



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: **PT 766672 E**

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

C07D213/42 A C07D223/10 B
C07D211/34 B A61K031/44 B
A61K031/18 B C07D405/12 B

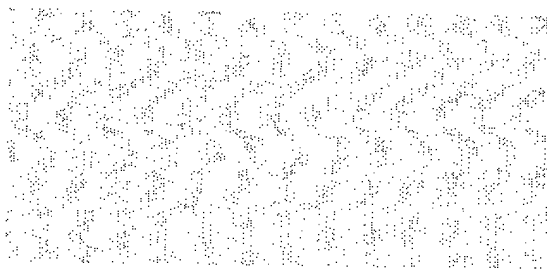
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1995.06.12</p> <p>(30) Prioridade: 1994.06.24 US 265296</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1997.04.09</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.10.04</p>	<p>(73) Titular(es): NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA CH</p> <p>(72) Inventor(es): LAWRENCE J. MACPHERSON DAVID THOMAS PARKER ARCO YINGCHEU JENG US US US</p> <p>(74) Mandatário(s): LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT</p>
--	--

(54) Epígrafe: ÁCIDOS HIDROXÂMICOS SUBSTITUÍDOS COM ARILSULFONAMIDO COMO INIBIDORES DA METALOPROTEINASE DA MATRIZ

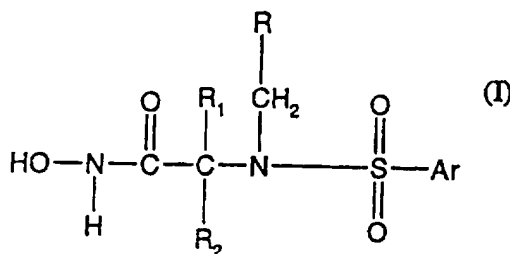
(57) Resumo:

ÁCIDOS HIDROXÂMICOS SUBSTITUÍDOS COM ARILSULFONAMIDO COMO INIBIDORES DA METALOPROTEINASE DA MATRIZ



DESCRIÇÃO**"ÁCIDOS HIDROXÂMICOS SUBSTITUÍDOS COM ARILSULFONAMIDO COMO INIBIDORES DA METALOPROTEINASE DA MATRIZ"**

O presente invento relaciona-se com compostos de fórmula I



em que

Ar é arilo carboxílico ou heterocíclico;

em que arilo carboxílico representa arilo monocíclico ou bicíclico, incluindo 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo mono-, di- ou tri-substituído por um, dois ou três radicais seleccionados de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, ciano, trifluorometilo, alquilenodioxilo inferior e oxi-C₂-C₃-alquilenos (em que alquilenodioxilo inferior é um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo metilenodioxilo ou etilenodioxilo, e em que oxi-C₂-C₃-alquilenos é também um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo oxietileno ou oxipileno);

e em que arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico ou bicíclico, incluindo piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzo-

furano, benzopirano, benzotiopirano, furano, pirrolo, tiazolo, oxazolo, isoxazolo, triazolo, tetrazolo, pirazolo, imidazolo, tieno, ou qualquer referido radical substituído, incluindo mono- ou di-substituído, por alquilo inferior ou halogéneo (em que piridilo representa 2-, 3-, ou 4-piridilo, tieno representa 2- ou 3-tieno, quinolino representa de preferência 2-, 3- ou 4-quinolino, isoquinolino representa 1-, 3- ou 4-isoquinolino, benzopirano e benzotiopirano representa 3-benzopirano e 3-benzotiopirano, respectivamente, tiazolo representa 2- ou 4-tiazolo, triazolo inclui 1-, 2- ou 5-(1,2,4-triazolo), tetrazolo inclui 5-tetrazolo e imidazolo inclui 4-imidazolo;

R é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, arilo heterocíclico - alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou heterocíclico-alquilpiperazino inferior)-alquilo inferior, ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é C₈-C₁₀-cicloalquilo, (N-acil-piperidil)-alquilo inferior, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acil ou N-alquil inferior-piperidilo)-(hidroxilou alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo), N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)- C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (amino, mono ou

Very Enter Ummmy

di-alquil inferior-amino ou acilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, 2-oxo-(pirrolidinilo, piperidinilo ou hexa-hidroazepinilo);

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

pró-fármacos derivados daqueles farmacêuticamente aceitáveis; e sais farmacêuticamente aceitáveis daqueles;

em que o termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais orgânicos ou compostos respectivamente define tais como ramificados ou não ramificados com até e incluindo 7 átomos de carbono;

e em que o termo "pró-fármaco" referido acima ou a seguir em ligação com compostos de fórmula I significa compostos nos quais o grupo CONHOH é derivatizado na forma de um O-acilo ou um derivado O-benzilo opcionalmente substituído e ao quais são convertidos por solvólise ou sob condições fisiológicas nos ácidos hidroxâmicos livres;

e ainda a um processo para a preparação destes compostos, a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, ao uso destes compostos para tratamento terapêutico do corpo humano ou animal ou para a manufactura de uma composição farmacêutica.

