compuestos de fórmula I en la que R es, por ejemplo, aminoalcanoilo mono- o disustituido;

- (c) para la conversión de intermedios de fórmula IX en compuestos de fórmula I en la que R es acilo derivado de un ácido carbámico (las ureas de fórmula V)

- 25 (i) tratar un compuesto de fórmula IX con un compuesto de isocianato de la fórmula XIII



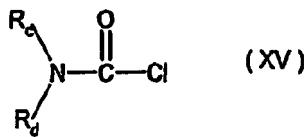
30 para obtener un compuesto de fórmula V en la que R_c tiene un significado distinto de hidrógeno como se define aquí anteriormente, y R_d es hidrógeno, y, si se desea, alquilar o acilar adicionalmente el intermedio obtenido; o

- 35 (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con, por ejemplo, fosgeno, seguido de una amina de la fórmula XIV



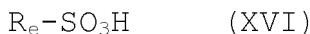
40 en la que R_c y R_d tienen los significados como se define aquí anteriormente, en un disolvente inerte y en presencia de una base, tal como trietilamina; o

- 45 (iii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con un derivado de ácido carbámico reactivo, por ejemplo un cloruro de carbamoilo de la fórmula XV



50 en la que ni R_c ni R_d es hidrógeno, en presencia de una base;

- 55 (d) para la conversión de intermedios de fórmula IX en compuestos de fórmula I en la que R es sulfonilo sustituido, por ejemplo compuestos de fórmula VI, tratar un compuesto de fórmula IX con un derivado funcional reactivo de un ácido sulfónico de la fórmula XVI



60 en la que R_e tiene el significado como se define previamente, con, por ejemplo, un haluro de ácido sulfónico (por ejemplo, un cloruro de arilsulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina);

(e) para la conversión de intermedios de fórmula IX en compuestos de fórmula I en la que R₁ es, por ejemplo, alquilo inferior o aril-alquilo inferior,

5 (i) tratar un compuesto de fórmula IX con un derivado esterificado reactivo del alcohol correspondiente, por ejemplo el bromuro o yoduro del mismo, en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio; o

10 (ii) mediante alquilación reductora de un compuesto de fórmula IX con un aldehído correspondiente en presencia de un agente reductor, por ejemplo un borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio;

15 y convertir cualquiera de los intermedios de éster en los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula I usando hidrogenolisis o métodos suaves estándar de hidrólisis de ésteres, preferiblemente en condiciones ácidas, dependiendo el método de la naturaleza del grupo esterificante.

15

Para las reacciones anteriores, los ácidos carboxílicos de fórmula IX (en la que R₆ es hidrógeno) se pueden proteger *in situ* con bis-trimetilsililacetamida, usando THF como disolvente.

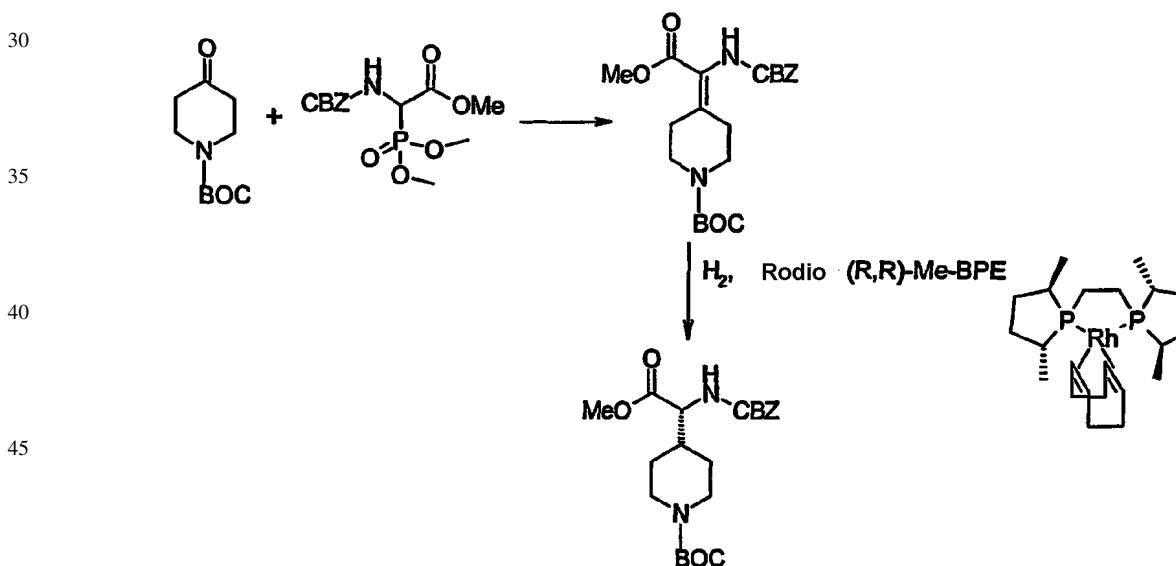
20

Los materiales de partida de fórmulas VII, VIII y X-XVI son conocidos en la técnica y se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o como se describe aquí.

25

En cuanto a los aminoácidos de fórmula VII, los (R)-enantiómeros (los D-aminoácidos) se pueden preparar vía metodología conocida en la técnica, como se describe en la patente U.S. nº 5.817.822 y las referencias citadas allí.

Otro método para la preparación del éster metílico de (R)- α -(piperidil)glicina es como sigue:



50

El método implica la hidrogenación asimétrica del producto de la condensación de Homer-Emmons representado anteriormente utilizando un complejo de fosfolano y rodio quiral, por ejemplo el catalizador (R,R)-Me-BPE-Rh (patente U.S. nº 5.008.457), en condiciones de hidrogenación. El grupo protector CBZ se puede eliminar en condiciones estándar (a saber, hidrogenolisis), y el grupo éster se puede eliminar en condiciones estándar, por ejemplo mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de litio.

55

Los materiales de partida de cloruro de sulfonilo, que corresponden a ácidos sulfónicos de fórmula VIII en la que R'₂ es biarilo, se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo

60

(a) acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de un ácido arilborónico con un ácido arilsulfónico halosustituido, en presencia de, por ejemplo, catalizador de PdCl₂(dpf), seguido de la reacción con, por ejemplo, cloruro de oxalilo; o

65

(b) tratamiento de un compuesto biarílico con n-BuLi/SO₂ seguido de la reacción con N-clorosuccinimida, para la preparación de, por ejemplo, un cloruro de 5-(aril)-(tiofen o furan)-2-sulfonilo.

ES 2 345 977 T3

A su vez, los materiales de partida biarílicos se pueden preparar mediante acoplamiento de tipo Suzuki de un ácido arilborónico con un haluro de arilo en presencia de catalizador de $PdCl_2(dppf)$, o mediante condensación de tipo Stille, por ejemplo, de un reactivo de tributilestannil-arilo con un haluro de arilo en presencia de, por ejemplo, $Pd(Ph_3)_4$.

5

La preparación de cloruros de ariloxiarilsulfonilo se describe en la técnica, por ejemplo en el documento WO 98/43963.

Los compuestos de la invención, por ejemplo de fórmula I, en los que R_3 es hidrógeno, R_1 es acilo, y en los que 10 $COOH$ está en forma protegida (por ejemplo, como éster bencílico), se pueden convertir en compuestos en los que R_3 es, por ejemplo, alquilo inferior, mediante tratamiento con un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, y eliminación subsiguiente del grupo protector (hidrogenación para la eliminación del grupo bencílico).

15 Los compuestos de la invención o intermedios se pueden convertir en compuestos relacionados de la invención o intermedios usando metodología bien conocida en la técnica. Por ejemplo, los derivados biarílicos o arílicos sustituidos con alcoxi se pueden desalquilar en los compuestos hidroxisustituidos correspondientes mediante tratamiento con, por ejemplo, ácido bromhídrico.

20 Para las reacciones mencionadas anteriormente, los disolventes, catalizadores, reactivos y condiciones de reacción preferidos se exponen en los ejemplos ilustrativos anejos.

Dependiendo de la elección de materiales de partida y métodos, los nuevos compuestos pueden estar en forma de uno de los isómeros posibles o sus mezclas, por ejemplo como isómeros ópticos sustancialmente puros (antípodas), 25 racematos, o sus mezclas. Los posibles isómeros mencionados anteriormente o sus mezclas están dentro del alcance de esta invención.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, en base a las diferencias fisicoquímicas de los 30 constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en las antípodas ópticas por métodos conocidos, por ejemplo mediante separación de sus sales diastereoisoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. Los ácidos hidroxámicos o 35 intermedios de ácidos carboxílicos se pueden resolver así en sus antípodas ópticas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales de d- o l-(α -metilbencilamina, cinconidina, cinconína, quinina, quinidina, efedrina, deshidroabietilamina, brucina o estricnina); o mediante cromatografía enantioselectiva.

Finalmente, los compuestos ácidos de la invención se obtienen en forma libre, o como una sal de los mismos.

40 Los compuestos ácidos de la invención se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino acuoso, ventajosamente en presencia de un disolvente etéreo o alcohólico, tal como un alcanol inferior. A partir de las disoluciones de este último, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo éter dietílico. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con 45 ácidos. Estas y otras sales también se pueden usar para la purificación de los compuestos obtenidos.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en forma de sus sales, siempre que se 50 cite un compuesto en este contexto, también se quiere decir una sal correspondiente, con la condición de que esto sea posible o apropiado en las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes usados para su cristalización.

Las composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas adecuadas para la administración entérica, tal 55 como oral o rectal, transdérmica o parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para inhibir metaloproteinasas que degradan la matriz, en particular MMP-13 (colagenasa-3), y para el tratamiento de trastornos sensibles a ellas, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la invención, solo o en combinación, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

60 Los compuestos farmacológicamente activos de la invención son útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o vehículos adecuados para la aplicación entérica o parenteral. Se prefieren comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente 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 de calcio, y/o polietilenglicol; 65 para comprimidos, también: c) aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea: d) disgregantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente disoluciones o suspensiones isotónicas

5 acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones grasas o suspensiones. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la 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 mezclamiento, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen alrededor de 0,1 a 75%, preferiblemente alrededor de 1 a 50%, del ingrediente activo.

10 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con vehículo. Vehículos ventajosos incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad, para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, son preferiblemente disoluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica.

15

20 Las formulaciones farmacéuticas contienen una cantidad eficaz, inhibidora de metaloproteinasas que degradan la matriz, de un compuesto de la invención como se define anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo un agente antiinflamatorio/analgésico con actividad inhibidora de ciclooxygenasa, u otros agentes antirreumáticos tales como metotrexato, cada uno a una dosis terapéutica eficaz como se da a conocer en la técnica. Tales agentes terapéuticos son bien conocidos en la técnica.

25 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios/analgésicos con actividad inhibidora de ciclooxygenasa son diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, tiracoxib, COX-189 y ABT-963.

30 En conjunción con otro ingrediente activo, un compuesto de la invención se puede administrar simultáneamente, antes o después del otro ingrediente activo, ya sea separadamente por la misma vía o diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

35 La dosificación del compuesto activo administrado depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, edad y estado individual, y de la forma de administración. Una dosificación unitaria para administración oral a un mamífero de alrededor de 50 a 70 kg puede contener entre alrededor de 10 y 1000 mg, ventajosamente entre alrededor de 25 y 250 mg del ingrediente activo.

40 45 La presente descripción también describe métodos para usar los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus composiciones farmacéuticas, en mamíferos para inhibir las metaloproteinasas que degradan la matriz, en particular colagenasa-3, para inhibir la degradación de la matriz tisular, y para el tratamiento de afecciones dependientes de metaloproteinasas que degradan la matriz como se describe aquí, por ejemplo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, también tumores (crecimiento, metástasis, progresión o invasión tumoral), trastornos pulmonares, aterosclerosis, y similares, descritas aquí. Los tumores (carcinomas) incluyen cáncer de mama, de pulmón, de vejiga, de colon, de próstata y de ovario de mamífero, y cáncer de piel, incluyendo melanoma y sarcoma de Kaposi.

50 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no se deben de interpretar como limitaciones de ellas. Las temperaturas se dan en grados Centígrados. Si no se menciona de otro modo, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, preferiblemente entre alrededor de 15 y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida está confirmada mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, RMN). Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica.

