



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 612**

51 Int. Cl.:
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03814463 .0**
96 Fecha de presentación : **19.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1585728**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Derivados de iminoácidos en calidad de inhibidores de metaloproteinasas matriciales.**

30 Prioridad: **03.01.2003 DE 103 00 015**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.06.2010

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Schudok, Manfred;**
Ruf, Sven;
Matter, Hans;
Wehner, Volkmar;
Kirsch, Reinhard y
Lennig, Petra

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 341 612 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de iminoácidos en calidad de inhibidores de metaloproteinasas matriciales.

5 La invención se refiere a nuevos derivados del ácido octahidroindolocarboxílico y del ácido octahidrociclopenta[b] pirrolo-2-carboxílico, a procedimientos para prepararlos y a su uso como medicamentos.

10 En enfermedades tales como la osteoartritis y el reumatismo, la articulación se destruye, siendo debida esta destrucción, en particular, a la degradación proteolítica del colágeno por las colagenasas. Las colagenasas pertenecen a la superfamilia de las metaloproteinasas (MPs) o de las metaloproteinasas matriciales (MMPs). Las MMPs forman un grupo de enzimas Zn-dependientes que están implicadas en la degradación biológica de la matriz extracelular (D. Yip *et al.* en *Investigational New Drugs* 17 (1999), 387-399 y Michaelides *et al.* en *Current Pharmaceutical Design* 5 (1999) 787-819). Estas MMPs son capaces, en particular, de degradar colágeno fibrilar y no fibrilar y proteoglicanos, ambos de los cuales son constituyentes importantes de la matriz. Las MMPs están implicadas en procedimientos de curación de heridas, invasión de tumores, migración de metástasis así como en angiogénesis, esclerosis múltiple y fallo cardíaco (Michaelides, página 788; véase arriba). En particular, desempeñan un papel importante en la degradación de la matriz de la articulación en la artrosis y artritis, ya sean éstas osteoartrosis, osteoartritis o artritis reumatoide.

20 La actividad de las MMPs es además esencial para muchos de los procesos que desempeñan un papel en la formación de placas ateroscleróticas, tal como la infiltración de células inflamatorias, la migración de células de músculo liso, y la proliferación y angiogénesis (S.J. George, *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2000), 9 (5), 993-1007). Además, la degradación de la matriz por las MMPs puede causar desde inestabilidades en las placas hasta roturas, siendo esto capaz de conducir a los síntomas clínicos de la aterosclerosis, angina de pecho inestable, infarto de miocardio o apoplejía (E.J.M. Creemers *et al.*, *Circulation Res.* 89, 201-210 (2001)). En resumen, la familia MMP completa es capaz de romper todos los componentes de la matriz extracelular de los vasos sanguíneos; por esta razón, su actividad está, en un alto grado, sometida a mecanismos regulatorios en los vasos sanguíneos normales. El incremento en la actividad de las MMP durante la formación de placas y la inestabilidad de las placas es causado por un incremento en la transcripción de genes estimulada por citoquinas y estimulada por factores de crecimiento, un incremento en la activación de zimógenos y un desequilibrio en la relación MMP/TIMP (inhibidores tisulares de las metaloproteasas). Parece, por tanto, plausible que la inhibición de las MMP o el restablecimiento del equilibrio MMP/TIMP sería de ayuda en el tratamiento de las enfermedades ateroscleróticas. Además, cada vez está más claro que, aparte de la aterosclerosis, un incremento en la actividad de las MMP es también al menos una causa contributiva de otras enfermedades cardiovasculares, tales como restenosis, cardiomiopatía dilatada y el ya mencionado infarto de miocardio. Se pudo demostrar que mediante la administración de inhibidores sintéticos a modelos animales experimentales puede lograr notables mejorías en estas enfermedades en cuanto a, por ejemplo, la formación de lesiones ateroscleróticas, la formación de la neointima, la remodelación del ventrículo izquierdo, la disfunción del bombeo de salida o la curación del infarto. En diversos estudios preclínicos que usan inhibidores de las MMP, un análisis tisular detallado indicó una reducción en el daño del colágeno, una mejora en la remodelación de la matriz extracelular y una mejora en la estructura y función del músculo cardíaco y los vasos sanguíneos. De estos procesos, los procesos de remodelación de la matriz y las fibrosas reguladas por MMP se contemplan, en particular, como componentes importantes en el progreso de enfermedades cardíacas (infarto) (*Drugs* 61, 1239-1252 (2001)).

45 Las MMPs escinden proteínas matriciales, tales como colágeno, laminina, proteoglicanos, elastina o gelatina, y también procesan (es decir, activan o desactivan), por medio de una escisión, un gran número de otras proteínas y enzimas bajo condiciones fisiológicas, lo que significa que desempeñan un papel importante en todo el organismo, siendo este papel de particular importancia en el tejido conjuntivo y en los huesos.

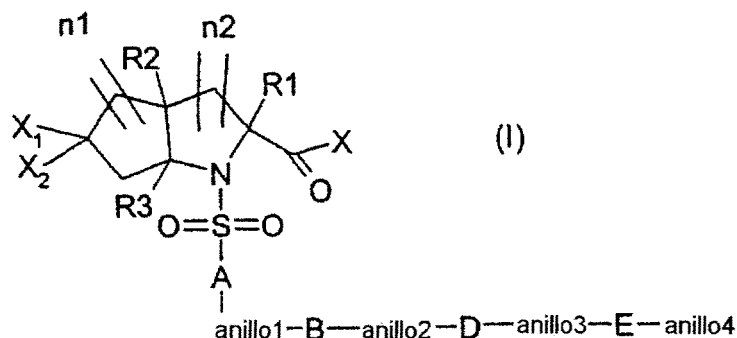
50 Se conoce un gran número de diferentes inhibidores de las MMPs (patente europea EP 0 606 046; solicitud de patente internacional WO 94/28889; solicitud de patente internacional WO 96/27583; o también compendios tales como *Current Medicinal Chemistry* 8, 425-74 (2001)). Después de los primeros estudios clínicos en seres humanos, se ha encontrado ahora que las MMPs dan lugar a efectos secundarios. Los efectos secundarios que se mencionan principalmente son dolores musculoesqueléticos o antralgias. La técnica anterior expresa de modo inequívoco que se espera que inhibidores más selectivos serán capaces de reducir estos efectos secundarios mencionados (Yip, página 387, véase arriba). Se debe poner particular énfasis en este caso en la especificidad con respecto a la MMP-1, ya que estos indeseables efectos secundarios obviamente se producen, en mayor grado, con la inhibición de la MMP-1.

60 Los inhibidores conocidos de la MMP, por consiguiente, adolecen frecuentemente de la desventaja de carecer de especificidad. La mayoría de los inhibidores de las MMPs inhiben muchas MMPs de manera simultánea, porque la estructura de los dominios catalíticos en las MMPs es similar. Como consecuencia, los inhibidores tienen la indeseable propiedad de actuar sobre las enzimas, incluyendo las que tienen una función vital (Massova I., *et al.*, *The FASEB Journal* (1998) 12, 1075-1095).

65 En el esfuerzo por encontrar compuestos eficaces para tratar las enfermedades del tejido conjuntivo, se ha encontrado ahora que los derivados usados de acuerdo con la invención son inhibidores poderosos de las metaloproteinasas matriciales MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 y MMP-13, mientras que tienen sólo un débil efecto inhibitorio sobre la MMP-1.

ES 2 341 612 T3

La invención, por consiguiente, se refiere a un compuesto de fórmula I



20 y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, donde

A representa alquileo (C₀-C₄),

25 B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

1. alquileo (C₀-C₄),
2. alquilenilo (C₂-C₄),
3. -S(O)_o-, donde o significa el número entero cero, 1 ó 2,
4. -NH-,
- 35 5. -NH-C(O)-,
6. -C(O)-NH-,
- 40 7. -NH-SO₂-,
8. -NH-C(O)-NH-,
9. -NH-C(S)-,
- 45 10. -NH-C(O)-O-,
11. -O-,
- 50 12. -O-C(O)-NH-,
13. -C(O)-,
14. -O-(CH₂)_n-O-, en el que n significa el número entero 2 ó 3, ó
- 55 15. -O-(CH₂)_m-NH-, en el que m significa el número entero 2 ó 3,

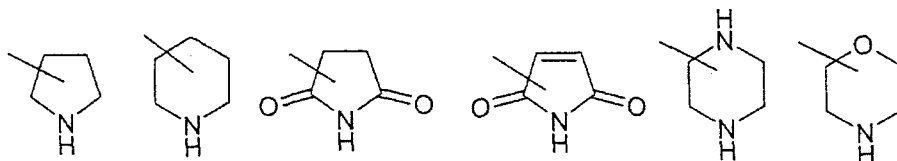
el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

- 60 1. enlace covalente,
2. arilo (C₆-C₁₄), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- 65 3. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

ES 2 341 612 T3

el anillo 4 representa

1. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
2. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
3. heteroarilo, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
4. uno de los radicales siguientes



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

G representa

1. átomo de hidrógeno,
2. halógeno,
3. R_4 , y R_4 significa
 - a) átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo,
 - c) arilo (C_6-C_{14}),
 - d) heteroarilo,
 - e) $-C(O)-O-R_5$, en el que R_5 significa
 - e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}), o heteroarilo, o
 - e)2) arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo,
 - f) $-C(S)-O-R_5$, en el que R_5 se define como anteriormente,
 - g) $-C(O)-NH-R_6$, en el que R_6 significa
 - g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo, o
 - g)2) arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo, o
 - h) $-C(S)-NH-R_6$, en el que R_6 se define como anteriormente,
4. $-O-R_4$, en el que R_4 se define como anteriormente,
5. $-C(O)-R_5$, en el que R_5 se define como anteriormente,
6. $-S(O)_p-R_4$, en el que R_4 se define como anteriormente y p significa el número entero cero, 1 ó 2,
7. $-NO_2$,

ES 2 341 612 T3

8. -CN ó

9. -N(R3)-R4, en el que R3 representa

5 9.1) átomo de hidrógeno, o

9.2) alquilo (C₁-C₆) y R4 se define como anteriormente,

X representa -OH o -NH-OH,

10

X₁ y X₂ son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o -(C₁-C₆)-alquilo, o

juntos forman el radical =O,

15

n1 y n2 son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, cero, 1 ó 2,

R1 representa

20

1. átomo de hidrógeno, o

2. alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o heteroarilo,

25

R2 y R3 son idénticos o diferentes y son, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

estando excluido el compuesto ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-octahidro-indol-2-carboxílico (Tetrahedron vol. 47, N^os 18-19, página 3077).

30

Otro objeto de la invención es el compuesto de fórmula I, donde

A representa alquileo (C₀-C₄),

35

B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

1. alquileo (C₀-C₄),

40

2. alquilenilo (C₂-C₄),

3. -S(O)_o-, donde o significa el número entero cero, 1 ó 2,

4. -NH-,

45

5. -NH-C(O)-,

6. -C(O)-NH-,

50

7. -NH-SO₂-,

8. -NH-C(O)-NH-,

9. -NH-C(S)-,

55

10. -NH-C(O)-O-,

11. -O-,

60

12. -O-C(O)-NH-,

13. -C(O)-,

14. -O-(CH₂)_n-O-, en el que n significa el número entero 2 ó 3, o

65

15. -O-(CH₂)_m-NH-, en el que m significa el número entero 2 ó 3,

ES 2 341 612 T3

el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

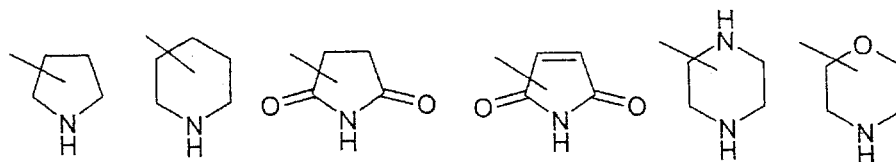
1. enlace covalente,
- 5 2. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo significa un radical de la serie fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- 10 3. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico significa un radical de la serie dihidrofurano, dioxolilo, dioxanilo, furano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, morfolinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropiridinilo, tiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo o tiopiranilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente
- 15 unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

el anillo 4 representa

- 20 1. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo significa un radical de la serie fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- 25 2. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que al anillo heteroarílico significa un radical de la serie dihidrofurano, dioxolilo, dioxanilo, furano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, morfolinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurano, tetrahidropiridinilo, tiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo o tiopiranilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente
- 30 3. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie acridinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromano, cromoeno, cinolino, deca-hidroquinolino, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihydrofurano [2,3-b]tetra-hidrofurano, fuanilo, furano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromano, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolino (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolino, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolino, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofurano, tetrahydroisoquinolino, tetrahydroquinolino, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
- 35
- 40
- 45

están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o

- 50 4. representa uno de los radicales siguientes



65 y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

ES 2 341 612 T3

G representa

1. átomo de hidrógeno,
- 5 2. halógeno,
3. R4, y R4 representa
 - 10 a) átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por halógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - 15 c) fenilo o naftilo,
 - d) heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - 20 e) -C(O)-O-R5, en el que R5 significa
 - e)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo es como se define anteriormente,
 - 25 e)2) fenilo o naftilo, o
 - e)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido,
 - 30 f) -C(S)-O-R5, en el que R5 se define como anteriormente,
 - g) -C(O)-NH-R6, en el que R6 significa
 - 35 g)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - g)2) fenilo o naftilo, o
 - 40 g)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido, o
 - h) -C(S)-NH-R6, en el que R6 se define como anteriormente,
4. -O-R4, en el que R4 se define como anteriormente,
- 45 5. -C(O)-R5, en el que R5 se define como anteriormente,
6. -S(O)_p-R4, en el que R4 se define como anteriormente y p es el número entero cero, 1 ó 2,
7. -NO₂,
- 50 8. -CN, o
9. -N(R3)-R4, en el que R3 significa
 - 55 9.1) átomo de hidrógeno, o
 - 9.2) alquilo (C₁-C₆) y R4 se define como anteriormente,

X representa -OH o -NH-OH,

60 X₁ y X₂ son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

o juntos forman el radical =O,

65 n1 y n2 son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, cero, 1 ó 2,

ES 2 341 612 T3

R1 representa

1. átomo de hidrógeno, o
2. alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,

R2 y R3 son idénticos o diferentes y representan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

estando excluido el compuesto ácido 1-(tolueno-4-sulfonyl)-octahidro-indol-2- carboxílico (Tetrahedron vol. 47, N^os 18-19, página 3077).