Preferidos são os referidos compostos de fórmula I, em que Ar é arilo carboxílico monocíclico tal como fenilo ou fenil mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₁₀-alcoxilo, hidroxilo, aril carboxílico ou heterocíclico-alcoxilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo-alcoxilo inferior, (alquil inferior, aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior ou C₃-C₇-cicloalquil-alquil inferior)-tio, alquioxil-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro,

trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino ou mono- ou di-alquil inferior-amino; ou Ar é fenilo substituído em átomos de carbono adjacentes por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; ou Ar é arilo heterocíclico monocíclico tal como tienilo ou tienilo substituído por alquilo inferior; os outros símbolos tem um significado como definido; pró-fármacos derivados daqueles farmacologicamente aceitáveis, e sais farmacologicamente aceitáveis daqueles.

Ainda mais preferidos são os compostos de fórmula I

em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₁₀-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo, aril heterocíclico-alcoxilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono ou di-substituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou Ar é fenilo substituído por C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, (alquil inferior, fenil-alquil inferior ou C₃-C₇-cicloalquil-alquil inferior)-tio, alquioxilo inferior-alcoxil inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou Ar é fenilo substituído em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou

di-alquil inferior-amino ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; bifenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; bifenil-alquilo inferior em que bifenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; (piridil, tienil, quinolinil ou tiazolilo)-alquilo inferior, trifluorometilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcanóloxil inferior-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, alcanóil inferior-amino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo); N-acilo-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; ou (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanóilamino inferior)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

Especialmente preferidos são os compostos de fórmula I

em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₇-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior, C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, alquiloxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

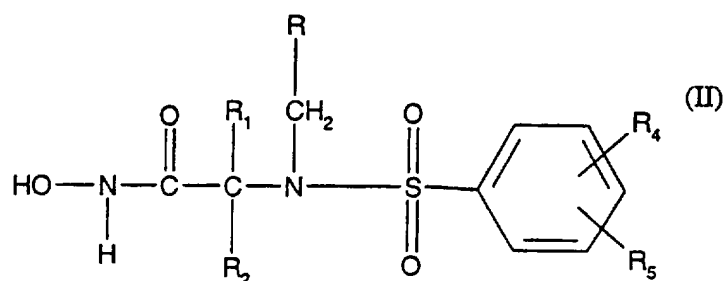
R é hidrogénio; alquilo inferior, fenil-alquilo inferior; fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tiazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior; bifenilo; bifenil-alquilo inferior; (piridil ou tienil)-alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior; (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo); N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; ou (amino, mono- ou di-alquilamino ou alcanóil inferior-amino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

um pró-fármaco farmacologicamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

Um modelo de realização particular do invento relaciona-se com compostos de fórmula II



em que

R é hidrogénio, alquilo inferior, arilo carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, aril heterocíclico-alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcóxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou aril heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior, ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior;

R₁ é pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior-

(pirrolidinilo ou hexa-hidroazepinilo); C₅-C₇-oxacicloalquilo; C₅-C₇-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-ciclo-hexilo, (amino, mono- ou dialquil inferior-amino)-ciclo-hexilo ou 2-oxo-hexa-hidroazepinilo;

R₂ é hidrogénio;

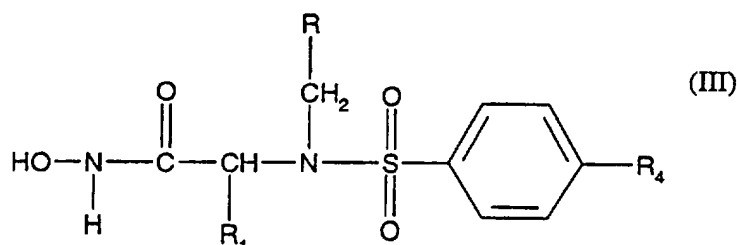
R₄ é hidrogénio, alcoxilo inferior, hidroxilo, aril carboxílico ou heterocíclico-alcoxilo inferior, alquil inferior-tio ou aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-tio, alquioxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo, alquilo inferior, nitro ou ciano;