55 La concentración para las determinaciones de $[\alpha]_D$ se expresa en mg/ml.

60 Algunas de las abreviaturas usadas en la Solicitud son:

NMM para N-metilmorfolina

CBZ para benciloxicarbonilo

BOC para t-butoxicarbonilo

t-MMP-13 para MMP-13 truncada

Mca para (7-metoxicumarin-4-il)acetilo

65 NFF2 para Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH₂

Nva para norvalina

- NMA para ácido 2-N-metilaminobenzoico
 Dnp para 2,4-dinitrofenilo
 5 Dppf para (difenilfosfino)ferroceno
 DMF para dimetilformamida
 10 THF para tetrahidrofurano
 IPA para alcohol isopropílico
 TFA para ácido trifluoroacético
 15 OSM para oncostatina M
 Rh-IL-1- α para interleucina 1- α humana recombinante
 20 HiPro para hidroxiprolina
 EDCI para hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 HOAT para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 25 (R,R)-Me-BPE-Rh para (1,2-Bis(R,R)-2,5-dimetil-1-fosfolidinil)etano)(1,5-ciclooctadieno)rodio(1+trifluorometanossulfonato)

En los ejemplos enumerados en las tablas, el punto de unión de los grupos R₁ y R₂ se indica mediante una línea que termina con un asterisco (*).

Ejemplos

35 Procedimientos típicos para la preparación de materiales de partida

(a) 2-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-tiofeno

A una mezcla de 5,44 g (42,5 mmoles) de ácido tiofen-2-borónico, 4,25 g (21,2 mmoles) de 4-bromo-N,N-dimetilanilina y 22,42 g (212 mmoles) de Na₂CO₃ en etanol anhidro se añadieron 1,22 g (1,05 mmoles) de PdCl₂ (dppf). La mezcla se calentó hasta 55°C toda la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró para eliminar el carbonato de sodio. El disolvente se eliminó *a vacío*, y se añadió EtOAc (100 ml) al residuo resultante. Esta mezcla se eluyó a través de una columna corta de gel de sílice (100 g) usando hexanos/EtOAc (4:1). El disolvente se eliminó *a vacío* para proporcionar un sólido amarillo que se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

El 2-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]tiofeno se preparó de una manera similar, partiendo de ácido tiofen-2-borónico y 4-bromo-1-(1-pirrolidinil)benceno.

50 (b) Cloruro de 5-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-tienilsulfonilo

Se añadieron lentamente 250 mg (1,23 mmoles) de 2-(4-N,N-dimetilaminofenil)-tiofeno a ácido clorosulfónico puro (0,81 ml) enfriado hasta 0°C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos, después de lo cual el baño se eliminó y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos, y después se vertió en hielo (15 g). El precipitado amarillo-naranja se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título.

El cloruro de 5-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]-2-tienilsulfonilo se preparó de una manera similar, partiendo de 2-[4-(1-pirrolidinil)-fenil]tiofeno.

(c) Cloruro de 4-(4'-metoxifenil)fenilsulfonilo

65 Una disolución de 7,6 g (50 mmoles) de ácido 4-metoxifenilborónico, 11,85 g (50 mmoles) de ácido 4-bromo-fenilsulfónico, 13,8 g (100 mmoles) de carbonato de potasio y 3,66 g (5 mmoles) de PdCl₂(dppf) en 300 ml de una mezcla 1:1 de dimetoxietano y agua en una atmósfera de nitrógeno se calentó hasta 80°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió a una mezcla de 1300 ml de agua y 500 ml de éter

dietílico. El precipitado insoluble se separó por filtración. Este material sólido se suspendió entonces con acetona y se filtró para producir un sólido gris, que se lavó con éter dietílico y se secó *a vacío* para dar ácido 4-(4'-metoxifenil)fenilsulfónico. Se añadieron gota a gota 18,2 ml (208 mmoles) de cloruro de oxalilo durante 20 minutos a una suspensión de 11 g (41,6 mmoles) de ácido 4-(4'-metoxifenil)fenilsulfónico en 1000 ml de THF. La mezcla se agitó 5 durante otros 15 minutos, y después se enfrió hasta 0°C antes de añadir gota a gota a 16,1 ml (208 mmoles) de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió HCl (4 N) con cuidado hasta que no se observó más reacción exotérmica. Se añadieron salmuera y éter dietílico, y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con salmuera, y las capas acuosas combinadas se trajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. La disolución se purificó 10 parcialmente mediante filtración a través de una almohadilla muy corta de sílice. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con hexano:éter dietílico 1:1 para dar un sólido que se separó por filtración y se recristalizó en éter dietílico para dar cloruro de 4-(4'-metoxifenil)fenil-sulfonilo.

15 (d) *Cloruro de 5-(3,4-metilendioxifenil)-tiofen-2-sulfonilo*

Una disolución de 8,3 g (50 mmoles) de ácido 3,4-metilendioxifenilborónico, 2,4 ml (25 mmoles) de 2-bromotiofeno, y 1 g (1,4 mmoles) de PdCl₂(dpdpf) en 200 ml de dimetoxietano en una atmósfera de nitrógeno se calentó hasta 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El 20 filtrado se lavó con salmuera saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío* para dar un jarabe oscuro que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de acetato de etilo/hexano) para dar 2-(3,4-metilendioxifenil)tiofeno.

A una disolución de 2,04 g (10 mmoles) de 2-(3,4-metilendioxifenil)tiofeno en 80 ml de THF enfriado hasta -78°C 25 se añadió gota a gota 6,9 ml de una disolución 1,6 M de n-BuLi en hexano. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. Se burbujeó dióxido de azufre en la mezcla de reacción durante 25 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta 0°C y después hasta la temperatura ambiente, y después los disolventes se eliminaron *a vacío*. El residuo se suspendió en hexano y se filtró. El sólido amarillo se lavó con hexano y se secó para dar 5-(3,4-metilendioxifenil)-tiofen-2-sulfinato de litio.

30 A una suspensión de 0,12 g (0,43 mmoles) de 5-(3,4-metilendioxifenil)-tiofen-2-sulfinato de litio en cloruro de metileno enfriado hasta 0°C se añadió 0,057 g (0,43 mmoles) de N-clorosuccinimida. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el disolvente se evaporó *a vacío* para proporcionar el cloruro de 5-(3,4-metilendioxifenil)-tiofen-2-sulfonilo.

Los siguientes cloruros de sulfonilo se pueden preparar de una manera similar:

- 40 cloruro de 5-(4-metoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo;
 cloruro de 5-(4-etoxyfenil)-tiofen-2-sulfonilo;
 45 cloruro de 5-(3,4-dimetoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo;
 cloruro de 5-(4-trifluorometilfenil)-tiofen-2-sulfonilo;
 50 cloruro de 5-(4-metilfenil)-tiofen-2-sulfonilo; y
 cloruro de 5-fenil-tiofen-2-sulfonilo

(e) *Cloruro de 2-(4-isopropoxifenil)tiofen-2-sulfonilo*

55 El 2-(4-isopropoxifenil)-tiofeno se preparó usando una reacción de Mitsunobu (J. Org. Chem., Vol. 55, p. 2244 (1990)). A una disolución de 2-(4-hidroxifenil)tiofeno (2,0 g, 11,3 mmoles, 1 eq.) y trifenilfosfina (3,27 g, 12,5 mmoles, 1,1 eq.) en THF (55 ml) se añadieron 1,0 ml de alcohol isopropílico (0,78 g, 13,1 mmoles, 1,15 eq.) y 2,0 ml de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (2,17 g, 12,5 mmoles, 1,1 eq.), respectivamente. La reacción se dejó agitar toda la noche durante 18 horas. La disolución se concentró, y el residuo se trató con 25 ml de hexano, dando como 60 resultado la formación de un precipitado. El hexano se decantó, y los sólidos se lavaron adicionalmente con hexano (4 x 25 ml). Los lavados de hexano combinados se filtraron a través de un tapón de sílice y se concentraron para dar 2-(4-isopropoxifenil)-tiofeno. Éste se convirtió en cloruro de 4-(isopropoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo según se describe en (d) anterior.

65 Los siguientes compuestos se pueden preparar de una manera análoga:

- cloruro de 5-(4-etoxyfenil)-tiofen-2-sulfonilo;

cloruro de 5-(4-propoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo; y
cloruro de 5-(4-metoxietoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo.

5

(f) *Cloruro de 5-(4-trifluorometilfenil)-furan-2-sulfonilo*

A una mezcla de 6,3 ml (20,0 mmoles) de 2-tri-n-butilestannilfurano y 2,95 ml (21,0 mmoles) de 4-bromobenzo-trifluoruro en 100 ml de tolueno se añadieron 50 mg de Pd(PPh₃)₄. La mezcla se calentó hasta reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Se añadió una segunda porción de 50 mg de Pd(PPh₃)₄, y la mezcla se calentó durante otras cuatro horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite y una almohadilla de gel de sílice. El tolueno se evaporó *a vacío* para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 5% de acetato de etilo/hexano) para dar un aceite amarillo, el cual, a su vez, cristalizó en éter dietílico/hexano para dar 2-(4-trifluorometilfenil)furan. Éste se convirtió en cloruro de 5-(4-trifluorometilfenil)-furan-2-sulfonilo según se describe en (d) anterior.

De forma similar se prepararon cloruro de 5-(3,4-difluorofenil)-furan-2-sulfonilo y cloruro de 5-(3,4-metilendioxifenil)-furan-2-sulfonilo.

20

(g) *Cloruro de 5-(4-etoxyfenil)-tiofen-2-sulfonilo*

Una disolución de ácido 4-etoxyfenilborónico (300 mmoles), ácido 5-bromotiofen-2-sulfónico (300 mmoles), carbonato de potasio (600 mmoles) y PdCl₂(dppf) (30 mmoles) en 1500 ml de una mezcla 1:1 de dimetoxietano y agua en una atmósfera de nitrógeno se calentó hasta 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió a una mezcla de 3000 ml de agua y 1500 ml de éter dietílico. El precipitado insoluble se separó por filtración. Este material sólido se suspendió entonces con 1000 ml de una mezcla 1:1 de acetona y éter dietílico, y se filtró para producir un sólido que se lavó con éter dietílico y se secó *a vacío* para dar ácido 5-(4-etoxyfenil)tiofen-2-sulfónico.

30

Se añadió gota a gota durante 20 minutos cloruro de oxalilo (1456 mmoles) a una suspensión de ácido 5-(4-etoxyfenil)tiofenosulfónico (290 mmoles) en 1600 ml de THF. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos, después se enfrió hasta 0°C antes de añadir gota a gota DMF (1456 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió HCl (4 N) cuidadosamente hasta que no se observó más reacción exotérmica. Se añadieron salmuera y éter dietílico, y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con salmuera, y las capas acuosas combinadas se trajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. La disolución se purificó parcialmente mediante filtración a través de una almohadilla muy corta de sílice. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se trituró con hexano/éter dietílico (1:1) para dar un sólido que se separó por filtración y se recristalizó en éter dietílico para dar cloruro de 5-(4-etoxyfenil)tiofen-2-sulfonilo.

40

(h) *Cloruro de 5-(4-trifluorometoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo*

Una mezcla de 4-(trifluorometoxi)bromobenceno (4,54 g, 18,8 mmoles), ácido tiofen-2-borónico (4,82 g, 37,6 mmoles) y Na₂CO₃ (12 g, 112,8 mmoles) en EtOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfonio)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (1,1 g, 0,94 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc, y se añadió gel de sílice. El EtOAc se evaporó *a vacío*, y el gel se colocó en una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano, y después con EtOAc/hexano (1:9) para dar 2-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno como un sólido.

Una disolución de 2-(4-trifluorometoxifenil)-tiofeno (2,15 g, 8,8 mmoles) en THF (110 ml) se agitó a -78°C y se añadió n-BuLi (6,06 ml, 1,6 M en hexano). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, después se burbujeó SO₂ gaseoso a través de la disolución durante 15 minutos, se agitó a -78°C durante 1 hora, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió hexano a la mezcla, y el producto se filtró. El precipitado se lavó con hexano para dar 5-(4-trifluorometoxifenil)-tiofen-2-sulfonato de litio.

A una suspensión de 5-(4-trifluorometoxifenil)-tiofen-2-sulfonato de litio (960 mg, 3,06 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió N-clorosuccinimida (408 mg, 3,06 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con CH₂Cl₂, y se concentró *a vacío*. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/Hexano (1:1) produjo cloruro de 5-(4-trifluorometoxifenil)-tiofen-2-sulfonilo.