Otro objeto de la invención es el compuesto de fórmula I donde

A representa alquileno (C₀-C₄),

B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

1. alquileno (C₀-C₂),
2. alquenileno C₂,
3. -S(O)_o-, donde o significa el número entero 2,
4. -NH-,
5. -NH-C(O)-,
6. -C(O)-NH-,
7. -NH-C(O)-NH-,
8. -O-, o
9. -C(O)-,

el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

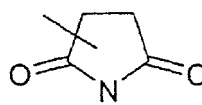
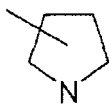
1. enlace covalente,
2. significan fenilo o naftilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
3. representan anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico es un radical de la serie dihidrofurano, furano, morfolino, piperazino, piperidino, piridino, pirimidino, pirrolo, tiazolo o tiofeno, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

el anillo 4 representa

1. fenilo o naftilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente el uno del otro, una vez, dos veces o tres veces, por G,
2. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico es un radical de la serie dihidrofurano, furano, morfolino, piperazino, piperidino, piridino, pirimidino, pirrolo, tiazolo o tiofeno, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
3. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie benzofurano, benzotiofeno, dihidrofurano, furano, morfolino, piperazino, piperidino, piridino, piridotiofeno, pirimidino, pirrolo, tiazolo o tiofeno, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o

ES 2 341 612 T3

4. representa uno de los radicales siguientes



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente el uno del otro, una vez, dos veces o tres veces, por G,

G representa

1. átomo de hidrógeno,
2. Br, Cl, I o F,
3. R4, y R4 representa
 - a) átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por Br, Cl, F, cicloalquilo C₃, fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - c) fenilo o naftilo,
 - d) heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - e) -C(O)-O-R5, en el que R5 significa
 - e)1) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo C₃, fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo es como se define anteriormente,
 - e)2) fenilo o naftilo, o
 - e)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido, o
 - f) -C(O)-NH-R6, en el que R6 representa
 - f)1) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo C₃, fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - f)2) fenilo o naftilo, o
 - f)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido,
4. -O-R4, en el que R4 se define como anteriormente,
5. -C(O)-R5, en el que R5 se define como anteriormente,
6. -S(O)_p-R4, en el que R4 se define como anteriormente y p significa el número entero 2,
7. -NO₂,
8. -CN, o
9. -N(R3)-R4, en el que R3 representa
 - 9.1) átomo de hidrógeno, o
 - 9.2) alquilo (C₁-C₆) y R4 se define como anteriormente,

X representa -OH o -NH-OH,

ES 2 341 612 T3

X_1 y X_2 son idénticos y significan átomo de hidrógeno,

n_1 y n_2 son idénticos y significan 1 o no son idénticos y n_1 es 2 y n_2 es 1,

5 R1 representa átomo de hidrógeno, y

R2 y R3 son idénticos y representan átomo de hidrógeno.

10 Se entiende por el término “alquilo (C_1 - C_6)” radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o neohexilo. Se entiende por el término “alquileo (C_0 - C_4)” radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, iso-propileno, iso-butileno, butileno o butileno terciario. “Alquileo C_0 ” es un enlace covalente.

15 Se entiende por el término “ $-(CH_2)_n-$, en el que n significa el número entero cero, 1 ó 2”, para n igual a cero, un enlace covalente, para n igual a 1, el radical metileno y para n igual a 2, el radical etileno.

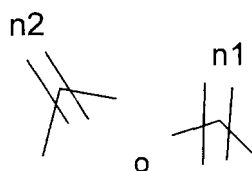
20 Se entiende por el término “alquenileno (C_2 - C_4)” radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 2 a 4 átomos de carbono y, dependiendo de la longitud de la cadena, posee uno o dos dobles enlaces, por ejemplo etenileno, propenileno, isopropenileno, isobutenileno o butenileno; en el caso de que exista la posibilidad, en principio, los sustituyentes en el doble enlace pueden estar dispuestos en la configuración E o en la configuración Z.

25 Se entiende por el término “alquinileno (C_2 - C_6)” radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 2 a 6 átomos de carbono y, dependiendo de la longitud de la cadena, posee uno o dos dobles enlaces, por ejemplo etinileno, propenileno, isopropinileno, isobutilinileno, butinileno, pentinileno o isómeros de hexinileno o hexinileno o isómeros de hexinileno.

30 Se entiende por el término “cicloalquilo (C_3 - C_6)” radicales tales como compuestos que derivan de monociclos de 3 a 6 miembros, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Se entiende por los radicales

35



40

45 en cada caso radicales $-CH_2$ en el anillo de la fórmula I, donde las variables n_1 o n_2 indican en cada caso el número de los radicales $-CH_2$ en el anillo de la fórmula I. Para el caso de que n_1 tenga el valor cero, se forma un enlace covalente y el anillo parcial resultante tiene un total de 4 átomos anulares. Para el caso de que n_2 tenga el valor cero, se forma un enlace covalente y el anillo parcial resultante tiene un total de 3 átomos anulares. Para el caso de que n_1 tenga el valor 1, se forma un radical $-CH_2$ y el anillo parcial resultante tiene un total de 5 átomos anulares. Para el caso de que n_1 tenga el valor 2, se forma un radical $-CH_2-CH_2$ y el anillo parcial resultante tiene un total de 6 átomos anulares. Para el caso de que n_1 tenga el valor 3, se forma un radical $CH_2-CH_2-CH_2$ y el anillo parcial resultante tiene un total de 7 átomos anulares. Se forman anillos parciales correspondientes en el caso de n_2 .

50

55 Se entiende por el término “arilo (C_6 - C_{14})” radicales carbonados aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son radicales arilo (C_6 - C_{14}), por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo ó 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo son radicales arílicos preferidos.

55

60 Se entiende por el término “anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros” sistemas anulares aromáticos que contienen uno o dos heteroátomos de la serie oxígeno, nitrógeno y azufre y que pueden derivarse de dihidrofurano, dioxol, dioxano, furano, imidazolidina, imidazol, isoxazol, isoxazolidina, 2-isoxazolina, isotiazol, isotiazolidina, 2-isotiazol, morfolina, oxazol, oxotiolano, piperazina, piperidina, pirano, pirazina, pirazol, pirazolidina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydropiridina, tiazol, tiomorfolina, tiofenilo o tiopirano.

60

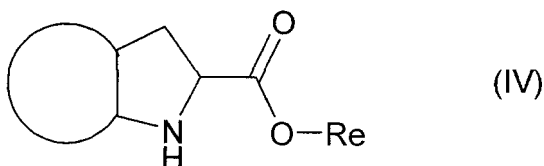
65 Se entiende por el término “heteroarilo” radicales tales como acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imi-

ES 2 341 612 T3

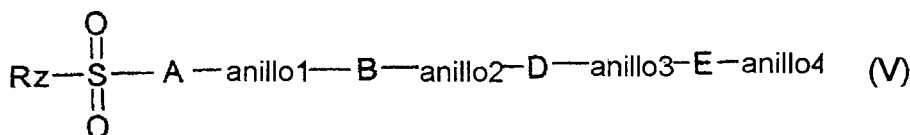
dazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Se da preferencia al piridilo; tal como 2-piridilo, 3-piridilo ó 4-piridilo; pirrolilo; tal como 2-pirrolilo y 3-pirrolilo; furilo; tal como 2-furilo y 3-furilo; tiofenilo, tienilo; tal como 2-tienilo y 3-tienilo; imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, purinilo y pteridinilo.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, que comprende

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,

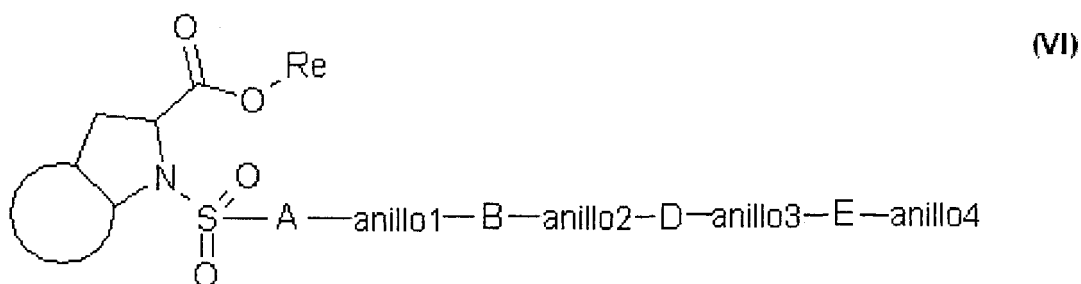


en la que Re representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster, con un compuesto de fórmula V,



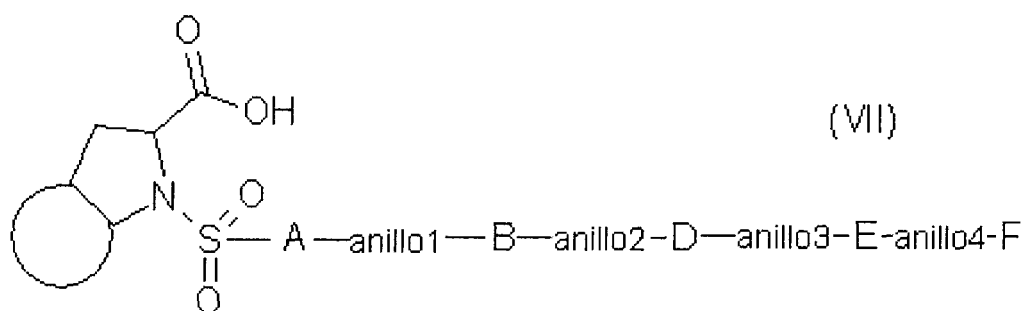
en la que A, B, D, E y anillo 1, anillo 2, anillo 3 y anillo 4 se definen como en la fórmula I, y en la que Rz significa átomo de cloro, imidazolilo u OH,

en presencia de una base, o después de sililación con un agente de sililación adecuado, para dar un compuesto de fórmula VI,



en la que A, B, D, E, Re y anillo 1, anillo 2, anillo 3 y anillo 4 se definen como anteriormente, y

- b) para el caso de Re = éster, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI, que ha sido preparado de acuerdo con a), con una disolución de un álcali tal como NaOH o LiOH, y después tratar con ácido, para dar el ácido carboxílico de la fórmula I, en la que X = OH (corresponde a la fórmula VII), eventualmente habiéndose llevado a cabo previamente también modificaciones en una de las cadenas laterales de los anillos anillo 1-anillo 4, donde fuera apropiado,



15 y después convertir este compuesto en el ácido hidroxámico de acuerdo con la invención, en donde X = NH-OH de la fórmula I,

- 20 c) separar un compuesto de fórmula I, que ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento a) o b) y que aparece en formas enantiómeras debido a su estructura química, en los enantiómeros puros por medio de la formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización usando compuestos quirales, enantioméricamente puros, tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros resultantes y eliminación de los grupos auxiliares quirales, o
- 25 d) aislar el compuesto de fórmula I, que ha sido preparado de acuerdo con los procedimientos b) o c), en forma libre o bien, cuando están presentes grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente toleradas.