R₅ é hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo;

ou R₄ e R₅ conjuntamente em átomos de carbono adjacentes representam metilenodioxilo, etilenodioxilo, oxietileno ou oxipropileno;

ou um pró-fármaco derivado daquele farmacêuticamente aceitável, ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

Particularmente preferidos são os compostos de fórmula III



em que R representa alquilo inferior, trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, (oxa ou tia)-C₄-C₅-cicloalquilo, biarilo, arilo carboxílico monocíclico ou arilo heterocíclico monocíclico; R₁ representa C₅-C₇-oxacicloalquilo

ou (hidroxilo, oxo ou di-alquil inferior-amino)-ciclo-hexilo; R_4 representa alcoxilo inferior ou aril carboxílico ou heterocíclico-alcóxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou um sal daquele farmacologicamente aceitável.

Ainda mais preferidos são compostos de fórmula III em que R representa arilo carboxílico monocíclico ou arilo heterocíclico monocíclico; R_1 e R_4 tem um significado como definido acima; pró-fármacos derivados daqueles farmacologicamente aceitáveis; e sais farmacologicamente aceitáveis daqueles.

Mais particularmente preferidos são os referidos compostos de fórmula III em que R representa arilo heterocíclico monocíclico seleccionado de tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, imidazolilo e piridilo, cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; ou R representa fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; R_1 representa 2- ou 3-tetra-hidrofuranilo; e R_4 representa alcoxilo inferior ou fenilo - alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

Um ainda preferido modelo de realização relaciona-se com os referidos compostos de fórmula III em que R representa 2-, 3- ou 4-piridilo ou fenilo; R_1 representa 2- ou 3-tetra-hidrofuranilo; e R_4 representa alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou sal farmacologicamente aceitável daquele

Particularmente preferidos são os referidos compostos de fórmula III em que R representa 3-piridilo ou 4-piridilo; R_1 representa 2-tetra-hidrofuranilo; e R_4 representa um alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

Como sub-grupos de qualquer grupo de compostos de fórmula I mencionados aqui são enfatizados: (a) os compostos de fórmula I em que R₁ é C₈-C₁₀-cicloalquilo, (N-alcoxi inferior-carbonil-piperidil)-(alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, N-(alcoxicarbonil inferior ou di-alquil inferior-amino-alcanoíl inferior)-(piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, hidroxí-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxí)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (di-alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino-alcanoíl inferior-amino ou alcoxi inferior-carbonilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo ou 2-oxo-piperidilo; (b) os compostos de fórmula I em que R₁ é C₈-C₁₀-cicloalquilo, (N-alcoxi inferior-carbonil-piperidil)-(alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, N-(alcoxi inferior-carbonil ou di-alquil inferior-amino-alcanoíl inferior)-(piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, hidroxí-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxí)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (di-alquil inferior-amino ou di-alquil inferior-amino-alcanoíl inferior-amino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo ou 2-oxo-piperidilo; (c) os compostos de fórmula I em que R é alquilo inferior, 2-, 3- ou 4-piridilo ou fenilo; (d) os compostos de fórmula I em que R é 2-, 3- ou 4-piridilo ou fenilo; (e) os compostos de fórmula I em que Ar é alcoxilo inferior-fenilo.

O invento relaciona-se especialmente com os compostos específicos descritos nos exemplos, pró-fármacos derivados daqueles farmacologicamente aceitáveis e sais farmacologicamente aceitáveis daqueles e em particular com os compostos específicos descritos nos exemplos e sais farmacologicamente aceitáveis daqueles.

Pró-fármacos derivados daqueles farmacologicamente aceitáveis preferidos são os derivados O-benzilo opcionalmente substituídos O-benzilo.

Os compostos do invento dependendo da natureza dos substituintes,

possuem um ou mais átomos de carbono assimétricos. Os diastereómeros e enantiómeros estão contidos no invento iminente.

Preferidos são os compostos do invento em que o átomo de carbono assimétrico nas fórmulas acima (aos quais estão ligados R_1 e/ou R_2) corresponde ao dum precursor de um aminoácido-D e ao qual está atribuído a configuração (R).

As definições gerais usadas aqui têm o seguinte significado no âmbito do presente invento, salvo indicação em contrário.

O termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais ou compostos orgânicos respectivamente, define-os como ramificados ou não ramificados com até e incluindo 7, de preferência até e incluindo 4 e vantajosamente ou um dois átomos de carbono.

Um grupo alquilo inferior é ramificado ou não ramificado e contém 1 a 7 átomos de carbono, de preferência 1-4 átomos, e representa por exemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo ou isobutilo.

Um grupo alcoxilo (ou alquioxilo) inferior contém de preferência 1-4 átomos de carbono, vantajosamente 1-3 átomos de carbono, e representa por exemplo etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ou com mais vantagem metoxilo.

Halogéneo (halo) representa de preferência cloro ou flúor mas pode também ser bromo ou iodo.

Mono- ou poli-halo-alquilo inferior representa alquilo inferior de preferência substituído por um, dois ou três halogéneos, de preferência flúor ou cloro, e.g. trifluorometilo ou trifluoroetilo.

Ariolo representa ariolo carboxílico ou heterocíclico.

Derivados acilo de pró-fármacos são de preferência aqueles derivados de um ácido carbônico orgânico, um ácido carboxílico orgânico ou um ácido carbâmico.

Um derivado acilo o qual é derivado de um ácido carboxílico orgânico é, por exemplo, alcanoílo inferior, fenilo - alcanoílo inferior ou aroílo não substituído ou substituído, tal como benzoílo.

Um derivado acilo o qual é derivado de um ácido carbônico orgânico é, por exemplo, alcoxicarbonilo, especialmente alcoxicarbonilo inferior, o qual é não substituído ou substituído por ariolo carboxílico ou heterocíclico ou é cicloalcoxicarbonilo, especialmente C₃-C₇-cicloalquilalcoxicarbonilo, o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior.

Um derivado acilo o qual é derivado de um ácido carbâmico é, por exemplo, amino-carbonilo o qual é substituído por alquilo inferior, ariolo carboxílico ou heterocíclico-alquilo inferior, ariolo carboxílico ou heterocíclico, alquilenos inferior ou alquilenos inferior interrompido por O ou S.

Pró-fármacos derivados de O-benzilo opcionalmente substituído são de preferência benzilo ou benzilo mono-, di-, ou tri-substituído por e.g., alquilo inferior, alcóxilo inferior, amino, nitro, halogênio e/ou trifluorometilo.

Um exemplo para oxi-C₂-C₃-alquilenos-fenilo é 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ilo.

Preferido como arilo carboxílico é fenilo ou fenilo monosubstituído por alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior ou trifluorometilo, especialmente fenilo ou fenilo monosubstituído por alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo, e em particular fenilo.

De preferência, arilo heterocíclico é piridilo, quinolinilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, ou qualquer referido radical substituído, especialmente mono- ou di-substituído, por alquilo inferior ou halogéneo; e em particular piridilo.

Biarilo é de preferência biarilo carboxílico, e.g. bifenilo, nomeadamente 2,3 ou 4-bifenilo, vantajosamente 4-bifenilo, cada opcionalmente substituído por e.g., alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano.

C_3 - C_{10} -cicloalquilo, e.g. C_8 - C_{10} -cicloalquilo, representa um hidrocarboneto cíclico saturado opcionalmente substituído por alquilo inferior o qual contém 3 (ou 8, respectivamente) a 10 carbonos no anel e é vantajosamente ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo ou ciclooctilo opcionalmente substituído por alquilo inferior.

(Oxa ou tia)- C_3 - C_6 -cicloalquilo representa um radical cíclico saturado em que 1 ou 2, de preferência 1, átomo(s) de oxigénio ou enxofre e de preferência 4-5 átomos de carbono formam um anel, e.g. tetra-hidopirano, tetra-hidofurano, tetra-hidropirano ou tetra-hidrotienilo. (Oxa ou tia)- C_7 - C_{10} -cicloalquilo é definido analogamente, e representa e.g. oxaciclo-heptilo ou oxaciclooctilo.

Oxa-ciclo-hexano significa tetra-hidropirano, e tia-ciclo-hexano

significa tetra-hidrotiopirano. C₅-(Oxa ou tia)cicloalquilo significa tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidrotienilo, respectivamente [cada contendo 4 átomos de carbono no anel e 1 heteroátomo no anel (oxigênio ou enxofre respectivamente)].

Oxo representa o substituinte =O; por exemplo, 4-oxociclo-hexilo é idêntico a "ciclo-hexanon-4-ilo".