65

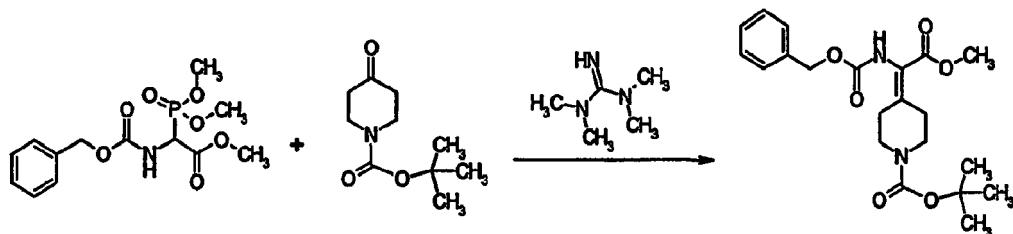
(i) (*R*)-*N*-BOC-4-piperidinil)-glicina

Etapa 1

5

10

15



20 A una disolución de 9,94 g (0,030 mmoles) de éster trimetílico de la N-CBZ- α -fosfonoglicina en 20 ml de tetrahidrofurano, en nitrógeno, se añadió tetrametilguanidina (4,5 g, 0,039 mmoles), y la disolución se agitó durante 15 minutos. Se añadió vía embudo de adición, durante 5 minutos, una disolución de N-BOC-4-piperidona (16,74 g, 0,084 mmoles) en tetrahidrofurano, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. El tetrahidrofurano se eliminó vía un evaporador giratorio, y se añadió acetato de etilo (100 ml). La disolución orgánica se lavó con disolución acuosa al 5% de ácido cítrico (150 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), disolución saturada cloruro de de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar un aceite, que se disolvió en acetato de etilo (12 ml). Se añadió hexano (50 ml) para precipitar el producto bruto, el cual se separó por filtración y se recristalizó en acetato de etilo/hexano (relación 1:4) para producir éster t-butílico del ácido 4-[CBZ-amino)-(metoxicarbonil)-metilen]-N-BOC-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco; p.f. 101,5-102,6°C.

25

30

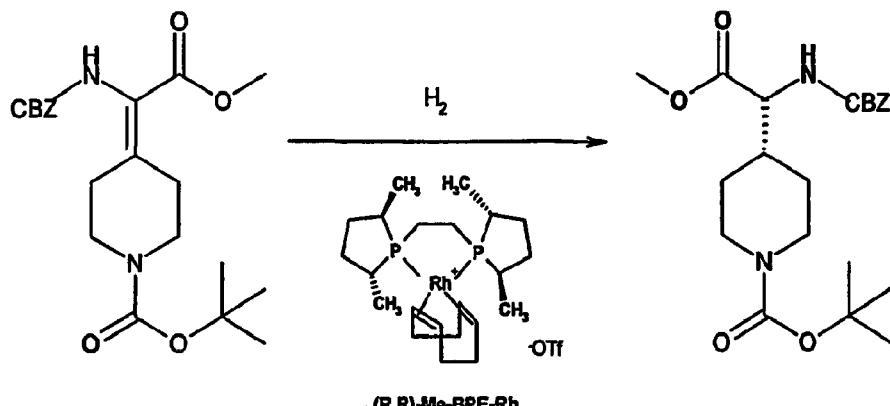
Etapa 2

35

40

45

50



55 Una botella Parr se cargó con producto procedente de la Etapa 1 (0,37 g, 0,9 mmoles) y MeOH desgasificado (40 ml) en nitrógeno purgado. A esta disolución incolora, se añadió rápidamente catalizador (R,R)-Me-BPE-Rh (10 mg). La disolución resultante se evacuó, y después se llenó con nitrógeno durante tres ciclos. La disolución se agitó a 90 psi de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se concentró en un evaporador giratorio para eliminar el MeOH. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (3 g) para eliminar el catalizador, y la torta del filtro se enjuagó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado combinado se concentró para producir éster metílico de la N-CBZ-(R)- α -(N-BOC-4-piperidinil)-glicina como un aceite: Rf = 0,36 (hexano/EtOAc 1:1); [a]²⁵_D-20,7 (c = 1,05, CHCl₃); HPLC quirial 94% e.e.: enantiómero (+), 3%, Rt 7,21 minutos, enantiómero (-), 97%, Rt 10,04 minutos (columna Chiralcel OD, hexano/IPA/TFA 9/1/0,1%, caudal 1,5 ml/min.).

65

ES 2 345 977 T3

Etapa 3

- Una disolución del producto procedente de la Etapa 2 (2,8 g, 6,9 mmoles) y MeOH (103 ml) se enfrió hasta 5°C con un baño de hielo. Se añadió una disolución de LiOH 1 N (35 ml, 35 mmoles, preparada a partir de 1,5 g de LiOH·H₂O en 33,5 ml de H₂O), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otras 20 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de KHSO₄ 1 N, se concentró *a vacío* para eliminar el MeOH, y se volvió a disolver en acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 2 con KHSO₄ 2 N, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de celita, y se concentraron a vacío para dar (N-BOC-4-piperidinil)-glicina como un sólido espumoso blanco: [α]²⁵_D-18,6 (c = 1,07, CHCl₃) HPLC quiral 90% e.e.: enantiómero (+), 5%, Rt 5,72 minutos, enantiómero (-), 95%, Rt 8,54 minutos (Chiralcel OD hexano/IPA/TFA 9/1/0,1%, caudal 1,5 ml/min).

15 Etapa 4

- Una botella Parr se cargó con Pd al 5%/C (0,27 g) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución del producto de Etapa 3 (1,25 g, 3,2 mmoles) en MeOH (14 ml) y H₂O (8 ml), en purga de nitrógeno. La mezcla se evacuó y después se volvió a llenar con nitrógeno tres veces, después se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno otras tres veces. La mezcla se hidrogenó a 52 psi de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, y la torta del catalizador se enjuagó con EtOH (100 ml). El filtrado se concentró a vacío para eliminar azeotrópicamente el H₂O. El residuo sólido gris se suspendió en MeOH (20 ml), se agitó a 60°C durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C, y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla se filtró, y la torta del sólido se enjuagó con MeOH frío (10 ml). El sólido se secó a vacío para obtener (R)-α-(N-BOC-4-piperidinil)-glicina.

25

Ejemplo 1

- A (R)-α-(N-BOC-4-piperidinil)-glicina (2,77 mmoles) y cloruro de 5-(trifluorometilfenil)-tiofen-2-sulfonilo (2,77 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) se añadió Et₃N (6,93 mmoles). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se paralizó con ácido cítrico al 10%, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante chromatografía ultrarrápida usando un sistema de disolventes en gradiente de 2% hasta 5% hasta 10% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar una disolución de ácido (αR)-1-BOC-α-[[[5-(4-trifluorometil-fenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético; MS (M-1): 547,1.

40 Ejemplo 2 de Referencia

- Una disolución de ácido (αR)-1-BOC-α-[[[5-(4-trifluorometil-fenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético (1,49 mmoles) en CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0°C. Después se burbujeó HCl(g) durante 15 minutos, y la reacción se dejó agitar durante una hora adicional. El disolvente se eliminó *a vacío* para dar hidrocloruro del ácido (αR)-α-[[[5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienil]-sulfonil]amino]-4-piperidinacético.

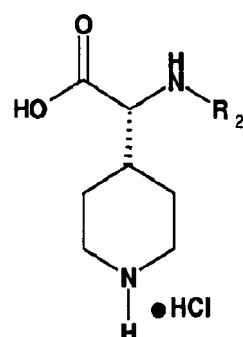
45

De manera similar se prepararon, por ejemplo, los siguientes:

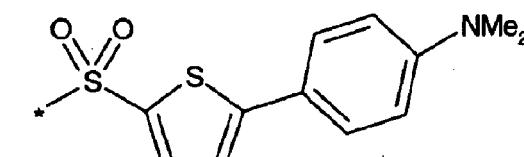
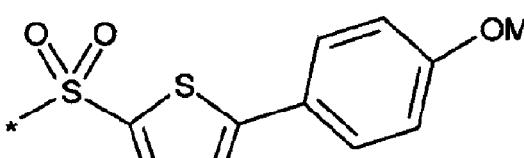
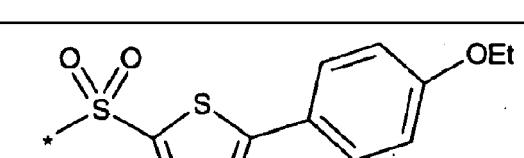
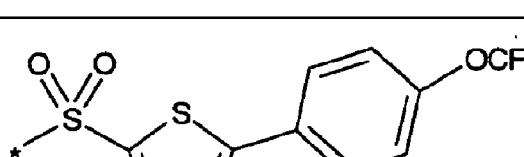
50

55

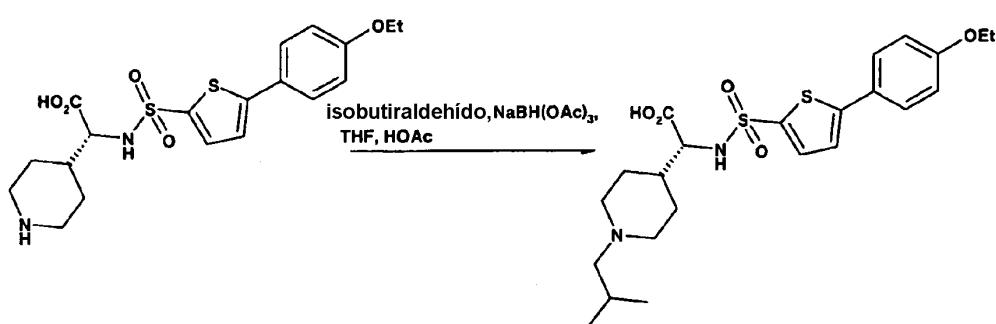
60



65

Referencia-Ejemplo	R ₂
(a)	
(b)	
(c)	
(d)	

40 Ejemplo 3 de Referencia



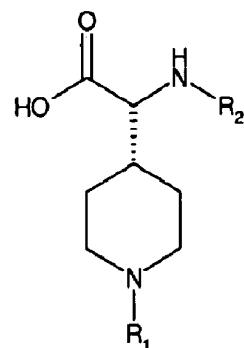
60 A una disolución de 0,067 g (0,15 mmoles) de hidrocloruro del ácido (αR)- α -[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]-sulfonil]amino]-4-piperidinacético en 10 ml de THF se añadieron 0,015 ml (0,16 mmoles) de isobutraldehído. A esto le siguió la adición de 0,046 g (0,22 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo tres veces con 10 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera acuosa saturada y después se secaron sobre sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron *a vacío* para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (LiChroprep® DIOL, CH_2Cl_2) para dar ácido (αR)-1-(2-metilpropil)- α -[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidin-acético (p.f. 220-225°C (d); MS (M-1): 479,2.

65

ES 2 345 977 T3

De manera similar se prepararon los siguientes:

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Referen- cia- Ejemplo	R ₁	R ₂	MS Encon- trado
(a)			
(b)			M+1: 501, 2
(c)			M-1: 513, 2
(d)			M+1: 521
(e)			M-1: 493

65

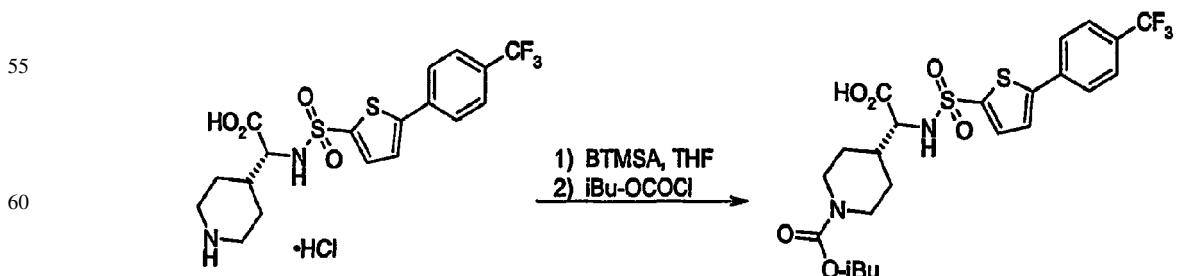
5	(f)			M+1: 479
10	(g)			M+1: 509
15	Ejemplo	R₁	R₂	MS Encon- trado
20	(h)			M+1: 467
25	(i)			M+1: 493

35 Ejemplo 4

(a) Procedimiento típico para la acilación directa de compuestos piperidínicos de fórmula I, en la que R₁ es hidrógeno, con cloruros de ácido, cloroformiato, isocianatos, cloruros de carbamoilo y cloruros de sulfonilo. Este procedimiento se puede hacer automáticamente usando el método AutoChem (Tommasi, et. al., J. Combi., Chem., Vol. 2, nº 5, p. 447-449 (2000)).