Los compuestos tales como los de las fórmulas IV a VII son sólo compuestos de ejemplo; de acuerdo con la fórmula I, también es posible configurar compuestos de cuatro anillos, seis anillos y siete anillos en lugar de compuesto de cinco anillos.

30 Los grupos que se usan en Protective Groups in Organic Synthesis, T.H. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1991, como grupos para proteger ésteres, se pueden emplear como grupo protector del éster Re. Son ejemplos preferidos de grupos protectores de ésteres el metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o bencilo.

35 Los productos de partida y reactivos que se usan, o bien se pueden preparar usando procedimientos conocidos o bien están disponibles comercialmente.

40 Las reacciones tienen lugar como se representa, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 97/18194. La reacción de acuerdo con la etapa a) del procedimiento tiene lugar en presencia de una base tal como KOH, NaOH, LiOH, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), N-metilmorfolina (NMM), N-etilmorfolina (NEM), trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, colidina, imidazol o carbonato sódico en disolventes tales como tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, dioxano, acetonitrilo, tolueno, cloroformo o cloruro de metileno, o bien en presencia de agua.

45 Las modificaciones en la cadena lateral F significan que, por ejemplo, se hidrogena un grupo nitro usando el catalizador metálico Pd/C o se hace reaccionar con SnCl₂ o Zn bajo condiciones normales y el grupo amino resultante puede ser sometido después a una modificación adicional, por ejemplo haciéndolo reaccionar con cloruros de ácido carboxílico, cloruros de ácido sulfónico, ésteres de ácidos clorofórmicos, isocianatos, isotiocianatos, u otros reactivos activos o activables, con el fin de llegar a los precursores de los compuestos de fórmula de acuerdo con la invención. Para este caso, es frecuentemente ventajoso si Re es un éster en el compuesto VI, dado que son de esperar reacciones secundarias cuando el ácido carboxílico está sin proteger.

50

55 Siempre que surja como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros, o se acumule en la síntesis elegida como sus mezclas, el compuesto de fórmula I se separa, en la etapa c) del procedimiento, en los estereoisómeros puros bien por medio de cromatografía en un material soporte opcionalmente quiral o bien, a condición de que el compuesto racémico de fórmula I sea capaz de formar sales, por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereómeras que se hayan formado, usando una base o ácido ópticamente activos como sustancia auxiliar. Son ejemplos de fases estacionarias quirales adecuadas para la separación cromatográfica en capa fina o columna de enantiómeros los soportes de gel de sílice modificada (los que se denominan fases Pirkle) así como carbohidratos de alto peso molecular, tales como triacetilcelulosa. Después de una derivatización apropiada, que conoce el experto en la materia, también se pueden usar para propósitos analíticos métodos cromatográficos de gases sobre fases estacionarias quirales. Con el fin de separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, las sales diastereómeras, que difieren en solubilidad, se forman usando una base ópticamente activa, por regla general disponible comercialmente, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-fenil-etilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, el componente más escasamente soluble es aislado como un sólido, el diastereómero más fácilmente soluble es separado de las aguas madres, y los enantiómeros puros son aislados de las sales diastereómeras que se han obtenido de esta manera. Los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo básico, tal como el grupo amino, pueden, en lo que es, en principio, la misma manera, ser convertidos en enantiómeros puros usando ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-alcanfor-

65

ES 2 341 612 T3

10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+) y (-)-mandélico. Los compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina también pueden ser convertidos en los correspondientes ésteres o amidas usando aminoácidos enantioméricamente puros activados apropiadamente u opcionalmente N-protectados, o, de manera inversa, ácidos carboxílicos quirales pueden ser convertidos en las amidas usando aminoácidos enantioméricamente puros carboxil-protectados o en los correspondientes ésteres quirales usando ácidos hidroxycarboxílicos enantioméricamente puros, tales como ácido láctico. La quiralidad del radical aminoácido o alcohol que se ha introducido en forma enantioméricamente pura puede usarse después para separar los isómeros por los diastereómeros, que están ahora presentes, siendo separados por medio de cristalización o cromatografía en fases estacionarias adecuadas y, después de eso, usar métodos adecuados para, una vez más, eliminar el resto molecular quiral incorporado.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de la fórmula I pueden estar presentes en la forma de sus sales o en forma libre. Se da preferencia a sales farmacológicamente toleradas, p.ej. sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos o hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos y también sales de los aminoácidos, bases o ácidos carboxílicos naturales.

Las sales fisiológicamente toleradas se preparan según la etapa d) del procedimiento de una manera conocida *per se* a partir de compuestos de la fórmula I, incluyendo sus formas estereoisómeras, que sean capaces de formar sales. Los compuestos de fórmula I forman sales estables de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos u opcionalmente sales de amonio sustituidas con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcóxidos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o bien aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. En tanto que los compuestos de fórmula I poseen grupos básicos, también se pueden preparar sales de adición ácida estables usando ácidos fuertes. Son adecuados para este propósito ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidosulfónico, trifluorometilsulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico y trifluoroacético.

La invención también se refiere a medicamentos que se caracterizan por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisómera del compuesto de fórmula I, junto con una sustancia excipiente, aditivo y/u otros compuestos activos y sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

Debido a sus propiedades farmacológicas, los compuestos acordes con la invención son adecuados para la profilaxis y terapia selectivas de todas aquellas enfermedades cuyo curso implica un incremento en la actividad de las metaloproteinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades degenerativas de las articulaciones, tales como osteoartritis, espondilosis, la pérdida de cartilago que sigue a un trauma en las articulaciones o un periodo relativamente largo de inmovilización de las articulaciones que sigue a daños en el menisco o daños en la rótula o rotura de ligamentos. También incluyen enfermedades del tejido conjuntivo, tales como colagenosis, enfermedades periodontales, alteraciones en la curación de heridas y enfermedades crónicas del aparato locomotor, tales como artritis aguda y crónica, inflamatoria, determinada inmunológicamente o determinada por el metabolismo, artropatías, mialgias y alteraciones en el metabolismo de los huesos. Además, los compuestos de fórmula I son adecuados para tratar las ulceraciones, aterosclerosis y estenosis. Los compuestos de fórmula I son adecuados además para tratar inflamaciones, enfermedades cancerosas, formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia, fallo cardíaco y choque séptico. Los compuestos son adecuados también para la profilaxis de infartos de miocardio y cerebrales.

La administración de los medicamentos acordes con la invención se puede realizar por medio de administración oral, inhalativa, rectal o transdérmica, o por medio de inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral.

La invención también se refiere a un procedimiento para producir un medicamento, procedimiento en el que se produce al menos un compuesto de fórmula I, junto con un excipiente farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerado y, eventualmente, otros compuestos activos, aditivos o sustancias auxiliares adecuados, en una forma adecuada para la administración.

Son ejemplos de formas de preparación sólidas o galénicas adecuadas los gránulos, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, así como preparados que implican una liberación prolongada del compuesto activo, en cuya producción se usan adyuvantes habituales tales como sustancias excipientes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes de hinchado, deslizantes, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes y solubilizantes. Las sustancias auxiliares empleadas frecuentemente que se pueden mencionar son el carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes, tales como agua estéril y alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados tales como glicerol.

Los preparados farmacéuticos se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad, como constituyente activo, una dosis definida del nuevo compuesto de fórmula I. En el caso de unidades de dosis sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente, sin embargo, de aproximadamente 50 a 300 mg, mientras que puede ser de hasta

ES 2 341 612 T3

aproximadamente 300 mg, preferiblemente, sin embargo, de aproximadamente 10 a 100 mg, en el caso de disoluciones para inyección en forma de ampollas.

5 Dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, las dosis diarias de aproximadamente 20 mg a 1000 mg de compuesto activo, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a 500 mg, están indicadas para tratar un paciente adulto de aproximadamente 70 kg de peso. Sin embargo, también pueden ser apropiadas posiblemente dosis diarias más altas o más bajas. La dosis diaria se puede administrar bien por medio de administración en una sola vez, en la forma de una única unidad de dosificación, o bien de varias unidades de dosificación más pequeñas, o bien por medio de la administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos definidos.

10 Como regla, los productos finales se determinan por medio de métodos espectroscópicos de masas (espectroscopía de masas de bombardeo con átomos rápidos (EM BAR), espectroscopía de masas con ionización por electropulverización (EM IEP)) y resonancia magnética nuclear (RMN ¹H) (400 MHz, en DMSO-D6); el pico principal o los dos picos principales se dan en cada caso. Las temperaturas se dan en grados centígrados; TA significa temperatura ambiente (de 22°C a 26°C). Las abreviaturas que se usan, o bien se explican o bien se adaptan a las convenciones habituales.

La invención se explica con más detalle en lo que sigue con la ayuda de ejemplos.

20 *Ácido 1-arilsulfonyl-octahidro-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxílico*

Prescripción general 1

25 Se disuelve el ácido carboxílico (6,45 mmol) en 20 ml de dimetilformamida (DMF), después de lo cual se añaden 3 equivalentes de una disolución de NaOH 3N (6,45 ml) a 0°C. Después de 10 min, se añadió lentamente gota a gota una disolución del cloruro de arilsulfonyl (1,1 equivalentes, 7,1 mmol) en 10 a 15 ml de DMF; después de que la mezcla hubo alcanzado la temperatura ambiente, fue agitada durante como máximo 12 horas (h) adicionales a temperaturas de entre 20°C y 80°C y el disolvente fue retirado bajo presión reducida. El producto en bruto fue purificado cromatográficamente.

30 **Ejemplos**

Compuesto N° 4

35 *Ácido 1-[4-(1,1-dimetil-propil)-bencenosulfonyl]-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

40 Se disolvió 1 g de ácido octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico (6,45 mmol) en 20 ml de DMF, y se mezcló con 3 equivalentes de una disolución de NaOH 3N (6,45 ml) a 0°C. Después de 10 minutos (min), se añadió lentamente gota a gota una disolución de 1,75 g de cloruro de 4-(1,1-dimetil-propil-bencenosulfonyl) (1,1 equivalentes, 7,1 mmol) en 12 ml de DMF; después de que hubo alcanzado la temperatura ambiente (TA), la tanda fue agitada a 40°C durante 6 h adicionales, y después de eso, el disolvente fue retirado bajo presión reducida. El producto en bruto fue purificado cromatográficamente.

Compuesto N° 20

45 *Ácido 1-(4-acetil-bencenosulfonyl)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

50 Se disolvió 1 g de ácido octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico (6,45 mmol) en 20 ml de DMF, y se mezcló con 3 equivalentes de una disolución de NaOH 3N (6,45 ml) a 0°C. Después de 10 min, se añadió lentamente gota a gota una disolución de 1,55 g de cloruro de 4-acetilbencenosulfonyl (1,1 equivalentes, 7,1 mmol) en 8 ml de DMF; después de que hubo alcanzado la TA, la tanda fue agitada a 40°C durante 6 h adicionales y, después de eso, el disolvente fue retirado bajo presión reducida. El producto en bruto fue purificado cromatográficamente.

Hidroxiámina del ácido 1-arilsulfonyl-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

55 Prescripción general 2

60 Se disolvió el ácido carboxílico sulfonado en 10 ml de DMF, después de lo cual se añadieron 1,1 equivalentes de cloroformiato de etilo, 2,2 equivalentes de N-etilmorfolina así como 3 equivalentes de trimetilsililhidroxilamina. Después de que se hubo calentado a 80°C durante al menos 4 h, el disolvente fue retirado bajo presión reducida y el producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Ejemplos

65 Compuesto N° 50

ES 2 341 612 T3

Hidroxiámina del ácido 1-(naftalino-1-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,56 mmol) de 1-(naftalino-1-sulfonil)-octahidro-ciclo- penta[b]pirrolo-2-carboxílico en 10 ml de DMF, después de lo cual se añadieron 0,61 mmol de cloroformiato de etilo, 1,23 mmol de N-etilmorfolina y 1,68 mmol de trimetilsililhidroxilamina. Después de que se hubo calentado a 80°C durante 6 h, el disolvente fue retirado bajo presión reducida y el producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Compuesto N° 52

10 *Hidroxiámina del ácido 1-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

Se disolvieron 200 mg (0,55 mmol) de ácido 1-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 10 ml de DMF, después de lo cual se añadieron 0,60 mmol de cloroformiato de etilo, 1,22 mmol de N-etilmorfolina y 1,67 mmol de trimetilsililhidroxilamina. Después de que se hubo calentado a 80°C durante 4 h, el disolvente fue retirado bajo presión reducida y el producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Prescripciones especiales

Compuesto N° 27

20

Ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

Se disolvió 1 g de ácido 1-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico (27) en 15 ml de DMF, se mezcló con 0,1 g de catalizador de hidrogenación (Pd al 10% en carbón vegetal activo) y se hidrogenó cuantitativamente en las 2 h siguientes. Después de que se hubo retirado el disolvente, el producto en bruto fue purificado cromatográficamente.