Aril carboxílico-alquilo inferior representa de preferência aril-C₁-C₄-alquilo de cadeia linear ou ramificada no qual arilo carboxílico tem significado como definido acima, e.g. benzil ou fenil-(etilo, propilo ou butilo), cada não substituído ou substituído no anel fenilo como definido em arilo carboxílico acima, vantajosamente benzilo opcionalmente substituído.

Aril heterocíclico-alquilo inferior representa de preferência aril heterocíclico-C₁-C₄-alquilo de cadeia linear ou ramificada no qual o arilo heterocíclico tem significado como definido acima, e.g. 2-, 3- ou 4-piridilmetilo ou (2-, 3- ou 4-piridilo)-(etilo, propilo ou butilo); ou 2- ou 3-tienilmetilo ou (2- ou 3-tienil)-(etilo, propilo ou butilo); 2-, 3- ou 4-quinolinilmetil ou (2-, 3- ou 4-quinolinil)-(etilo, propilo ou butilo); ou 2-, ou 4-tiazolilmetil ou (2-, ou 4-tiazolil)-(etilo, propilo ou butilo).

Cicloalquil-alquilo inferior representa e.g. (ciclopentil- ou ciclohexil)-(metilo ou etilo).

Biaril-alquilo inferior representa e.g. 4-bifenilil-(metilo ou etilo).

Acilo é derivado de um ácido carboxílico orgânico, ácido carbônico ou ácido carbâmico.

Acilo representa e.g. alcanoílo inferior, aril carboxílico-alcanoílo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, aroílo, di-alquil inferior-aminocarbonilo ou di-alquil inferior-amino inferior-alcanoílo. De preferência, acilo é alcanoílo inferior.

Acilamino representa e.g. alcanoíl inferior-amino ou alcoxi inferior-carbonilamino.

Acilamino-alquilo inferior em R é R_3 -CONH-alquilo inferior no qual R_3 representa e.g. alquilo inferior, alcoxilo inferior, aril-alquilo inferior, aril-alcoxilo inferior, arilo carboxílico ou heterocíclico, di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, N-alquilpiperidilo, ou (di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piridil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior.

Alcanoílo inferior representa e.g. C_1 - C_7 -alcanoílo incluindo formilo, e é de preferência C_2 - C_4 -alcanoílo tal como acetilo ou propionilo.

Aroílo representa e.g. benzoílo ou benzoílo mono- ou di-substituído por um ou dois radicais seleccionados de alquilos inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, ciano e trifluorometilo; ou 1- ou 2-naftoílo; e também e.g., piridilcarbonilo.

Alcoxi inferior-carbonilo representa de preferência C_1 - C_4 -alcoxicarbonilo, e.g., etoxicarbonilo.

Alquilenos inferior representa quer alquilenos de cadeia linear quer ramificada de 1 a 7 átomos de carbono e representa de preferência alquilenos de cadeia linear de 1 a 4 átomos de carbono, e.g., cadeia de metileno, etileno,

propileno ou butileno, ou a referida cadeia de metileno, etileno, propileno ou butileno mono-substituída por C₁-C₃-alquilo (vantajosamente metilo) ou dissubstituído no mesmo ou em diferentes átomos de carbono por C₁-C₃-alquilo (vantajosamente metilo), o número total de átomos de carbono sendo até e incluindo 7.

Carboxilo esterificado é por exemplo alcóxicarbonilo ou benzilóxicarbonilo inferior.

Carboxilo amidado é por exemplo aminocarbonilo, mono- ou di-alquilaminocarbonilo inferior.

Sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos ácidos do invento são sais formados com bases, nomeadamente sais catiónicos tais como sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, bem como sais de amónio, tais como amónio, trimetilamónio, dietilamónio, e sais de tris-(hidroximetil)-metilamónio.

De forma semelhante sais de adição ácida, tais como sais minerais, ácidos orgânicos carboxílicos e sulfónicos e.g. ácido clorídrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, são também possíveis desde que um grupo básico, tal como piridilo, constitua parte da estrutura.

Os compostos do invento apresentam propriedades farmacológicas valiosas em mamíferos incluindo o homem e são particularmente úteis como inibidores de enzimas metaloproteínases degradantes da matriz (=metaloproteínases).