A una disolución de un compuesto piperidínico de fórmula I, en la que R₁ es hidrógeno (0,05 mmoles en 0,5 ml de DMF), se añadió NMM (0,1 mmoles, puro), y después el agente acilante (0,05 mmoles, puro). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió TFA (50 µl) para paralizar y acidificar la mezcla, y el producto se aisló mediante cromatografía HPLC de fase inversa (columna YMC C-8, 5 mm, 20 x 50 mm, eluida con un gradiente lineal de 10-90% de MeCNagua durante 15 minutos). Los disolventes se eliminaron *a vacío* para proporcionar el producto.

(b) Procedimiento típico para la acilación de compuestos piperidínicos de fórmula I, en la que R₁ es hidrógeno, con cloruros de ácido, cloroformiato, isocianatos, cloruros de carbamoilo y cloruros de sulfonilo con protección *in situ* usando *N,O*-bis-trimetilsililacetamida.



disolventes se eliminaron *a vacío*, y se añadieron 10 ml de agua al residuo. La mezcla se hizo básica añadiendo bicarbonato de sodio acuoso saturado, y después se extrajo con 10 ml de éter dietílico. La capa acuosa se acidificó hasta pH 3 con una disolución de ácido cítrico acuoso al 10%, y se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron *a vacío* para dar un aceite, que se purificó mediante trituración con Et₂O/EtOAc (10:1) o mediante cromatografía en columna (LiChroprep® DIOL, 50% de CH₂Cl₂/hexano seguido de 100% de CH₂Cl₂) para dar ácido (αR)-1-[(2-metilpropoxi)carbonil]- α -[[[5-(4-trifluorometilfenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético como un sólido amarillo; p.f. 190-192°C; MS (M-1): 547,1.

(c) Procedimiento típico para la cloroacetilación de un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es hidrógeno, seguido de desplazamiento nucleofílico.

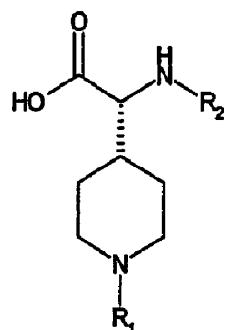
A una disolución de ácido (αR)- α -[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético (500 mg, 1,12 mmoles) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió bis-trimetilsililacetamida (909 mg, 4,48 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas, después se añadió cloruro de cloroacetilo (253 mg, 2,24 mmoles), y la reacción se dejó agitar toda la noche. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con NaCl saturado y después se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente *a vacío* proporciona ácido (αR)-1-(cloroacetil)- α -[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-amino]-4-piperidinacético como una espuma blanca.

A una disolución de ácido (αR)-1-(cloroacetil)- α -[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-amino]-4-piperidinacético (140 mg, 0,29 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente se añadió 4-metilpiperazina (86 mg, 0,86 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche y después se concentró *a vacío*. Se añadió etanol (5 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. El precipitado blanco, se aisló mediante filtración a *vacío*, se lavó con etanol y se secó *a vacío* para proporcionar ácido (αR)-1-(4-metilpiperazinoacetil)- α -[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]-sulfonil]amino]-4-piperidinacético; MS (M+1): 551,3.

Ejemplo 5

Las siguientes amidas se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los ejemplos previos, usando el cloruro o anhídrido de ácido apropiado, o usando cloruro de cloroacetilo seguido de desplazamiento nucleofílico.

35

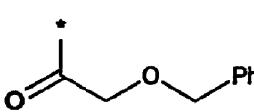
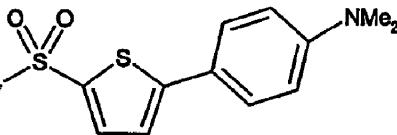
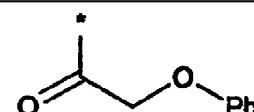
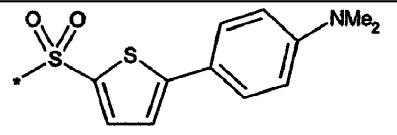
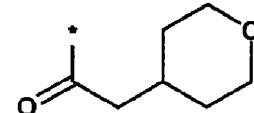
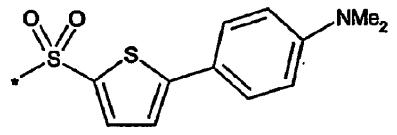
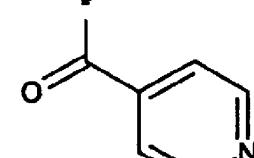
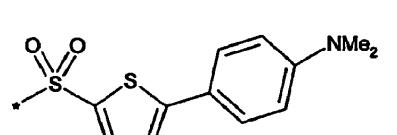
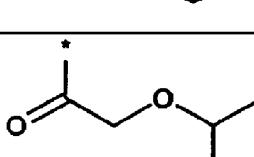
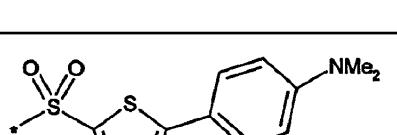
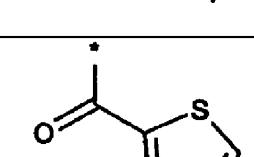
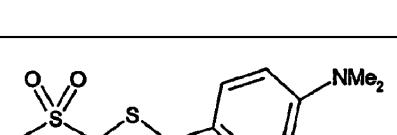
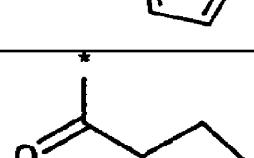
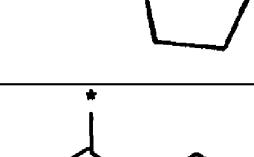
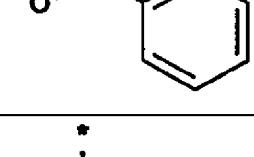
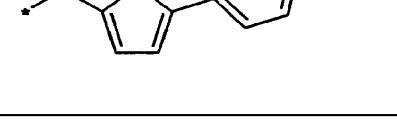


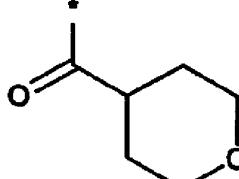
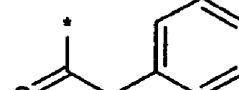
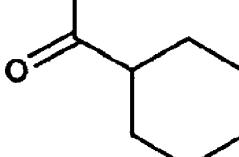
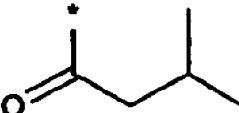
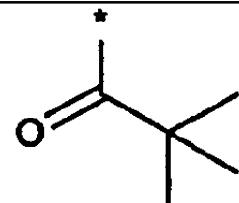
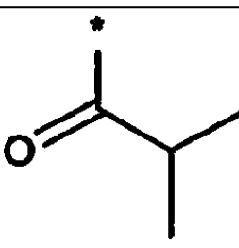
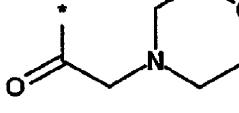
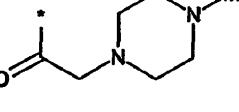
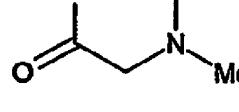
40

45

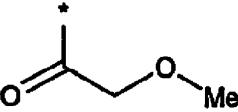
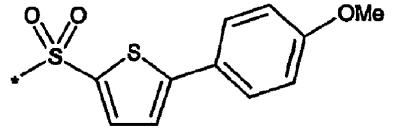
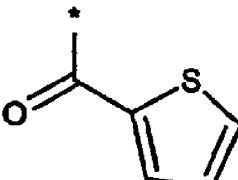
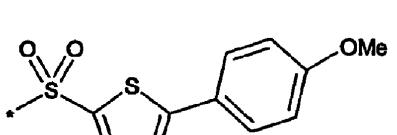
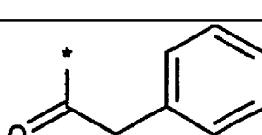
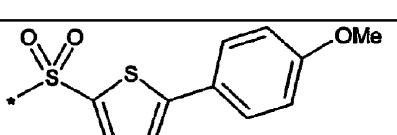
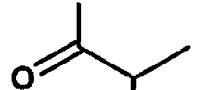
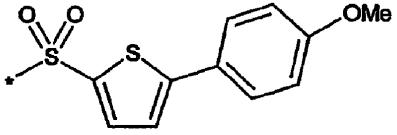
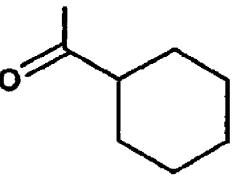
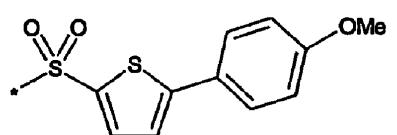
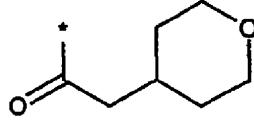
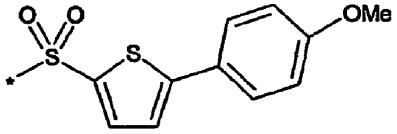
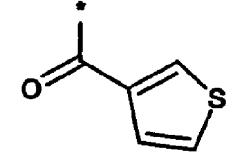
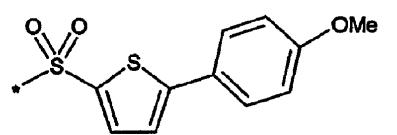
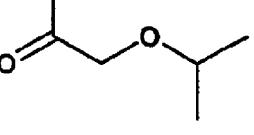
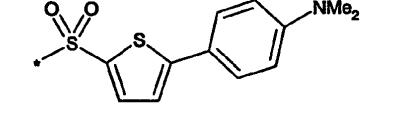
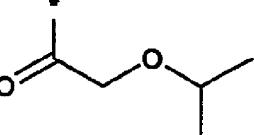
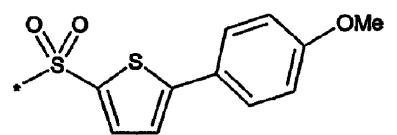
50

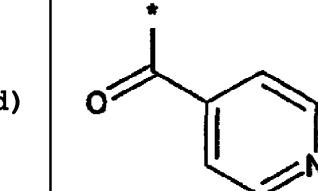
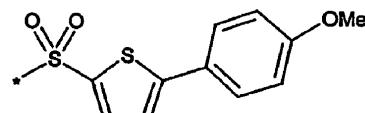
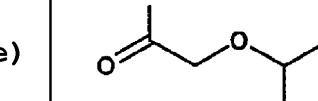
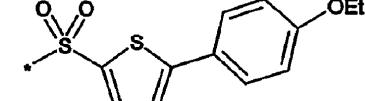
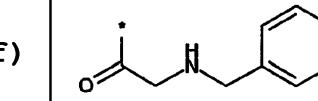
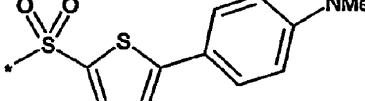
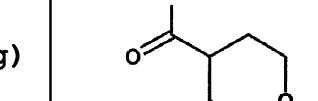
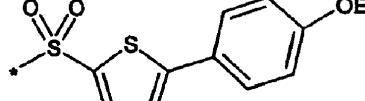
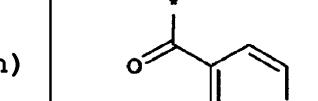
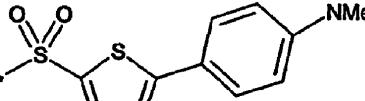
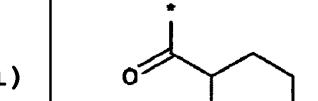
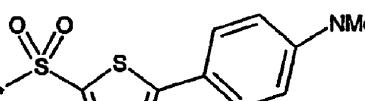
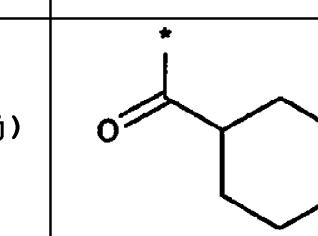
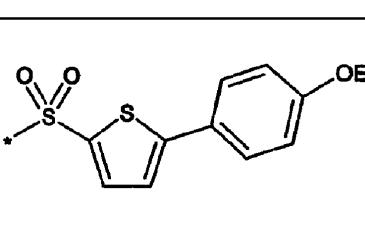
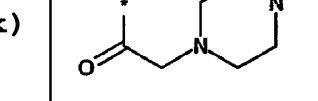
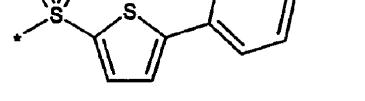
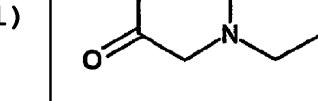
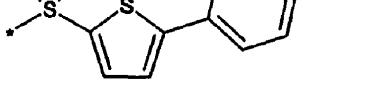
Ejem- plo	R ₁	R ₂	MS encon- trado
(a)			M+1: 522,1
(b)			M+1: 496,3