Compuesto N° 37

30

Ácido 1-(4-aminobencenosulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

Se disolvió 1 g de ácido 1-(4-nitrobenceno-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico (14) en 15 ml de DMF, se mezcló con 0,1 g de catalizador de hidrogenación (Pd al 10% en carbón vegetal activo) y se hidrogenó cuantitativamente en las 2 h siguientes. Después de que se hubo retirado el disolvente, el producto en bruto fue purificado cromatográficamente.

Compuesto N° 22

40 *Ácido 1-(4'-isopropoxicarbonilamino-bifenil-4-sulfonil)-octahidrociclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-aminobifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 2,6 mmol de piridina. Después de que se hubo agitado a 0°C durante 15 min, se añadieron 2 mmol de cloroformiato de isopropilo en 3 ml de DMF. La disolución de reacción fue agitada entonces a TA durante 2 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Compuesto N° 32

50 *Ácido 1-(4'-ciclopropilmetoxicarbonilamino-bifenil-4-sulfonil)octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 2,6 mmol de piridina. Después de que se hubo agitado a 0°C durante 15 min, se añadieron 2 mmol de cloroformiato de ciclopropilmetilo en 3 ml de DMF. La disolución de reacción fue agitada entonces a TA durante 6 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Compuesto N° 23

60 *Ácido 1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-octahidrociclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico*

Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 2,6 mmol de piridina. Después de que se hubo agitado a 0°C durante 15 min, se añadieron 1,40 mmol de cloruro de metanosulfonilo en 3 ml de DMF. La disolución de reacción fue agitada entonces a temperatura ambiente durante 6 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

Compuesto N° 25

Ácido 1-(4'-bencenosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-octahidrociclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

5 Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 2,6 mmol de piridina. Después de que se hubo agitado a 0°C durante 15 min, se añadieron 1,5 mmol de cloruro de bencenosulfonilo en 6 ml de DMF. La disolución de reacción fue agitada entonces a TA durante 12 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

10

Compuesto N° 24

Ácido 1-(4'-benzoilamino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

15 Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 2,6 mmol de piridina. Después de que se hubo agitado a 0°C durante 15 min, se añadieron 1,8 mmol de cloruro de benzoilo en 3 ml de DMF. La disolución de reacción fue agitada entonces a TA durante 20 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos.

20

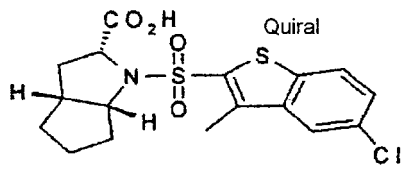
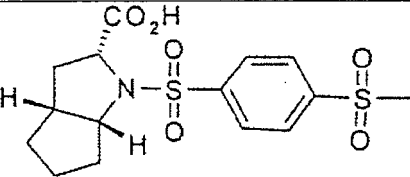
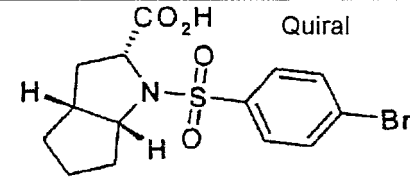
Compuesto N° 26

Ácido 1-[4'-(3-fenil-ureido)-bifenil-4-sulfonil]-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico

25 Se disolvieron 500 mg (1,30 mmol) de ácido 1-(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclopenta[b]pirrolo-2-carboxílico en 3 ml de DMF, se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadieron 1,4 mmol de isocianato de fenilo. La disolución de reacción fue agitada entonces a TA durante 4 h adicionales. El producto en bruto fue purificado usando métodos cromatográficos

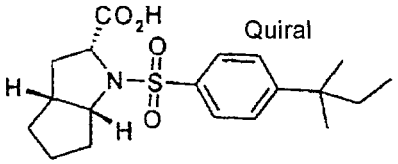
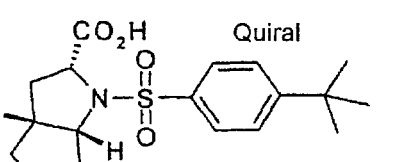
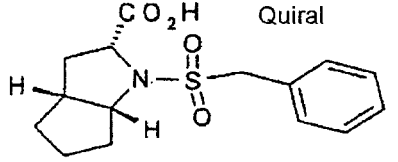
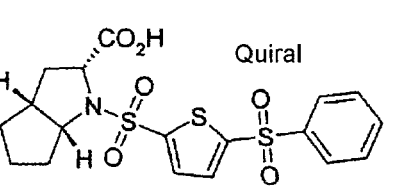
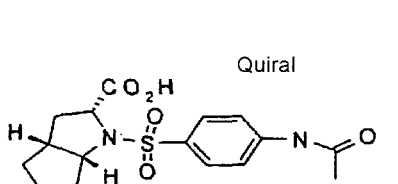
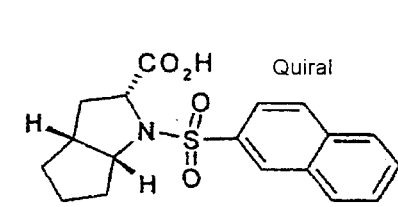
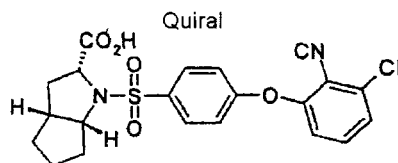
30

Ejemplos de preparación

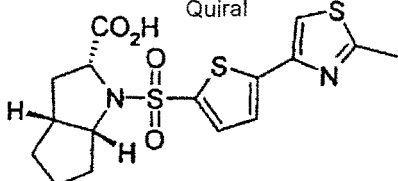
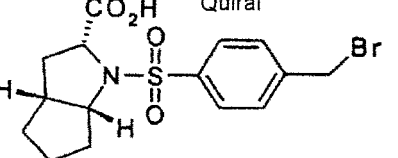
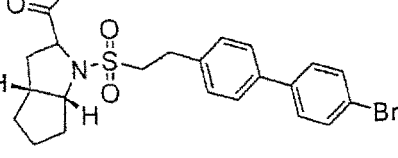
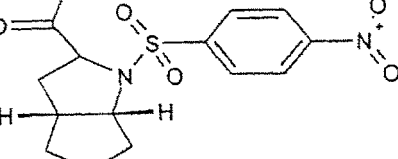
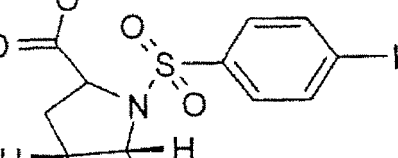
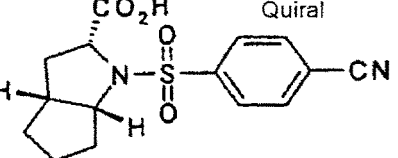
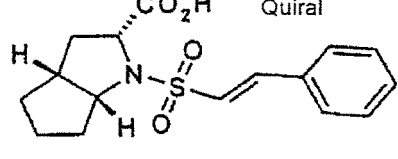
No.	Estructura	EM (IEP+)	RMN
1		399,92 400,10	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,35: m, 1H; 2,55: m, 1H; 2,7: s, 3H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: d, 1H; (.1: m, 2H; 12,1, bs, 1H
2		373,45 374,08	1,3-1,9: m, 8H; 2,15: m, 1H; 3,95: m, 1H; 3,3: s, 3H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,2: d, 2H; 12,5: bs, 1H
3		374,26 374,06	1,4-1,9: m, 7H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,75: d, 2H; 7,85: d, 2H 13,0: bs, 1H

65

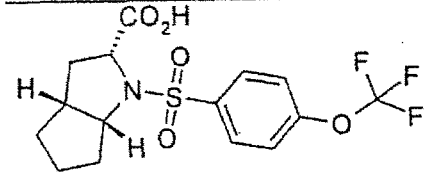
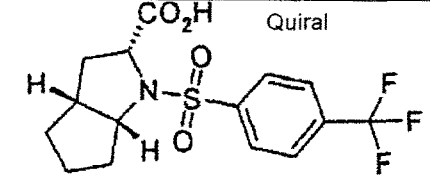
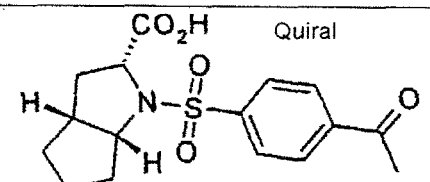
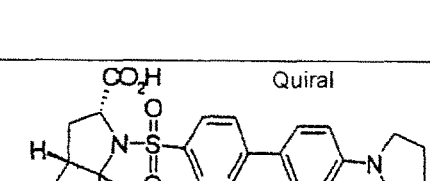
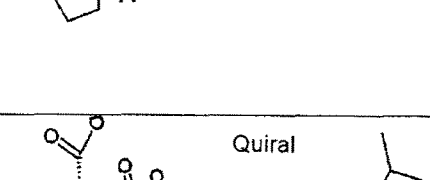
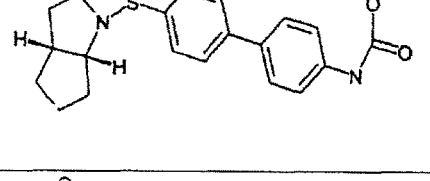
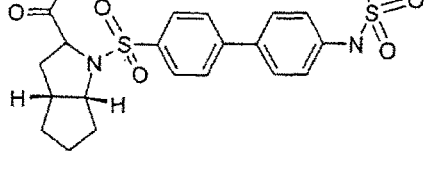
ES 2 341 612 T3

4		365,9 366,19	0,6: t, 3H; 1,3: s, 6H; 1,35-1,8: m, 8H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,55: d, 2H; 7,75: d, 2H; 12,8: bs, 1H
5		351,47 352,15	1,45: s, 9H; 1,5-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,85: d, 2H; 12,5: s, 1H
6		309,39 310,22	1,35: m, 2H; 1,7: m, 5H; 2,3: m, 1H; 2,65: m, 1H; 4,15: m, 2H; 4,5: m, 2H; 7,4: m, 5H
7		441,55 442,11	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,55: m, 1H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: m, 2H; 7,8: m, 2H; 7,95: m, 1H; 8,05: m, 2H; 13,0: bs, 1H
8		352,01 353,14	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: s, 3H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,8: m, 4H; 10,9: s, 1H
9		345,42 346,10	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,7: m, 2H; 7,9: d, 1H; 8,05: d, 1H; 8,15: d, 1H; 8,2: d, 1H; 8,5: s, 1H; 12,8: bs, 1H
10		446,91 447,11	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,2: d, 1H; 7,4: d, 2H; 7,6: d, 1H; 7,75: m, 2H; 7,9: d, 2H

ES 2 341 612 T3

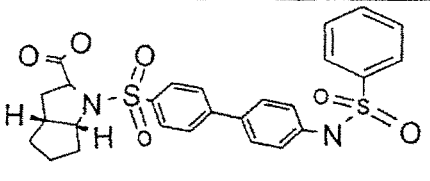
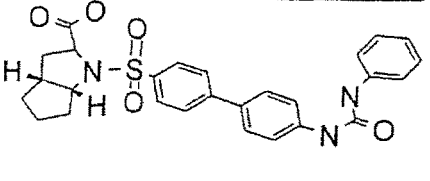
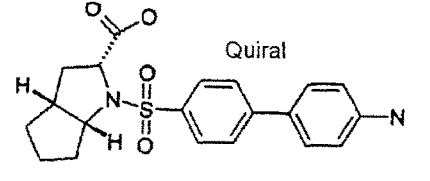
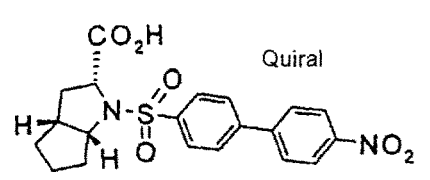
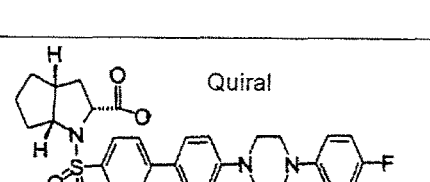
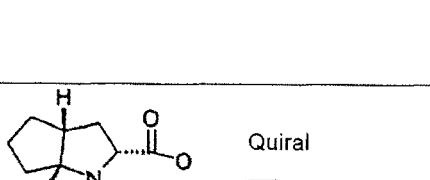
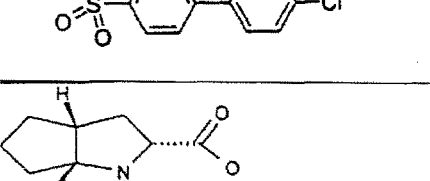
11		398,52 399,02	1,3-1,8: m, 6H; 1,95: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,5: m, 1H; 2,7: s, 3H; 3,95: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,65: s, 2H; 8,1: s, 1H
12		388,28 388,04	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 4,4: s, 2H; 7,7: d, 2H; 7,85: d, 2H
13		478,41 480,04	1,3-1,9: m, 7H; 2,4: m, 1H; 2,7: m, 1H; 3,05: t, 2H; 3,45: m, 2H; 4,25: m, 1H; 4,35: m, 1H; 7,35: m, 2H; 7,65: m, 6H
14		340,36 341,04	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,4: d, 2H
15		421,26 421,97	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,8: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,55: d, 1H; 8,05: d, 1H
16		320,37 321,10	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 12,8: s, 1H
17		321,39 322,02	1,35-1,8: m, 6H; 1,95: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,65: m, 1H; 4,05: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,4: s, 2H; 7,45: m, 3H; 7,7: m, 2H