5	(c)			M+1: 572, 4
10	(d)			M+1: 558, 3
15	(e)			M+1: 550, 3
20	(f)			M-1: 527, 3
25	(g)			M+1: 525 M-1: 523
30	(h)			M+1: 534, 1
35	(i)			M+1: 520, 2
40	(j)			M+1: 528, 2
45	(k)			M+1: 534, 1

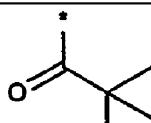
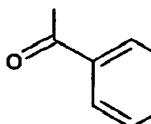
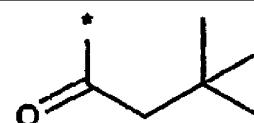
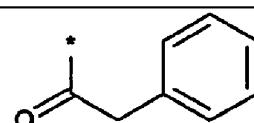
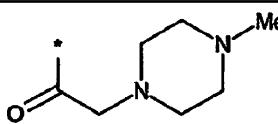
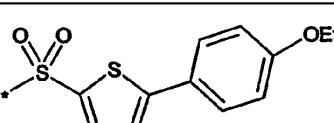
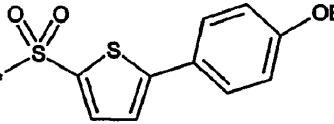
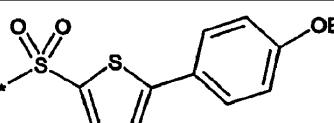
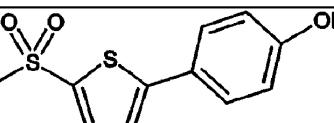
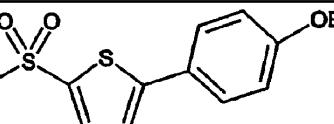
5	(l)		M+1: 536, 2
10	(m)		M+1: 542, 3
15	(n)		M+1: 534, 5
20	(o)		M+1: 508, 3
25	(p)		M+1: 508, 3
30	(q)		M+1: 494, 3
35	(r)		M+1: 551, 2
40	(s)		M+1: 564, 2
45	(t)		M+1: 509, 2
50			
55			
60			
65			

ES 2 345 977 T3

5	(u)		 M+1: 483, 3
10	(v)		 M+1: 521, 2
15	(w)		 M+1: 529, 3
20	(x)		 M+1: 481, 3
25	(Y)		 M+1: 521, 4
30	(z)		 M+1: 537, 3
35	(aa)		 M+1: 5621, 3
40	(ab)		 M+1: 524, 19
45	(ac)		 M+1: 511, 2
50			
55			
60			

			M+1: 516, 2
5			M+1: 525, 3
10			M+1: 571, 2
15			M+1: 537, 2
20			M+1: 529, 1
25			M+1: 536, 2
30			M+1: 535, 4
35			M+1: 551, 3
40			M+1: 538, 2
45			
50			
55			
60			

ES 2 345 977 T3

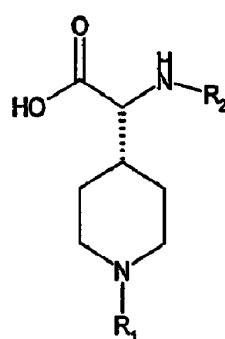
5 10 15 20 25 30	(am)  (an)  (ao)  (ap)  (aq) 	    	M+1: 509, 4 M+1, M+NH4 529, 1, 546, 1 M+1, M+NH4 523, 1, 540, 1 M+1: 543, 1 M+1: 565, 4
---------------------------------	---	---	---

35

Ejemplo 6

Los siguientes carbamatos se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos previamente, usando el cloroformato sustituido apropiado:

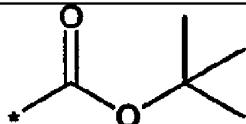
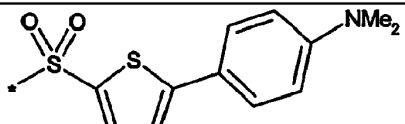
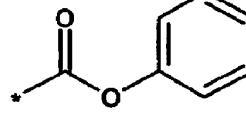
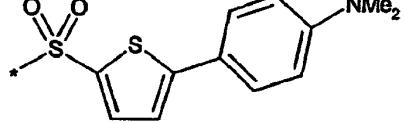
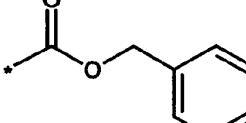
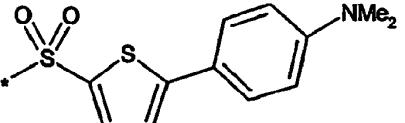
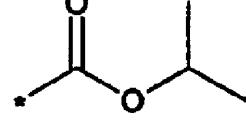
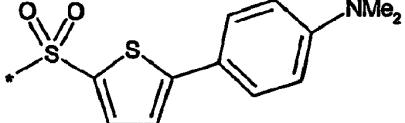
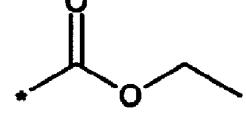
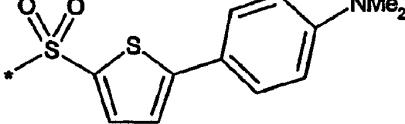
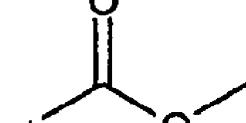
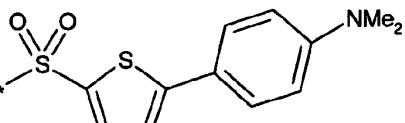
40



55

60

65

Ejemplo	R ₁	R ₂	MS Encontrado
(a)			(M-H) : 522, 6
(b)			
(c)			
(d)			
(e)			
(f)			

5

10

15

20

25

30

35

40

45

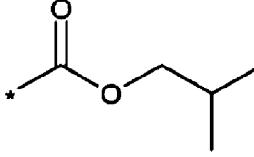
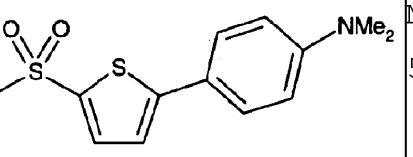
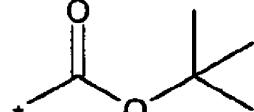
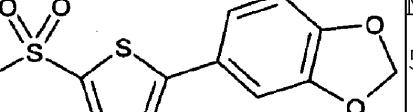
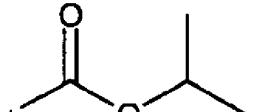
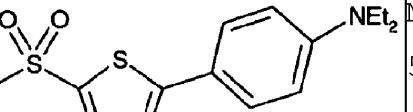
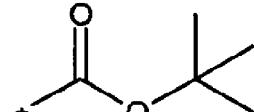
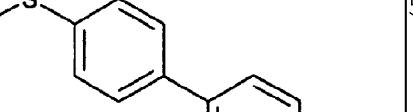
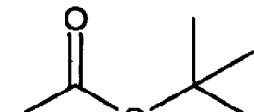
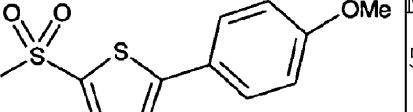
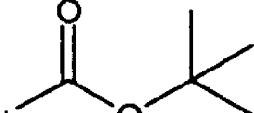
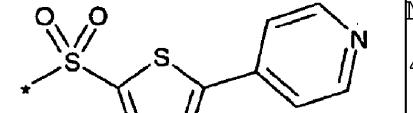
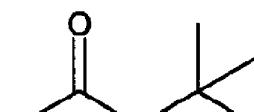
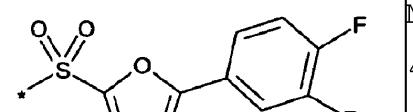
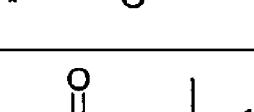
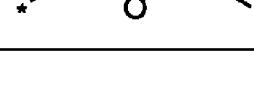
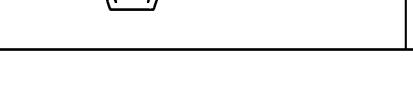
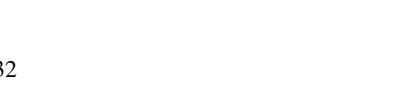
50

55

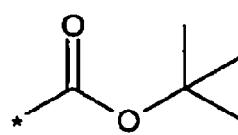
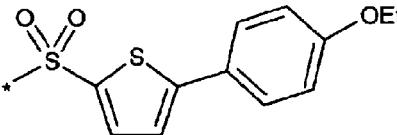
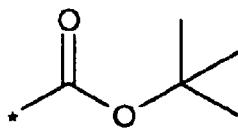
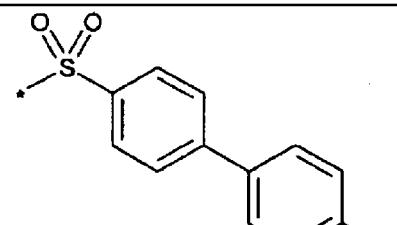
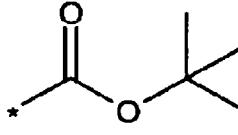
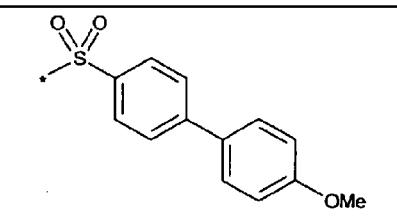
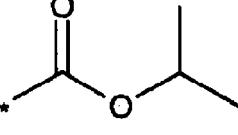
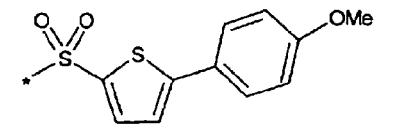
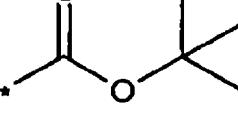
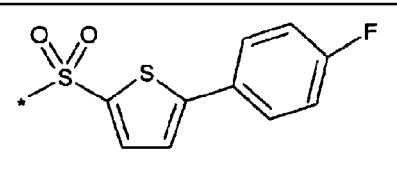
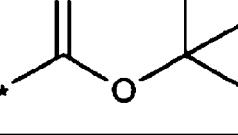
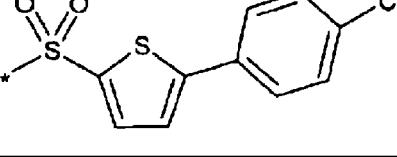
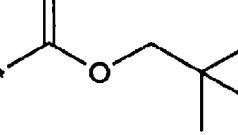
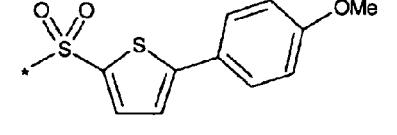
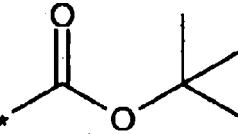
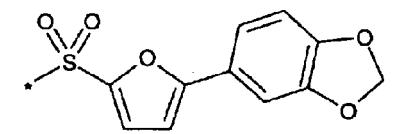
60

65

ES 2 345 977 T3

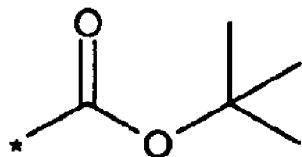
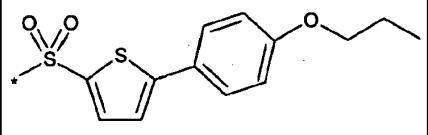
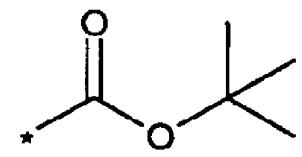
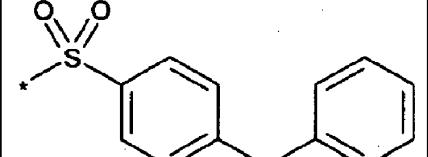
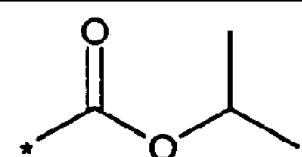
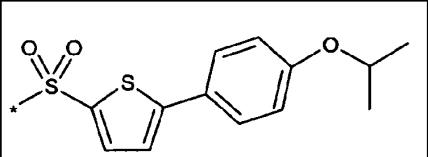
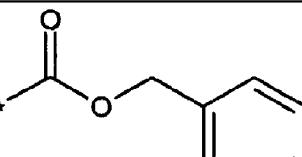
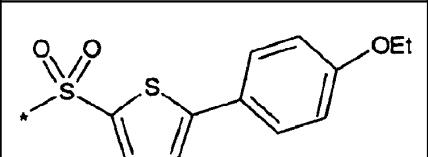
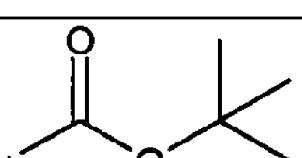
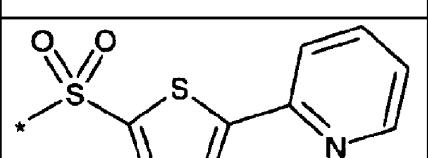
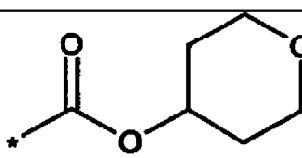
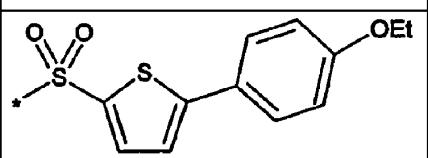
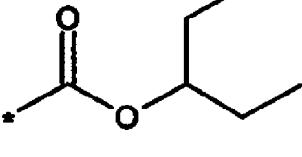
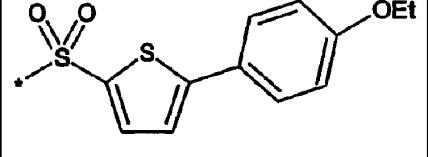
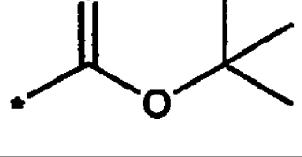
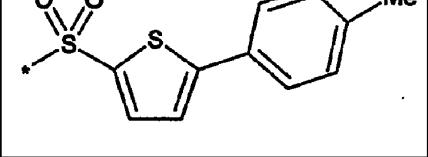
5	(g)			M+1: 524, 2
10	(h)			M-1: 523, 2
15	(i)			M+1: 552, 1
20	(j)			M+1: 518, 2
25	(k)			M+1: 511, 1
30	(l)			M+1: 482, 14
35	Ejemplo de referencia			
40	(m)			M-1: 499.2
45	(n)			M-1: 539, 2
50	(o)			M-1: 510, 3
55	Ejemplo de referencia			

ES 2 345 977 T3

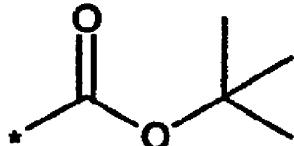
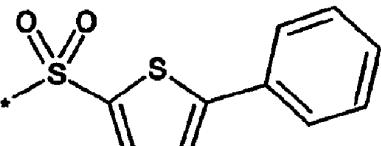
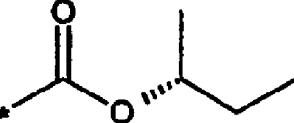
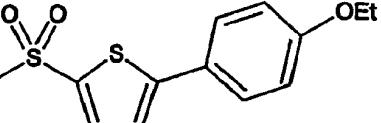
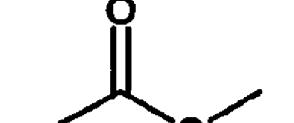
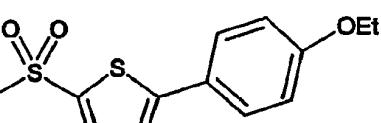
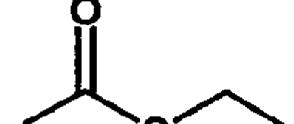
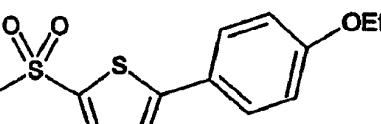
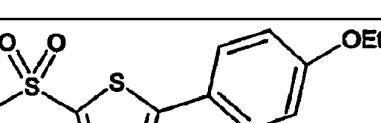
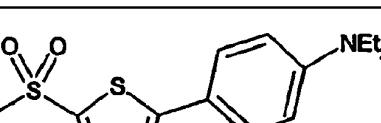
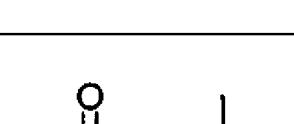
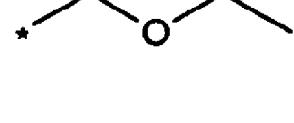
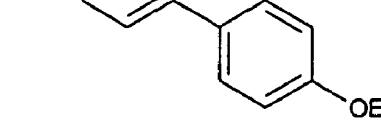
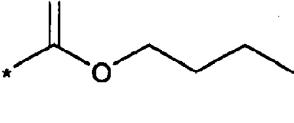
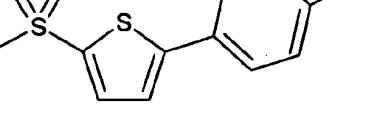
5	(p)			M+1: 525, 4
10	(q) Ejemplo de referencia			M+1: 489, 2
15	(r) Ejemplo de referencia			M+1: 505, 2
20	(s)			M+1, M+NH4: 497, 1, 514, 2
25	(t)			M+1: 499, 1
30	(u)			M+1: 515, 1
35	(v)			M+1, M+NH4: 525, 1, 542, 2
40	(w)			M-1: 507, 2

ES 2 345 977 T3

(x)			M+1: 550, 2
(y)			M+1: 559, 3
(z)			M-1: 525, 3
(aa)			M+1, M+NH4: 539, 4, 556, 4
(ab) Ejemplo de referencia			M+1: 521, 4
(ac) Ejemplo de referencia			M+1: 493, 4
(ad)			M-1: 537, 2
(ae)			M-1: 537, 3

	(af)			M-1: 537, 3
5	(ag)			M+1: 491, 1
10	(ah)			M-1: 523, 2
15	(ai)			M+NH4: 576, 1
20	(aj) Ejemplo de referencia			M+1: 482, 4
25	(ak)			M+NH4: 570, 1
30	(al)			M+NH4: 556, 3
35	(am)			M-1: 493, 1
40				
45				
50				
55				
60				

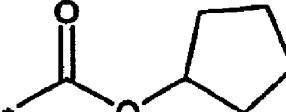
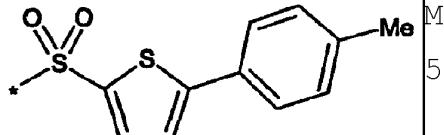
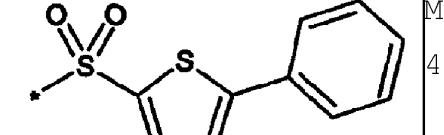
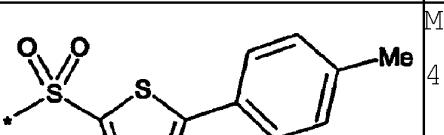
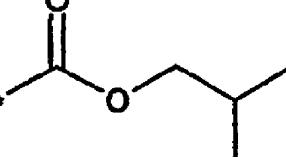
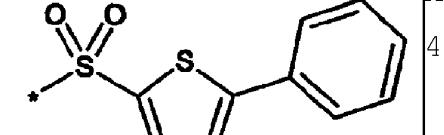
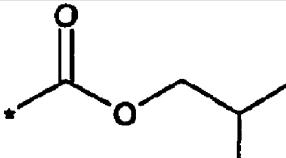
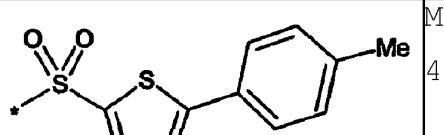
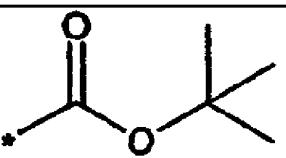
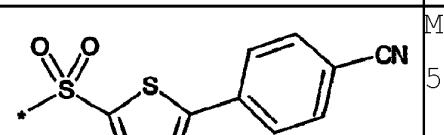
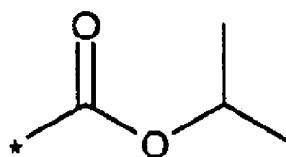
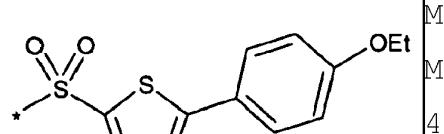
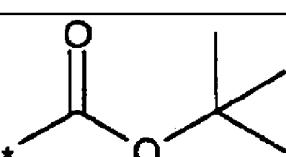
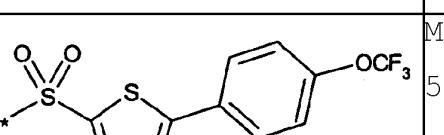
ES 2 345 977 T3

	(an)			M-1 : 479, 1
5	(ao)			M+NH4 : 542, 1
10	(ap)			M+1 : 483
15	(aq)			M+1 : 497
20	(ar)			M+1 : 511
25	(as)			M+1 : 546, 1
30	(at)			M+1 : 519, 1
35	Ejemplo de referencia			
40	(au)			M-1 : 523, 4
45				
50				
55				
60				

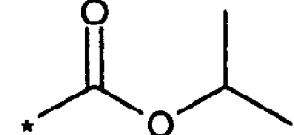
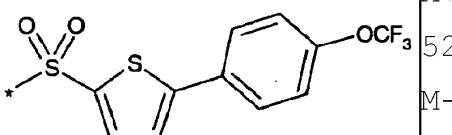
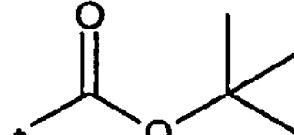
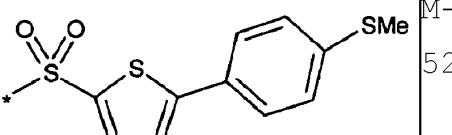
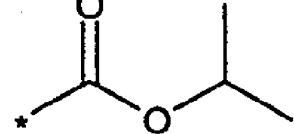
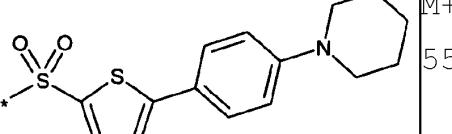
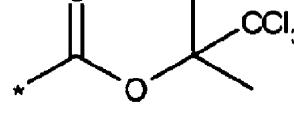
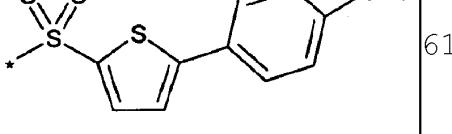
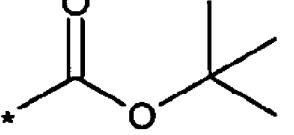
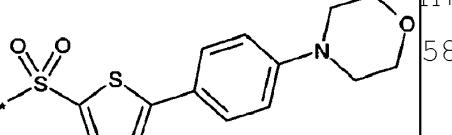
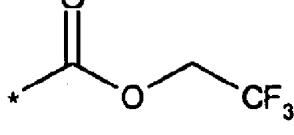
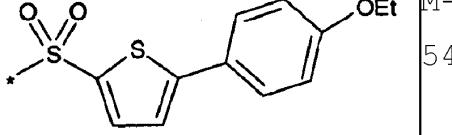
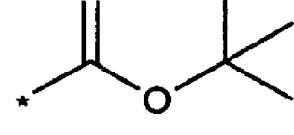
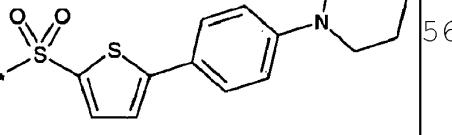
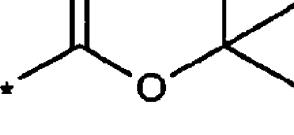
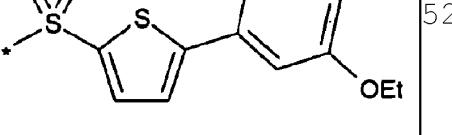
ES 2 345 977 T3