ES 2 341 612 T3

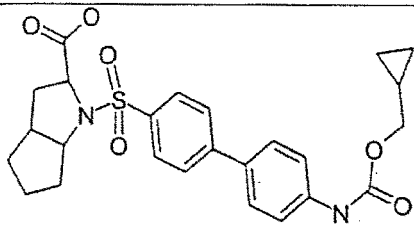
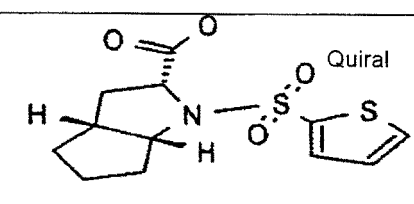
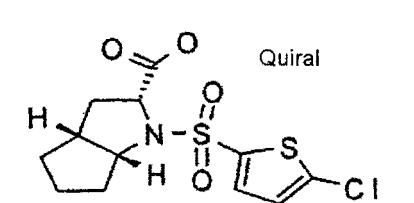
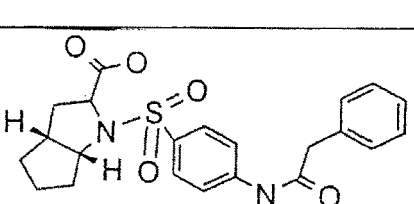
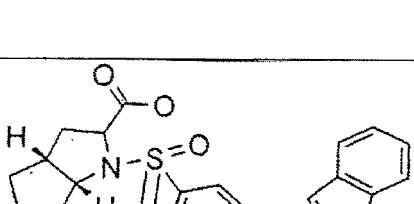
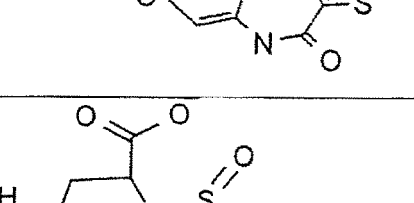
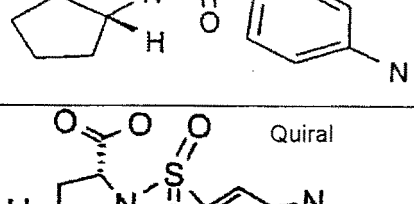
5	18		379,36 379,97	1,3-1,9: m, 7H; 2,15: m, 1H; 2,5: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 2H; 8,0: d, 2H; 12,8: s, 1H
10	19	Quiral 	363,36 364,00	1,3-1,9: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,5: m, 1H; 4,0: m, 1H; 4,2: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,15: d, 2H; 12,95: s, 1H
15	20	Quiral 	337,39 338,05	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 2,65: s, 3H; 3,9: m, 1H; 4,15: m, 1H; 7,95: d, 2H; 8,15: d, 2H; 12,8: s, 1H
20	21	Quiral 	440,56 441,09	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,0: m, 4H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,3: m, 4H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 6,6: d, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: m, 4H
25	22	Quiral 	472,56 473,16	11,3-1,8: m, 6H; 1,35: d, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: s, 1H; 4,0: s, 1H; 4,9: s, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,8: m, 4H; 10,0: s, 1H
30	23		464,56 465,20	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,0: s, 3H; 3,9: s, 1H; 4,05: s, 1H; 7,35: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,9: m, 4H; 9,9: s, 1H
35	24		490,58 491,34	1,3-1,9: m, 7H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,55: m, 2H; 7,8-8,1: m, 8H; 8,4: m, 2H
40				
45				
50				
55				
60				

65

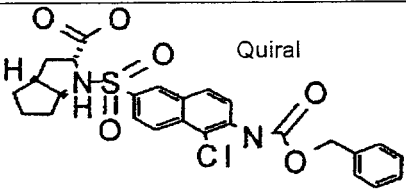
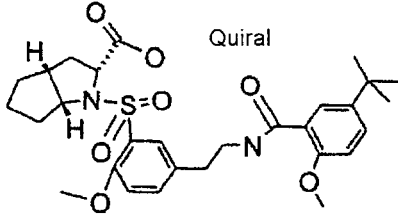
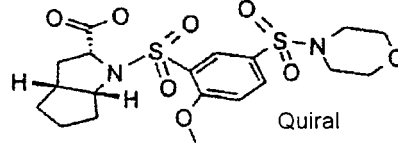
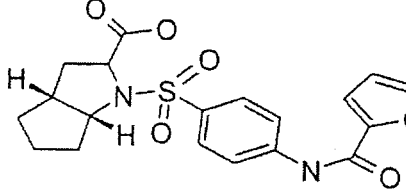
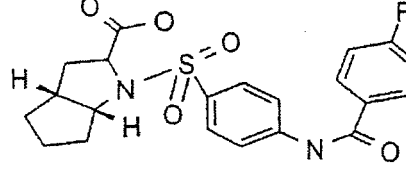
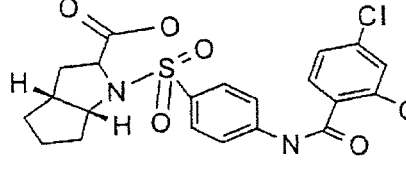
ES 2 341 612 T3

25		526,63 527,12	1,3-1,8: m, 6H; 1,8: m, 1H; 2,0: m, 1H; 2,1: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,2: m, 1H; 7,6: m, 6H; 7,9: m, 6H
26		505,59 506,28	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,0- 8,5: m, 13H; 12,8: s, 1H
27		386,47 387,14	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 1H; 4,1: m, 1H; 8,1: d, 2H; 8,3: d, 2H
28		416,46 417,23	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,10: m, 1H; 8,0: m, 4H; 8,1: d, 2H; 8,3:d,2H
29		549,67 550,37	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,25: m, 4H; 3,4: m, 4H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,1: m, 6H; 7,7: d, 2H; 7,9: m, 4H;
30		405,90 406,21	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,95: m, 4H
31		371,46 372,16	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,5: m, 3H; 7,75: m, 2H; 7,95: m, 4H

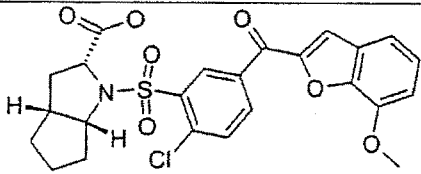
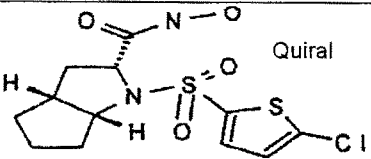
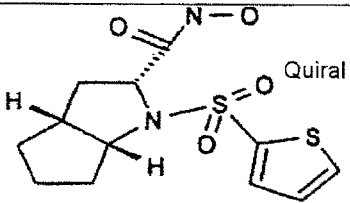
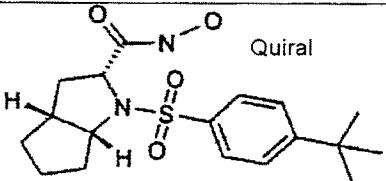
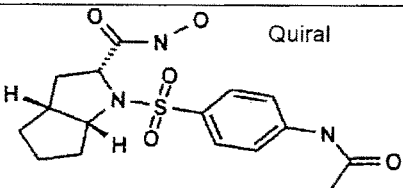
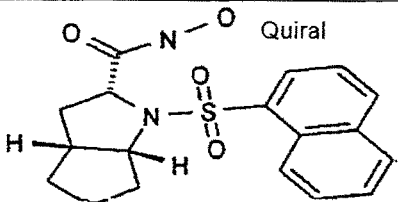
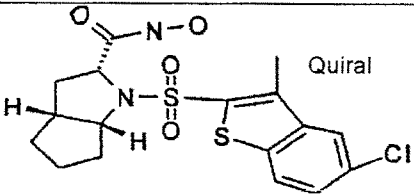
ES 2 341 612 T3

32		484,58 485,12	0,35: m, 2H; 0,55: m, 2H; 1,3-1,8: m, 8H; 1,95: m, 1H; 2,3: m, 1H; 3,95: 1H; 4,2: m, 1H; 7,6: m, 3H; 7,85: m, 3H; 8,05: m, 2H
33		301,39 302,06	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,3: m, 1H; 7,7: m, 1H; 8,0: m, 1H
34		335,83 336,01	1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,5: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,: m, 1H; 7,35: m, 1H; 7,35: d, 1H; 7,65: d, 1H
35		428,51 429,24	1,3-1,7: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 4,0: m, 1H; 7,3: m, 5H; 7,8: d, 2H; 7,85: d, 2H, 10,8: s, 1H
36		470,57 471,22	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,5: m, 2H; 7,9: d, 2H; 8,05: m, 4H; 8,45: s, 1H; 10,9: s, 1H
37		310,09 311,13	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,9: m, 1H; 6,6: d, 2H; 7,45: d, 2H;
38		386,88 387,14	1,3-2,0: m, 7H; 2,2: m, 1H; 2,55: m, 1H; 4,2: m, 1H; 4,25: m, 1H; 7,65: d, 1H; 8,2: s, 1H; 8,7: d, 2H

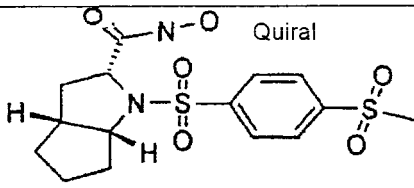
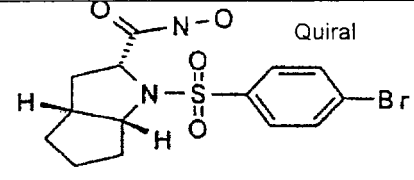
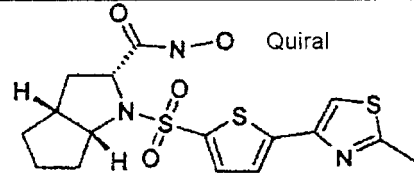
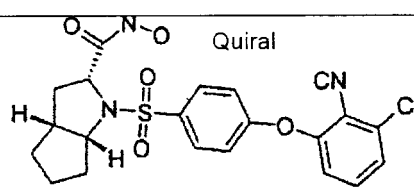
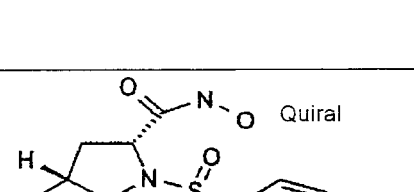
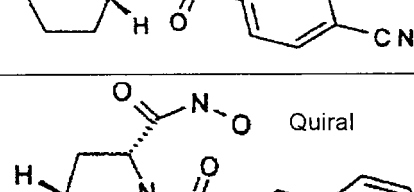
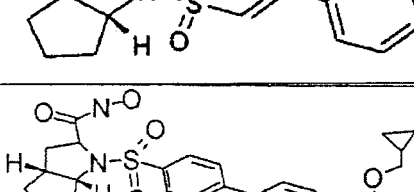

ES 2 341 612 T3

39	 <p>Quiral</p>	529,02 529,25	1,3-1,8: m, 6H; 1,8: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,2: m, 1H; 5,2: s, 2H; 7,4: m, 5H; 8,0: m, 2H; 8,2: d, 1H; 8,4: d, 1H; 8,55: s, 1H
40	 <p>Quiral</p>	558,69 559,32	1,2: s, 9H; 1,3-1,7: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,25: m, 1H; 2,45: m, 1H; 2,85: m, 2H; 3,5: m, 2H; 3,65: m, 1H; 3,8: s, 3H; 3,9: s, 3H; 4,5: m, 1H; 7,0: d, 1H; 7,2: d, 1H; 7,45: m, 2H; 7,7: m, 2H; 8,15: m, 1H
41	 <p>Quiral</p>	474,56 475,21	1,3-1,8: m, 6H; 2,0: m, 1H; 2,3: m, 1H; 2,6: m, 1H; 2,9: m, 4H; 3,6: m, 4H; 3,8: m, 1H; 4,1: s, 3H; 4,5: m, 1H; 7,5: d, 1H; 7,95: d, 1H; 8,05: d, 1H
42		404,45 405,22	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 6,7: d, 1H; 7,4: d, 1H; 7,8: d, 2H; 8,0: m, 3H; 10,4: s, 1H
43		432,47 433,23	1,3-1,7: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,4: m, 2H; 7,8: m, 2H; 8,05: m, 4H; 10,6: s, 1H
44		483,37 483,19	1,3-1,8: m, 6H; 1,85: m, 1H; 2,15: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,5: d, 1H; 7,65: d, 1H; 7,75: s, 1H; 7,8: d, 2H; 7,9: d, 2H;

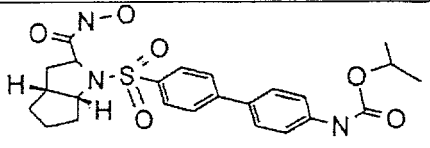
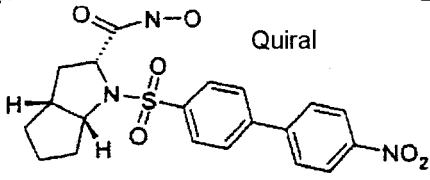
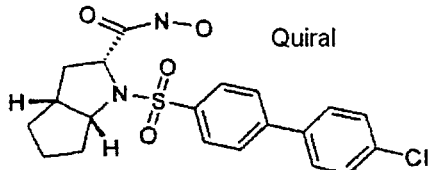
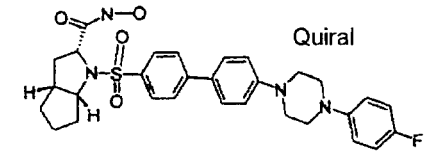
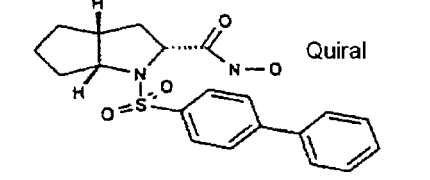
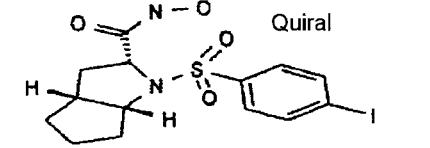
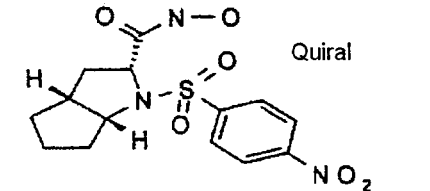
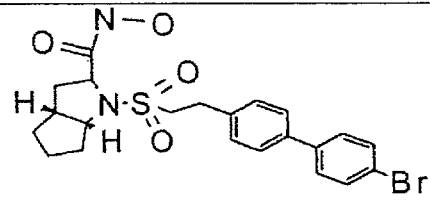
ES 2 341 612 T3

			10,9: s, 1H	
5	45		503,96 504,25	1,3-1,85: m, 6H; 2,05: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,65: m, 1H; 3,95: s, 3H; 4,0: m, 1H; 4,6: m, 1H; 7,2: d, 2H; 7,3: m, 1H; 7,4: d, 1H; 7,85: s, 1H; 7,9: d, 1H; 8,2: d, 1H; 8,45: s, 1H
10				
15				
20	46		350,85 351,14	1,4-2,0: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,95: m, 1H; 7,35: d, 1H; 7,65: d, 1H; 10,4: s, 1H;
25	47		316,40 317,17	1,8-2,4: m, 8H; 2,85: m, 1H; 3,8: m, 1H; 3,9: m, 1H; 7,25: m, 1H; 7,8: m, 1H; 8,05: m, 1H; 10,4: s, 1H
30				
35	48		366,48 367,22	1,35: s, 9H; 1,4-1,95: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,0: m, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 10,55: s, 1H
40				
45	49		367,43 368,19	1,4-1,95: m, 8H; 2,1: s, 3H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,0: m, 2H; 7,8: m, 4H; 10,4: s, 1H; 10,6: s, 1H
50	50		360,44 361,77	1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,8-4,1: m, 2H; 7,65: m, 2H; 7,95: d, 1H; 8,10: d, 1H; 8,15: m, 2H; 8,5: s, 1H; 10,6: s, 1H
55				
60	51		414,93 415,12	1,4-1,9: m, 7H; 1,95-2,2: m, 2H; 2,7: s, 3H; 4,1: m, 2H; 7,6: m, 1H; 8,1: m, 2H; 10,6: s, 1H
65				

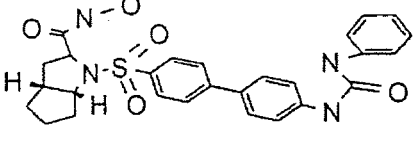
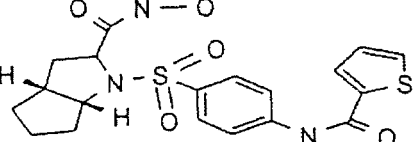
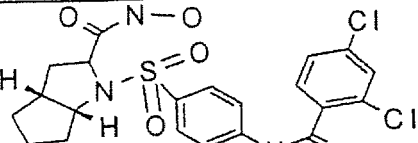
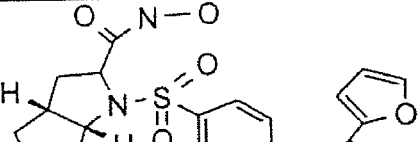
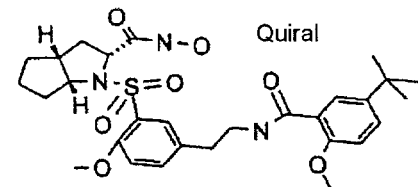
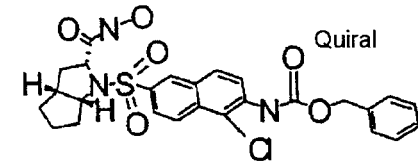
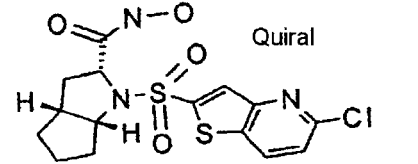
ES 2 341 612 T3

52	 <p>Quiral</p>	388,46 389,14	1,4-1,8: m, 8H; 1,90: m, 1H; 3,4: s, 3H; 3,9: m, 2H; 8,15: m, 4H; 10,6: s, 1H
53	 <p>Quiral</p>	389,27 389,07	1,4-2,0: m, 8H; 2,40: m, 1H; 3,9: m, 2H; 7,8: m, 4H; 10,6: s, 1H
54	 <p>Quiral</p>	413,54 414,05	N.D.
55	 <p>Quiral</p>	461,93 462,07	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,65: d, 1H; 7,40: d, 1H; 7,50: d, 1H; 7,60: d, 1H; 7,75: m, 1H; 7,95: d, 2H; 10,6: s, 1H
56	 <p>Quiral</p>	335,38 336,14	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 10,6: s, 1H;
57	 <p>Quiral</p>	336,41 337,11	1,4-1,8: m, 6H; 2,0: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,6: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,05: m, 1H; 7,9: m, 4H; 7,7: m, 2H; 10,5: s, 1H
58		499,59 500,09	0,35: m, 2H; 0,55: m, 2H; 1,1-1,85: m, 9H; 1,95: m, 2H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 1H; 3,95: m, 1H; 7,60: d, 2H; 7,7: d, 2H; 7,9: m, 4H; 9,8: s, 1H; 10,6: s, 1H
59	 <p>Quiral</p>	378,38 379,02	1,4-2,1: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,9: m, 2H; 8,0: d, 2H; 8,1: d, 2H; 10,65: s, 1H

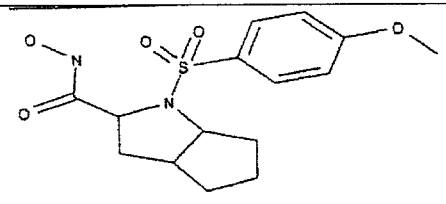
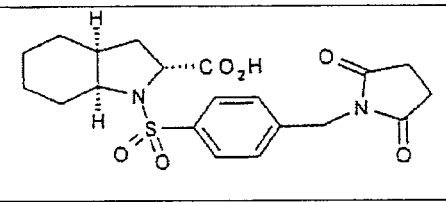
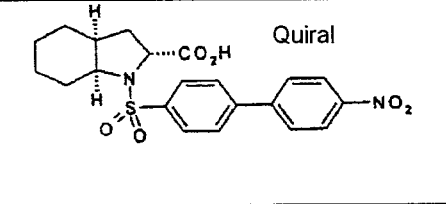
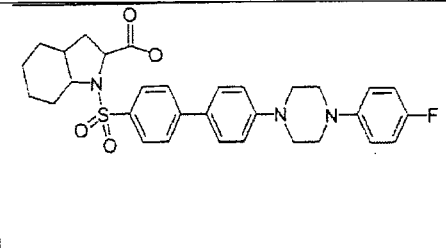
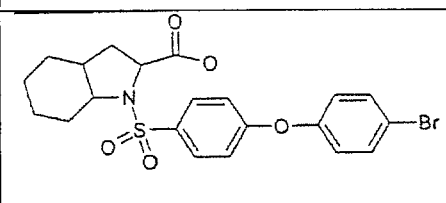
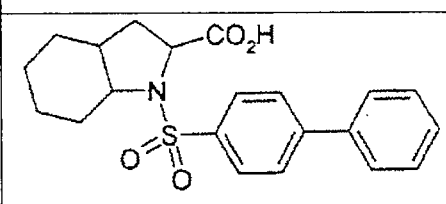
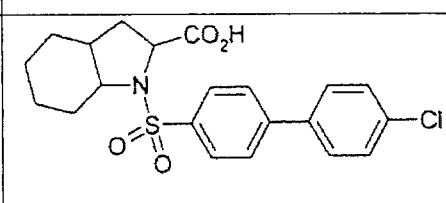
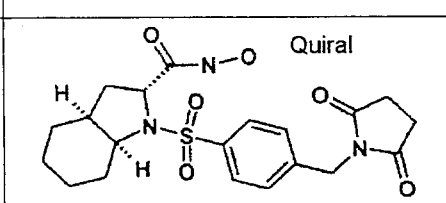
ES 2 341 612 T3

5	60		487,58 488,36	1,26: d, 6H; 1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 2H; 4,95: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,7: d, 2H; 7,85: m, 4H; 9,8: s, 1H; 10,6: s, 1H
10	61		431,12 432,01	1,4-1,8: m, 8H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 2H; 8,05: m, 6H; 8,35: m, 2H; 10,65: s, 1H
15	62		420,92 421,24	1,4-1,8: m, 6H; 2,0: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 8,0: m, 4H; 10,6: s, 1H
20	63		564,68 565,39	1,4-2,05: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,35: m, 4H; 3,40: m, 4H; 3,9: m, 2H; 7,1: m, 6H; 7,6: d, 2H; 7,9: m, 4H; 10,6: s, 1H
25	64		386,47 387,19	1,4-2,0: m, 8H; 2,45: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,45: m, 3H; 7,75: m, 2H; 7,95: m, 4H; 10,6: s, 1H
30	65		435,99 437,02	1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,6: d, 2H; 8,0: d, 2H; 10,6: s, 1H
35	66		355,08 356,09	1,4-2,0: m, 8H; 2,35: m, 1H; 3,95: m, 2H; 8,15: d, 2H; 8,4: d, 2H; 10,6: s, 1H
40	67		493,42 493,10	1,4-1,95: m, 8H; 2,35: m, 1H; 2,70: m, 2H; 3,0: m, 2H; 4,1: m, 1H; 4,3: m, 1H; 7,4: m, 2H; 7,6: m, 6H; 10,6: s, 1H
45				
50				
55				
60				
65				

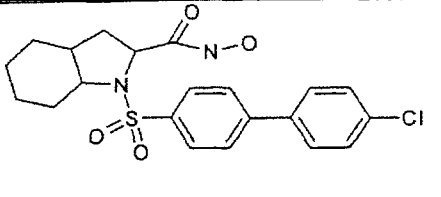
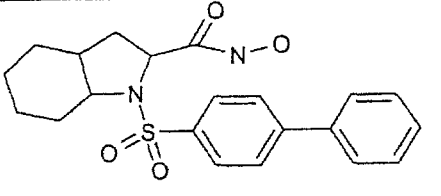
ES 2 341 612 T3