	(av)			M-1: 537, 4
5	(aw)			M-1: 537, 3
10	(ax)			M-1: 553, 3
15	(ay)			M-1: 533, 1
20	(az)			M-1: 539, 3
25	(ba)			M-1: 523, 1
30	(bb)			M+1: 551
35	(bc)			M-1: 559, 3
40	(bd)			M-1: 491, 3
45				
50				
55				
60				

ES 2 345 977 T3

	(be)			M-1 : 505, 2
5	(bf)			M-1 : 465, 4
10	(bg)			M-1 : 479, 1
15	(bh)			M-1 : 479, 1
20	(bi)			M-1 : 493, 2
25	(bj)			M-1 : 504, 2
30	(bk)			M+H, M+NH4 : 497, 1, 514, 2
35	(bl)			M+1 : 562, 9
40				
45				
50				
55				
60				

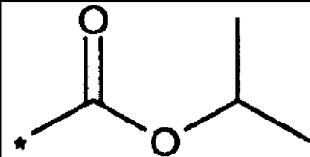
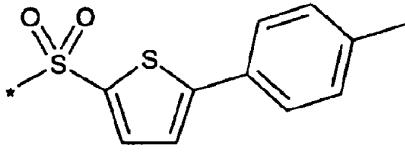
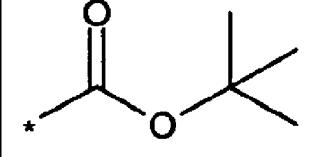
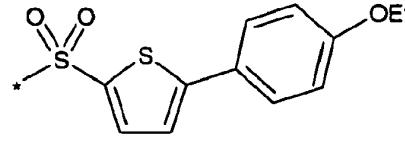
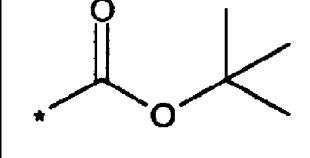
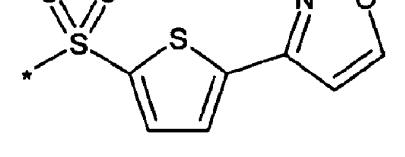
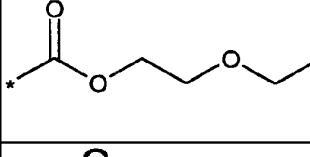
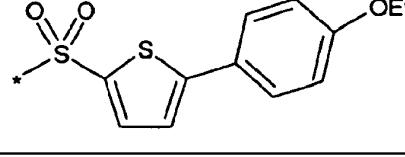
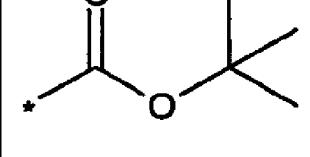
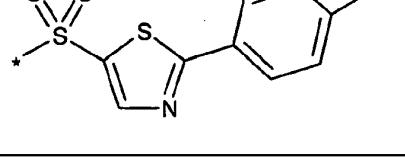
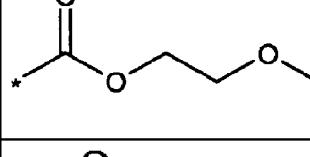
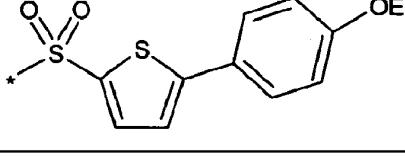
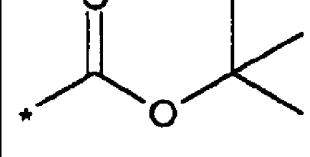
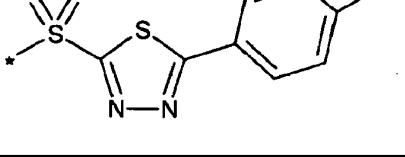
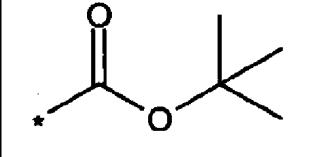
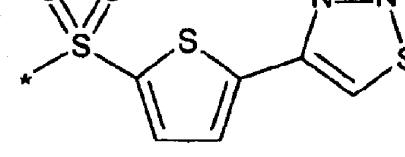
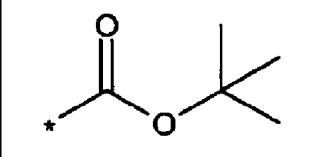
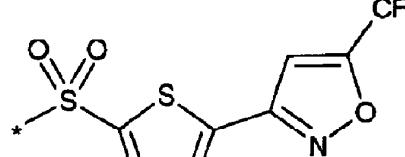
ES 2 345 977 T3

5 Ejemplo de referencia			M+1: 525, 3 M-1: 523, 3
10 (bn)			M-1: 525, 2
15 (bo)			M+1: 550, 2
20 (bp)			M-1: 613, 0
25 (bq)			M+18: 583, 3
30 (br)			M-1: 549, 0
35 (bs)			M+1: 564, 3
40 (bt)			M-1: 523, 2

60

65

ES 2 345 977 T3

(bu)			M-1: 579, 6
(bv)			M-1: 517, 2
(bw) Ejemplo de referencia			M+1: 472, 3
(bx)			M+1: 541, 4
(by)			M-1: 524, 7
(bz)			M+1: 527, 4
(ca)			M-1: 525, 6
(cb) Ejemplo de referencia			M+1: 487, 6
(cc) Ejemplo de referencia			M-1: 538, 5

5 10 15 20	(cd)			M-1: 505, 6
	(ce)			M-1: 475, 6

25

Ejemplo 7

30 Los siguientes derivados de N-sulfonilpiperidilo se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los ejemplos previos, usando el cloruro de sulfonilo apropiado.



Ejem- plo	R_1	R_2	MS Encon- trado
(a)			M+1: 578, 3

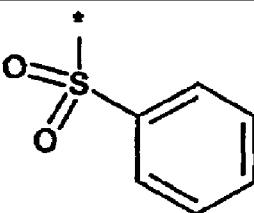
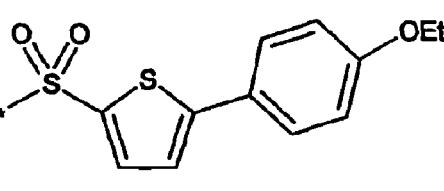
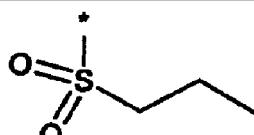
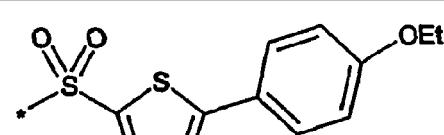
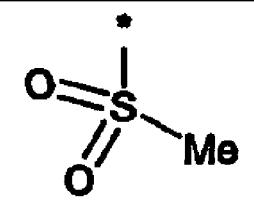
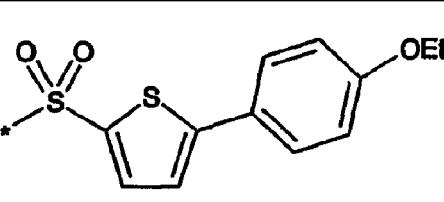
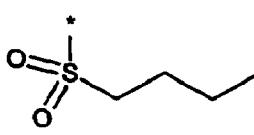
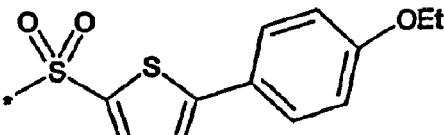
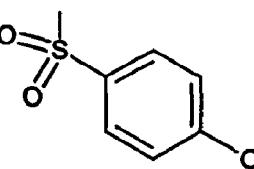
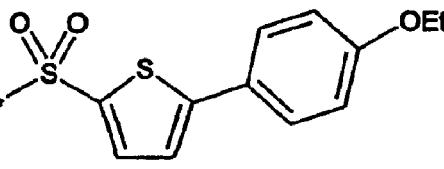
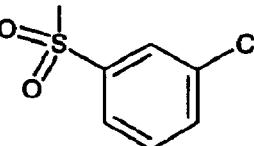
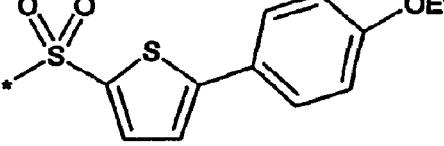
65

ES 2 345 977 T3

(b)			M+1: 564, 3
(c)			M+1: 570, 1
(d)			M+1: 570, 1
(e)			M+1: 582, 1
(f)			M+1: 582, 1
(g)			M+H: 582, 1
(h)			M+1: 596, 1

	(i)			M+1: 565, 3
5	(j)			M+1: 551, 3
10	(k)			M+1, M+NH4 530, 2, 547, 2
15	(l)			m+1: 564, 1
20	(m)			M-1: 529, 1
25	(n)			M-1: 577, 1
30	(o)			M-1: 543, 3
35				
40				
45				
50				
55				
60				

ES 2 345 977 T3

(p)			M-1: 563, 1
(q)			M-1: 529
(r)			M-1: 501
(s)			M-1: 543
(t)			M-1: 597, 1
(u)			M-1: 597, 4

50

55

60

65

ES 2 345 977 T3

Ejemplo 8

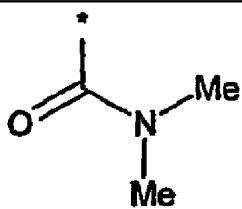
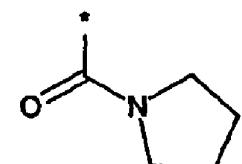
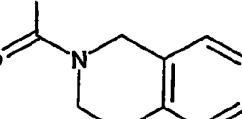
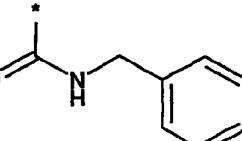
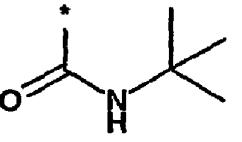
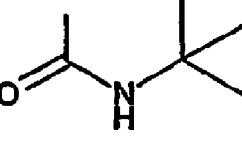
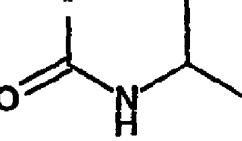
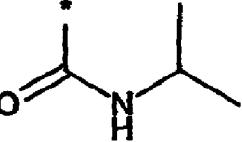
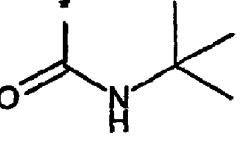
Las siguientes ureas se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 4, usando el isocianato o el cloruro de carbamoilo apropiado.

5

10				
15				
20	Ejem- plo	R₁	R₂	
25	(a)			M+1: 611, 4
30	(b)			M+1: 607, 3
35	(c)			M+1: 611, 3
40	(d)			M+1: 579, 4
45	(e)			M+1: 587, 4
50	(f)			M+1: 611, 3
55				
60				
65				

ES 2 345 977 T3

5	(g)		M+1: 586, 4
10	(h)		M+1: 557, 4
15	(i)		M+1: 645, 3
20	(j)		M+1: 509, 2
25	(k)		M+1: 549, 2
30	(l)		M+1: 573, 2
35	(m)		M+1: 573, 2
40	(n)		M+1: 589, 1
45	(o)		M+1: 557, 2
50			
55			
60			

5	(p)		M+1: 495, 2
10	(q)		M+1: 521, 2
15	(r)		M+1: 583, 1
20	(s)		M+1: 557, 2
25	(t)		M+1: 523, 2
30	(u)		M+1: 510, 2
35	(v)		M+1: 496, 4
40	(w)		M+1: 509, 19
45	(x)		M+1: 523, 1
50			
55			
60			
65			

(y)			M+1: 482, 2
(z)			M+1: 510, 2
(aa)			M+1: 495, 2
(ab)			M+1: 537, 2
(ac)			M+1: 510, 3
(ad)			M+1: 550, 4
(ae)			M+1: 538, 4

55

Ejemplo 9

Se añadió ácido (*αR*)-N-BOC-*α*-[[[5-(4-ethoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético (150 mg, 0,29 mmoles) a una suspensión de carbonato de cesio (48 mg, 0,15 mmoles) en DMF seca (10 ml), a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (49 mg, 0,29 mmoles) a la mezcla, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl (sat. ac.), con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *a vacío* para dar éster bencílico del ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-ethoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-amino]-4-piperidinacético.

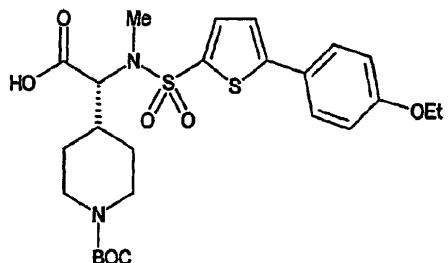
65

A una suspensión de K₂CO₃ en DMF seca (15 ml) a temperatura ambiente se añadió éster bencílico del ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-ethoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-amino]-4-piperidinacético (0,58 mmoles) y yoduro de metilo (0,61 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la mezcla

ES 2 345 977 T3

se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con LiCl 1 N (ac.) y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron *a vacío* para producir éster bencílico del ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético como un aceite amarillo.

Una mezcla de éster bencílico del ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético (330 mg) y Pd al 10%/C (160 mg) en EtOH (20 ml) se colocó a una presión de 50 psi de H₂ (g) en un aparato Parr durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de celita, y el filtrado se concentró *a vacío*. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una elución en gradiente de 2-5% de MeOH/CH₂Cl₂. La evaporación de los disolventes produjo ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético como una espuma blanca, MS (M-1: 517,3), que tiene la siguiente estructura:



De manera similar, se prepararon:

- (a) ácido (*αR*)-1-[(1-metiletoxi)carbonil]-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético; MS (M+1): 525,3, (M-1): 523,3.
- (b) ácido (*αR*)-1-[(1-metiletoxi)carbonil]-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-(propil)-amino]-4-piperidinacético; MS (M+1): 553,1, (M-1): 551,0.
- (c) ácido (*αR*)-1-[(ciclopentiloxi)carbonil]-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético; MS (M+1): 551,3, (M-1): 549,3.
- (d) ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[4-(4-metoxifenil)-fenil]sulfonil]-N-metil-amino]-4-piperidinacético; MS (M+1): 519,4; (M-1): 517,4.

Ejemplo 10 de Referencia

Una mezcla de 0,26 g (0,5 mmoles) de ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-etoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético en 1 ml de HBr al 48% en una atmósfera de nitrógeno se calentó hasta 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó *a vacío* para dar ácido (*αR*)-*α*-[[[5-(4-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético como un sólido.

Ejemplo 11

A una disolución de 0,25 g (0,52 mmoles) de ácido (*αR*)-*α*-[[[5-(4-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético en 15 ml de THF enfriado hasta 0°C se añadieron 0,78 ml (3,14 mmoles) de *N,O*-bis-trimetilsililacetamida. A esto le siguió la adición de 1,05 ml (1,05 mmoles) de una disolución toluénica 1 M de cloroformiato de isopropilo. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se trató con 5 ml de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y después se extrajo 2 veces con 20 ml de éter dietílico. La capa acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl 1 N, y se extrajo 3 veces con 30 ml de acetato de etilo.

Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se filtraron. El disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (LiChroprep®DIOL, 3% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar ácido (*αR*)-1-[(1-metiletoxi)carbonil]-*α*-[[[5-(4-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético, p.f. 113-115°C.

Ejemplo 12 de Referencia

Una disolución de ácido (*αR*)-1-BOC-*α*-[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético (1 mmoles), HOAT (1 mmol), EDCI (1,3 mmoles), O-(2-tetrahidropiranil)-hidroxilamina (5 mmoles) y N-metilmorfolina en exceso (2 ml), en CH₂Cl₂ (15 ml), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó adicionalmente con CH₂Cl₂, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de magnesio. La filtración y la eliminación del disolvente *a vacío* da material para uso en la siguiente etapa. El material se combinó con ácido acético (10 ml), agua (3 ml) y THF (4 ml), y se calentó durante 7 horas a 75°C. La mezcla se concentró *a vacío*, se añadieron agua y acetato de etilo, y las capas se separaron. Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo bruto se purificó vía cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano, 2:1, después acetato de etilo sobre sílice). Las fracciones del producto se combinaron y el disolvente se eliminó *a vacío*. La espuma blanca resultante se recristalizó en CH₂Cl₂-hexano para dar cristales blancos de (α R)-1-BOC- α -[[[5-(4-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida.

10

De manera similar se prepararon:

- (a) (α R)-1-BOC- α -[[[4-(4-metoxifenil)-fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida (Ejemplo de Referencia).
- (b) (α R)-1-BOC- α -[[[5-(4-metoxifenil))-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida (Ejemplo de Referencia).
- (c) (α R)-1-[(ciclopentiloxi)carbonil]- α -[[[5-(4-etoxyfenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida (Ejemplo de Referencia).

Ejemplo 13 de Referencia

(a) A una disolución de ácido (α R)-1-[(2-feniletoxi)-carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético (91 mg, 0,16 mmoles) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió O-tritilhidroxilamina (135 mg, 0,49 mmoles), N-metilmorfolina (0,053 ml, 0,49 mmoles), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40 mg, 0,16 mmoles) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno, las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N, con bicarbonato de sodio acuoso saturado, con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% hasta 40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (α R)-1-[(2-feniletoxi)carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)-fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-tritiloxi)-acetamida.

A una disolución de (α R)-1-[(2-feniletoxi)-carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-tritiloxi)-acetamida (86 mg, 0,105 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) enfriado hasta 0°C se añadió trietilsilano (0,033 ml, 0,21 mmoles) seguido de adición lenta de ácido trifluoroacético (0,032 ml, 0,423 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, el disolvente se eliminó *a vacío*, a temperatura ambiente. El sólido resultante se secó a alto vacío y se disolvió en la mínima cantidad de cloruro de metileno (aprox. 2,5 ml). Se añadió lentamente una mezcla de éter dietílico (aprox. 5 ml) y pentano (aprox. 2,5 ml), y el precipitado blanco resultante se trituró, se filtró y se lavó con pentano (Nota: este proceso de precipitación se repitió una segunda vez si no se obtuvo una pureza elevada tras el primer intento), para proporcionar (α R)-1-[(2-feniletoxi)carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida; p.f. 200°C; [M+1] = 572.

El ácido se puede preparar de manera similar a los procedimientos descritos aquí anteriormente; y también de manera similar al Ejemplo 1 de la patente U.S. nº 5.817.822, a saber, según lo siguiente, usando cloruro de 4-(4-clorofenil)bencenosulfonilo en vez de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo:

Se condensó (R)-(1-BOC-4-piperidinil)-glicina (véase la patente U.S. nº 5.817.822) con cloruro de 4-(4-clorofenil)bencenosulfonilo para dar ácido (α R)-1-BOC- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético, que se convirtió a su vez en (α R)-1-BOC- α -[[[4-(4-clorofenil)-fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-acetato de bencilo. La reacción con carbonato de (2-piridil)(feniletilo) (preparado *in situ* según Ghosh, Tetrahedron Letters, Vol. 32, p. 4251-4254 (1991)) produjo (α R)-1-[(2-feniletoxi)-carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)-fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-acetato de bencilo, que se hidrogenó a su vez para producir ácido (α R)-1-[(2-feniletoxi)-carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidinacético.

(b) De manera similar, se preparó (α R)-1-[[2-(1-naftil)etoxi]-carbonil]- α -[[[4-(4-clorofenil)fenil]sulfonil]amino]-4-piperidin-(N-hidroxi)-acetamida; p.f. 180-182°C; [M+NH₄] = 639.

60

65

REIVINDICACIONES

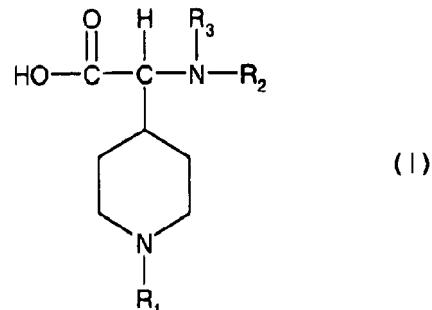
1. Un compuesto de la fórmula

5

10

15

20



30

R_1 representa acilo derivado de un ácido carboxílico, un ácido carbónico, un ácido carbámico o un ácido sulfónico;

25

R_2 representa biarilsulfonilo, en el que biarilo representa tienilo o furanilo sustituido con fenilo que está opcionalmente sustituido con radicales seleccionado de alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_7 -tio, sulfinito o sulfonilo), alcoxi C_1-C_4 -alcoxi C_1-C_4 , hidroxi, halógeno, ciano, trifluorometilo, amino, mono- o di-alquil C_1-C_7 -amino, heterociclico que es piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, N-(alquil C_1-C_7 o aril-alquil C_1-C_7)-piperazinilo, en el que arilo es fenilo; perhidrofuranilo, perhidropiranilo o tetrahidroisoquinolilo, y de alquilen C_1-C_7 -dioxo;

35

R_3 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

un derivado de éster profarmacéutico farmacéuticamente aceptable; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2. Un compuesto de fórmula III

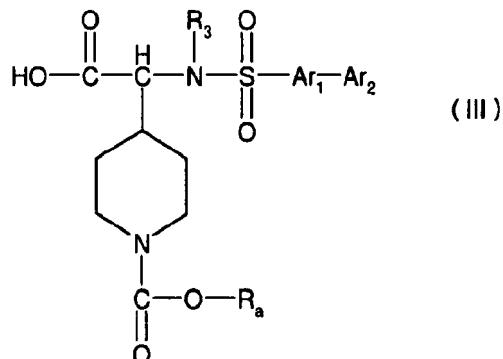
40

45

50

55

en la que



R_3 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;

60

Ar_1 representa tiazolileno, tiadiazolileno o piridazinileno;

Ar_2 representa arilo carbocíclico monocíclico, o piridilo opcionalmente sustituido; o Ar_2 representa isoxazolilo opcionalmente sustituido o tiadiazolilo opcionalmente sustituido;

65

seleccionándose dichos sustituyentes opcionales del grupo que consiste alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_4 , ciano, hidroxi, acilo, trifluoro-alcoxi C_1-C_4 , trifluorometilo o halógeno;

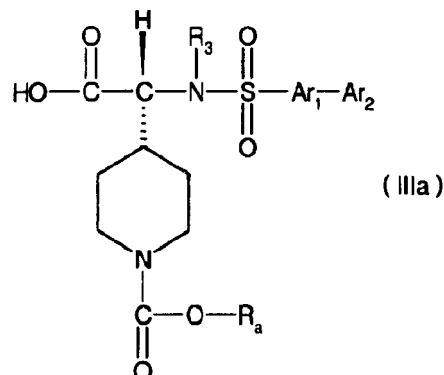
en el que el sustituyente o sustituyentes opcionales en el alquilo C₁-C₇ se selecciona de halo, trihalometilo, hidroxi, alcoxi, alcoxialcoxi, ariloxi, cicloalquilo, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, amino sustituido, alcanoilamino, tiol, alquil-tio, ariltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, alcoxicarbonilo, aralcoxi o heterociclico; en los que arilo, cuando se menciona, es fenilo, y heterociclico es piperidinilo, pirrolidinilo, 5 morfolinilo, piperazinilo, N-(alquil C₁-C₇ o aril-alquil C₁-C₇)-piperazinilo, en el que arilo es fenilo; perhidrofuranilo, perhidropiranilo o tetrahidroisoquinolilo;

y R_a representa alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo; sus derivados de éster profarmacéuticos farmacéuticamente aceptables; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 2, de la fórmula IIIa

15



20

25

en la que R₃, R_a, Ar₁ y Ar₂ tienen el significado como se define en dicha reivindicación; un derivado de éster profarmacéutico farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en la inhibición de MMP-13 en un mamífero.

40 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso para tratar afecciones inflamatorias en un mamífero.

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para inhibir MMP-13 en un mamífero.

45 8. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones inflamatorias en un mamífero.

50

55

60

65