68		520,61 521,16	1,4-1,9: m, 8H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,0-8,0: m, 12H; 8,6: s, 1H; 8,8: s, 1H; 10,6: s, 1H
69		435,52 436,19	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 2H; 7,25: m, 1H; 7,8-8,1: m, 6H; 8,9: s, 1H; 10,5: s, 1H
70		498,39 498,17	1,4-1,85: m, 6H; 1,9: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,85: m, 2H; 7,6- 7,9: m, 7H; 8,95: s, 1H; 11,0: s, 1H
71		419,59 420,21	1,4-1,85: m, 6H; 1,95: m, 2H; 2,3: m, 1H; 3,95: m, 2H; 3,85: m, 2H; 6,7: m, 1H; 7,4: m, 1H; 7,8: m, 2H; 8,0: m, 3H; 8,9: s, 1H; 10,8: s, 1H
72		573,71 574,38	1,25: s, 9H; 1,3-1,8: m, 6H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 2,4: m, 1H; 2,85: m, 2H; 3,5: m, 2H; 3,8: s, 3H; 3,9: s, 3H; 4,3: m, 2H; 7,0: d, 2H; 7,2: d, 2H; 7,5: m, 2H; 7,7: d, 2H; 8,1: m, 1H; 10,2: s, 1H
73		544,03 544,24	1,4-1,8: m, 6H; 1,95: m, 2H; 2,3: m, 1H; 3,95: m, 2H; 5,2: s, 2H; 7,4: m, 6H; 8,0: m, 2H; 8,2: d, 1H; 8,45: d, 1H; 8,55: s, 1H; 10,8: s, 1H
74		401,89 402,13	1,4-1,9: m, 6H; 2,05: m, 2H; 2,4: m, 1H; 3,95: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,6: d, 1H; 8,25: s, 1H; 8,7: d, 1H

ES 2 341 612 T3

5	75		340,11	1,4-2,0: m, 8H; 2,3: m, 1H; 3,8: m, 2H; 3,85: s, 3H; 7,17: d, 2H; 7,82: d, 2H; 8,9: s, 1H; 10,6: s, 1H
10	76		420,49 421,02	N.D.
15	77		430,48 431,17	1,0-1,9: m, 9H; 1,85: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,75: m, 1H; 4,3: m, 1H; 8,0: m, 6H; 8,4: m, 2H
20	78		563,70 564,35	1,0-1,95: m, 10H; 2,4: m, 1H; 3,25: m, 4H; 3,45: m, 4H; 3,75: m, 1H; 4,3: m, 1H; 7,1: m, 6H; 7,7: m, 2H; 7,85: m, 4H
25	79		480,38 482,16	1,0-1,9: m, 9H; 2,35: m, 1H; 2,4: m, 1H; 3,7: m, 1H; 4,2: m, 1H; 7,1: m, 4H; 7,6: m, 2H; 7,8: m, 2H
30	80		371,46 372,16	1,3-1,9: m, 9H; 2,2: m, 1H; 2,45: m, 1H; 3,9: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,5: m, 3H; 7,8: m, 3H; 7,95: m, 4H
35	81		419,93 420,34	1,1-1,8: m, 9H; 1,9: m, 1H; 2,1: m, 1H; 3,65: m, 1H; 4,05: pt, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,9: m, 4H
40	82		435,50 436,19	1,0-1,6: m, 8H; 1,9: m, 1H; 2,25: m, 1H; 2,6: m, 1H; 2,75: m, 4H; 3,6: m, 1H; 4,1: m, 1H; 7,4: d, 2H; 7,8: d, 2H

65

83		434,95 435,20	1,1-2,0: 11H; 3,6: m, 1H; 3,9: m, 1H; 7,6: d, 2H; 7,8: d, 2H; 7,95: d, 2H; 8,0: d, 2H
84		400,50 401,25	1,0-1,6: m, 8H; 1,9: m, 1H; 2,2: m, 1H; 2,7: m, 1H; 3,7: m, 1H; 4,15: m, 1H; 7,8: m, 4H; 8,0: m, 2H, 8,1: m, 2H

Ejemplos farmacológicos

Preparación y determinación de la actividad enzimática de los dominios catalíticos de la estromelina humana (MMP-3) y la colagenasa neutrófila (MMP-8). Las dos enzimas - estromelina (MMP-3) y colagenasa neutrófila (MMP-8) - fueron preparadas como se describe en Ye *et al.* (Biochemistry; 31 (1992) páginas 11231-11235). Para medir la actividad enzimática o el efecto de un inhibidor de enzimas, se incuban 70 μl de disolución tampón y 10 μl de disolución de enzima, durante 15 minutos y a un pH fisiológico, con 10 μl de una disolución acuosa al 10% (v/v) de dimetilsulfóxido que, eventualmente, contiene el inhibidor de la enzima. Después de que se han añadido 10 μl de una disolución acuosa al 10% (v/v) de dimetilsulfóxido que contiene 1 mmol/l del sustrato, la reacción enzimática es verificada por espectroscopía de fluorescencia (328 nm (ex)/393 nm(em)).

La actividad enzimática es registrada como el incremento en extinción/minuto. Los valores IC_{50} enumerados en la tabla 2 se determinan como las concentraciones de inhibidor que conducen en cada caso a 50% de inhibición de la enzima. La disolución tampón contiene Brij al 0,05% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) así como 0,1 mol/l de Tris/HCl, 0,1 mol/l de NaCl, 0,01 mol/l de CaCl_2 y 0,1 mol/l de ácido piperazin-N,N'-bis[2-etanosulfónico] (pH = 7,5). La disolución enzimática contiene 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de uno de los dominios enzimáticos preparados como se describe en Ye *et al.* La disolución del sustrato contiene 1 mmol/l del sustrato fluorogénico (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gli-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática de los dominios catalíticos de la colagenasa 3 humana (MMP-13)

Esta proteína se obtiene de INVITEK, Berlin, como una proenzima inactiva (Nº de catálogo 30 100 803).

Activación de la proenzima

Se incuban 2 partes en volumen de la proenzima con 1 parte en volumen de disolución de APMA a 37°C durante 1,5 horas. La disolución de APMA se prepara a partir de una disolución 10 mmol/L de acetato p-aminofenil-mercúrico en 0,1 mmol/L de NaOH, diluyendo con 3 partes en volumen de tampón Tris/HCl, pH 7,5 (véase más adelante). El pH se ajusta a entre 7,0 y 7,5 añadiendo 1 mmol/L de HCl. Después de que se ha activado la enzima, ésta se diluye con el tampón Tris/HCl hasta una concentración de 1,67 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Con el fin de medir la actividad enzimática, se incuban 10 μL de la disolución de la enzima durante 15 minutos con 10 μL de una disolución tampón al 3% (v/v) de dimetilsulfóxido (reacción 1). Con el fin de medir la actividad del inhibidor de la enzima, se incuban 10 μL de la disolución de la enzima con 10 μL de una disolución tampón al 3% (v/v) de dimetilsulfóxido que contiene el inhibidor de la enzima (reacción 2).

Tanto en el caso de la reacción 1 como en el caso de la reacción 2, la reacción enzimática es verificada por espectroscopía de fluorescencia (328 nm (extinción)/393 nm (emisión)) después de que se han añadido 10 μL de una disolución acuosa al 3% (v/v) de dimetilsulfóxido que contiene 0,75 mmol/L del sustrato. La actividad enzimática es registrada como el incremento en extinción/minuto.

El efecto inhibitorio se calcula como un porcentaje de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{incremento en la extinción/minuto en la reacción 2}}{\text{incremento en la extinción/minuto en la reacción 1}} \times 100 \right]$$

La IC_{50} , es decir, la concentración de inhibidor que se requiere para el 50% de inhibición de la actividad enzimática, se determina gráficamente representando los porcentajes de inhibición a diferentes concentraciones de inhibidor.

ES 2 341 612 T3

La disolución tampón contiene Brij al 0,05% (Sigma, Deisenhofen, Alemania) así como 0,1 mol/L de Tris/HCl/l, 0,1 mol/L de NaCl y 0,01 mol/L de CaCl₂ (pH = 7,5).

La disolución enzimática contiene 1,67 µg/mL del dominio enzimático.

La disolución del sustrato contiene 0,75 mmol/L del sustrato fluorogénico (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Alemania).

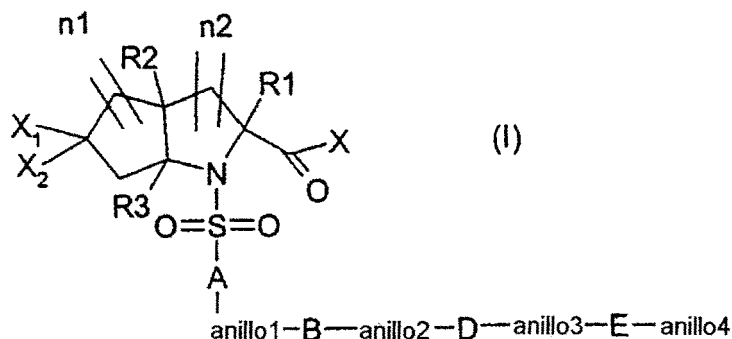
La tabla 2 siguiente muestra los resultados.

TABLA 2

Ejemplo Nº	MMP-3 IC ₅₀ (nM)	MMP-8 IC ₅₀ (nM)	MMP-13 IC ₅₀ (nM)
13	200	200	700
21	160	4	100
29	>10 000	10 000	260
57	330	320	200
61	22	3	2
63	200	3 700	4,2
64	100	20	3
65	300	100	220

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en donde

A representa alquileo (C_0-C_4),

B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

1. alquileo (C_0-C_4),
2. alquenileno (C_2-C_4),
3. $-S(O)_o-$, donde o significa el número entero cero, 1 ó 2,
4. $-NH-$,
5. $-NH-C(O)-$,
6. $-C(O)-NH-$,
7. $-NH-SO_2-$,
8. $-NH-C(O)-NH-$,
9. $-NH-C(S)-$,
10. $-NH-C(O)-O-$,
11. $-O-$,
12. $-O-C(O)-NH-$,
13. $-C(O)-$,
14. $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n significa el número entero 2 ó 3, ó
15. $-O-(CH_2)_m-NH-$, en el que m significa el número entero 2 ó 3,

el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

1. enlace covalente,
2. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o

ES 2 341 612 T3

3. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

el anillo 4 representa

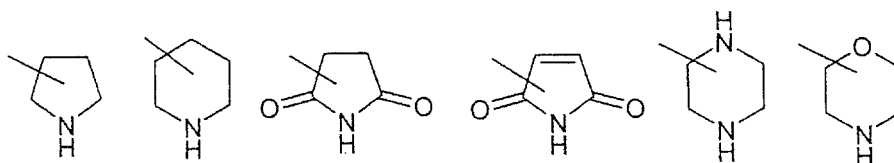
5

1. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
2. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
3. heteroarilo, en el que el heteroarilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
4. uno de los radicales siguientes

10

15

20



25

y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

G representa

30

1. átomo de hidrógeno,
2. halógeno,
3. R4, y R4 significa

35

- a) átomo de hidrógeno,
- b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo,
- c) arilo (C_6-C_{14}),
- d) heteroarilo,
- e) $-C(O)-O-R_5$, en el que R5 significa
 - e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}), o heteroarilo, o

50

- e)2) arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo,
- f) $-C(S)-O-R_5$, en el que R5 se define como anteriormente,
- g) $-C(O)-NH-R_6$, en el que R6 significa

55

- g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo, o
- g)2) arilo (C_6-C_{14}) o heteroarilo, o

60

- h) $-C(S)-NH-R_6$, en el que R6 se define como anteriormente,

4. $-O-R_4$, en el que R4 se define como anteriormente,

65

5. $-C(O)-R_5$, en el que R5 se define como anteriormente,

6. $-S(O)_p-R_4$, en el que R4 se define como anteriormente y p significa el número entero cero, 1 ó 2,

ES 2 341 612 T3

7. -NO₂,

8. -CN ó

5 9. -N(R₃)-R₄, en el que R₃ representa

9.1) átomo de hidrógeno, o

9.2) alquilo (C₁-C₆) y R₄ se define como anteriormente,

10

X representa -OH o -NH-OH,

X₁ y X₂ son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o -(C₁-C₆)-alquilo, o

15

juntos forman el radical =O,

n₁ y n₂ son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, cero, 1 ó 2,

20

R₁ representa

1. átomo de hidrógeno, o

25

2. alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o heteroarilo,

R₂ y R₃ son idénticos o diferentes y son, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

30

estando excluido el compuesto ácido 1-(tolueno-4-sulfonil)-octahidro-indol-2-carboxílico.

2. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

35

A representa alquileno (C₀-C₄),

B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

40

1. alquileno (C₀-C₄),

2. alquenileno (C₂-C₄),

3. -S(O)_o-, donde o significa el número entero cero, 1 ó 2,

45

4. -NH-,

5. -NH-C(O)-,

6. -C(O)-NH-,

50

7. -NH-SO₂-,

8. -NH-C(O)-NH-,

55

9. -NH-C(S)-,

10. -NH-C(O)-O-,

11. -O-,

60

12. -O-C(O)-NH-,

13. -C(O)-,

65

14. -O-(CH₂)_n-O-, en el que n significa el número entero 2 ó 3, o

15. -O-(CH₂)_m-NH-, en el que m significa el número entero 2 ó 3,

ES 2 341 612 T3

el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

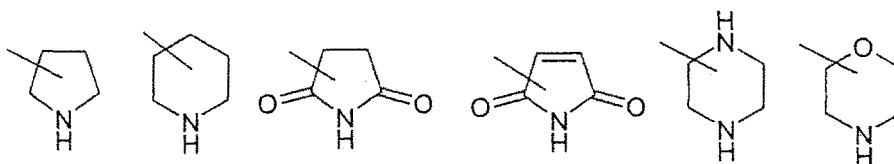
1. enlace covalente,
- 5 2. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo significa un radical de la serie fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- 10 3. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico significa un radical de la serie dihidrofurano, dioxolilo, dioxanilo, furano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, morfolinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiridinilo, tiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo o tiopiranilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente
- 15 unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

el anillo 4 representa

- 20 1. arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo significa un radical de la serie fenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, bifenililo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- 25 2. anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que al anillo heteroarílico significa un radical de la serie dihidrofurano, dioxolilo, dioxanilo, furano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, morfolinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiridinilo, tiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo o tiopiranilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente
- 30 3. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie acridinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano [2,3-b]tetra-hidrofurano, fuanilo, furazano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
- 35 4. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie acridinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano [2,3-b]tetra-hidrofurano, fuanilo, furazano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
- 40 5. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie acridinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano [2,3-b]tetra-hidrofurano, fuanilo, furazano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y
- 45 6. heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie acridinilo, azetidino, bencimidazolilo, benzofurano, benzotiofurano, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofurano [2,3-b]tetra-hidrofurano, fuanilo, furazano, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurano, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofurano, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y

están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o

- 50 4. representa uno de los radicales siguientes



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

G representa

- 65 1. átomo de hidrógeno,

ES 2 341 612 T3

2. halógeno,
3. R4, y R4 representa
 - 5 a) átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por halógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - 10 c) fenilo o naftilo,
 - d) heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - 15 e) -C(O)-O-R5, en el que R5 significa
 - e)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo es como se define anteriormente,
 - 20 e)2) fenilo o naftilo, o
 - e)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido,
 - 25 f) -C(S)-O-R5, en el que R5 se define como anteriormente,
 - g) -C(O)-NH-R6, en el que R6 significa
 - g)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - 30 g)2) fenilo o naftilo, o
 - 35 g)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido, o
 - h) -C(S)-NH-R6, en el que R6 se define como anteriormente,
4. -O-R4, en el que R4 se define como anteriormente,
- 40 5. -C(O)-R5, en el que R5 se define como anteriormente,
6. -S(O)_p-R4, en el que R4 se define como anteriormente y p es el número entero cero, 1 ó 2,
- 45 7. -NO₂,
8. -CN, o
9. -N(R3)-R4, en el que R3 significa
 - 50 9.1) átomo de hidrógeno, o
 - 9.2) alquilo (C₁-C₆) y R4 se define como anteriormente,

55 X representa -OH o -NH-OH,

X₁ y X₂ son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

60 o juntos forman el radical =O,

n1 y n2 son idénticos o diferentes y significan, independientemente el uno del otro, cero, 1 ó 2,

R1 representa

- 65 1. átomo de hidrógeno, o

ES 2 341 612 T3

- alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,

R2 y R3 son idénticos o diferentes y representan, independientemente el uno del otro, átomo de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

3. Compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que

A representa alquileno (C_0-C_4),

B, D y E son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

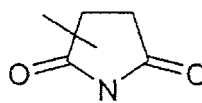
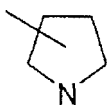
- alquileno (C_0-C_2),
- alquilenilo C_2 ,
- $-S(O)_0-$, donde 0 significa el número entero 2,
- $-NH-$,
- $-NH-C(O)-$,
- $-C(O)-NH-$,
- $-NH-C(O)-NH-$,
- $-O-$, o
- $-C(O)-$,

el anillo 1, el anillo 2 o el anillo 3 son idénticos o diferentes, y representan, independientemente unos de otros,

- enlace covalente,
- significan fenilo o naftilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- representan anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico es un radical de la serie dihidrofurano, furano, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,

el anillo 4 representa

- fenilo o naftilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente el uno del otro, una vez, dos veces o tres veces, por G,
- anillo heteroarílico aromático de 5 ó 6 miembros, en el que el anillo heteroarílico es un radical de la serie dihidrofurano, furano, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G,
- heteroarilo, en el que el heteroarilo significa un radical de la serie benzofurano, benzotiofenilo, dihidrofurano, furano, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, piridotiofenilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una vez, dos veces o tres veces, por G, o
- representa uno de los radicales siguientes



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente el uno del otro, una vez, dos veces o tres veces, por G,

ES 2 341 612 T3

G representa

1. átomo de hidrógeno,
2. Br, Cl, I o F,
3. R4, y R4 representa
 - a) átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez, dos veces o tres veces, por Br, Cl, F, cicloalquilo C_3 , fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - c) fenilo o naftilo,
 - d) heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - e) $-C(O)-O-R_5$, en el que R_5 significa
 - e)1) alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo C_3 , fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo es como se define anteriormente,
 - e)2) fenilo o naftilo, o
 - e)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido, o
 - f) $-C(O)-NH-R_6$, en el que R_6 representa
 - f)1) alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una vez o dos veces, por cicloalquilo C_3 , fenilo, naftilo o heteroarilo, donde el heteroarilo se define como anteriormente,
 - f)2) fenilo o naftilo, o
 - f)3) heteroarilo, donde el heteroarilo, definido anteriormente, está sustituido,
4. $-O-R_4$, en el que R_4 se define como anteriormente,
5. $-C(O)-R_5$, en el que R_5 se define como anteriormente,
6. $-S(O)_p-R_4$, en el que R_4 se define como anteriormente y p significa el número entero 2,
7. $-NO_2$,
8. $-CN$, o
9. $-N(R_3)-R_4$, en el que R_3 representa
 - 9.1) átomo de hidrógeno, o
 - 9.2) alquilo (C_1-C_6) y R_4 se define como anteriormente,

X representa $-OH$ o $-NH-OH$,

X_1 y X_2 son idénticos y significan átomo de hidrógeno,

n_1 y n_2 son idénticos y significan 1 o no son idénticos y n_1 es 2 y n_2 es 1,

R_1 representa átomo de hidrógeno, y

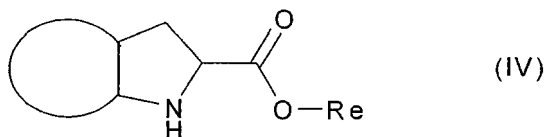
R_2 y R_3 son idénticos y representan átomo de hidrógeno.

4. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una forma estereoisómera del compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, **caracterizado** porque

ES 2 341 612 T3

- a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV,

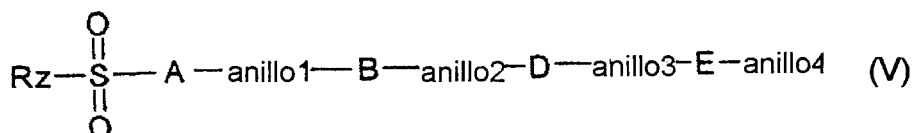
5



10

en la que Re representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster, con un compuesto de fórmula V,

15

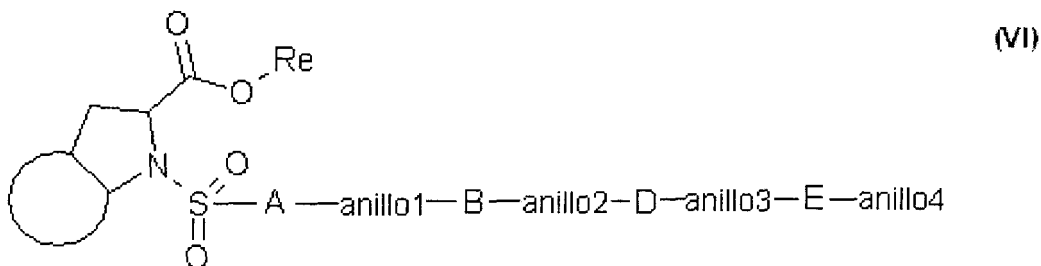


20

en la que A, B, D, E y anillo 1, anillo 2, anillo 3 y anillo 4 se definen como en la fórmula I, y en la que Rz significa átomo de cloro, imidazolilo u OH,

en presencia de una base, o después de sililación con un agente de sililación adecuado, para dar un compuesto de fórmula VI,

25



30

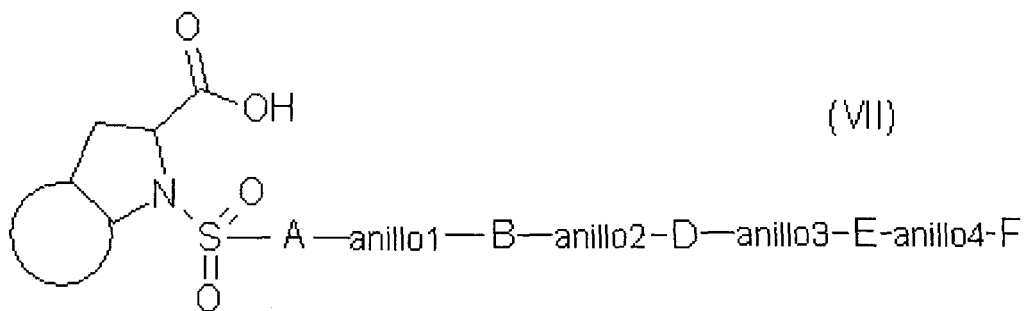
35

en la que A, B, D, E, Re y anillo 1, anillo 2, anillo 3 y anillo 4 se definen como anteriormente,

40

- b) para el caso de Re = éster, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI, que ha sido preparado de acuerdo con a), con una disolución de un álcali tal como NaOH o LiOH, y después tratar con ácido, para dar el ácido carboxílico de la fórmula I, eventualmente habiéndose llevado a cabo previamente también modificaciones en una de las cadenas laterales de los anillos anillo 1-anillo 4, donde fuera apropiado,

45



50

55

y después convertir este compuesto en el ácido hidroxámico de acuerdo con la invención, en donde X = NH-OH de la fórmula I,

60

- c) separar un compuesto de fórmula I, que ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento a) o b) y que aparece en formas enantiómeras debido a su estructura química, en los enantiómeros puros por medio de la formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización usando compuestos quirales, enantioméricamente puros, tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros resultantes y eliminación de los grupos auxiliares quirales,

65

o

ES 2 341 612 T3

- d) aislar el compuesto de fórmula I, que ha sido preparado de acuerdo con los procedimientos b) o c), en forma libre o bien, cuando están presentes grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente toleradas.

5

5. Medicamento, **caracterizado** por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 junto con una sustancia excipiente, aditivo y/u otros compuestos activos y sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

10

6. Uso del compuesto de fórmula I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3 para producir un medicamento para la profilaxis y terapia de enfermedades tales como osteoartrosis, espondilosis, la pérdida de cartilago que sigue a un trauma en las articulaciones o a un periodo relativamente largo de inmovilización de las articulaciones que sigue a daños en el menisco o la rótula o la rotura de ligamentos, enfermedades del tejido conjuntivo tales como colagenosis, enfermedades periodontales, alteraciones en la curación de heridas y enfermedades crónicas del aparato locomotor, tales como artritis aguda y crónica, inflamatoria, determinada inmunológicamente o determinada por el metabolismo, artropatías, mialgias y alteraciones en el metabolismo de los huesos, para el tratamiento de la ulceración, aterosclerosis y estenosis, el tratamiento de inflamaciones, enfermedades cancerosas, formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia, fallo cardiaco y choque séptico o profilaxis de infartos de miocardio y cerebrales.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65