Metaloproteínases degradantes da matriz, tais como gelatinase,

stromelisina e colagenase, estão envolvidas na degradação do tecido de matriz (e.g. colapso do colagénio) e têm sido implicadas em muitos estados patológicos envolvendo metabolismo anormal do tecido conjuntivo e membrana basal da matriz, tal como artrite (e.g. osteoartrite e artrite reumatóide), ulceração de tecidos (e.g. ulceração da córnea, epiderme e gástrica), cicatrização anormal de feridas, doença periodontal, doença do osso (e.g. doença de Paget e osteoporose), metástase ou invasão de tumor, bem como infecção pelo HIV (como referido em J. Leuk. Biol. 52 (2): 244-248, 1992).

Como os compostos do invento são inibidores da stromelisina, gelatinase e/ou colagenase e inibem a degradação da matriz, eles são particularmente úteis em mamíferos como agentes para o tratamento de e.g. osteoartrite, artrite reumatóide, ulceração da córnea, doença periodontal, metástase de tumor, progressão de infecção pelo HIV e perturbações relacionadas com infecção pelo HIV e osteoporose.

Ilustrativos da actividade inibitória da metaloproteinase degradante da matriz, os compostos do invento evitam a degradação da cartilagem causada pela stromelisina endógena ou exógena em mamíferos. Eles inibem e.g. a degradação do agregano induzida pela stromelisina (proteoglicano fortemente agregante), proteína de ligação ou colagénio de tipo IX em mamíferos.

Os efeitos benéficos são avaliados em testes farmacológicos geralmente conhecidos na arte, e como ilustrados aqui.

As propriedades citadas acima são demonstráveis em testes in vitro e in vivo, usando vantajosamente mamíferos, e.g. ratos, cobaios, cães, coelhos, ou órgãos e tecidos isolados, bem como preparações de enzimas de mamíferos. Os referidos compostos podem ser aplicados in vitro na forma de soluções, e.g. de

preferência soluções aquosas, e *in vivo* quer entericamente ou parentericamente, vantajosamente oralmente, e.g. como uma suspensão ou em solução aquosa. A dosagem *in vitro* pode variar entre cerca de concentrações de 10^{-5} e 10^{-10} molar. A dosagem *in vivo* pode variar, dependendo da via de administração, entre cerca de 0.1 a 50 mg/kg.

Um teste para determinar a inibição da actividade da stromelisina é baseado na hidrólise da Substância P usando um processo modificado de Harrison et al (Harrison, R. A., Teahan J., e Stein R., "A semicontinuous, high performance chromatography based assay for stromelysin", *Anal. Biochem.* **180**, 110-113 (1989)). Neste ensaio, Substância P é hidrolisada pela stromelisina humana recombinante para gerar um fragmento, Substância P7-11, a qual pode ser quantificada por HPLC. Num ensaio típico, uma solução "stock" 10 mM de um composto a ser testado é diluída no tampão do ensaio a 50 mM, misturada 1:1 com 8 mg de stromelisina humana recombinante (peso mol. 45-47 kDa, 2 Unidades; em que 1 Unidade produz 20 mmoles da substância P7-11 em 30 minutos) e incubada juntamente com Substância P 0.5 mM num volume final de 0,125 ml durante 30 minutos a 37 °C. A reacção é parada pela adição de EDTA 10 mM e a Substância P7-11 é quantificada em RP-8 HPLC. O IC_{50} para inibição da actividade da stromelisina e K_i são calculados a partir da reacção controle sem inibidor. Típicamente, valores de k_i desde 10 a 200 nM são obtidos.

A actividade da stromelisina pode também ser determinada usando agrecano humano como um substrato. Este ensaio permite a confirmação *in vitro* de que um composto pode inibir a acção da stromelisina na seu substrato natural de carga fortemente negativa, agrecano (proteoglicano fortemente agregante). Dentro da cartilagem, o proteoglicano existe como um agregado ligado a hialuronato. O proteoglicano humano agregado ao hialuronato é usado como uma enzima substrato. O ensaio é preparado em placas de microtítulo de 96 poços permitindo a avaliação rápida de compostos. O ensaio tem três passos principais.

1) as placas são revestidas com hialuronato (cordão umbilical humano, 400 ug/ml), bloqueado com BSA (5 mg/ml) e depois proteoglicano (cartilagem articular humana D1 - condroitinase ABC digerida, 2mg/ml) é ligado ao hialuronato. As placas são lavadas entre cada passo.

2) Tampões + inibidor (1 a 5 000 nM) + stromelisina humana recombinante (1-3 Unidades/poço) são adicionadas aos poços. As placas são seladas com fita e incubadas durante a noite a 37 °C. As placas são então lavadas.

3) Um anti-corpo (3B3) primário (ratinho IgM, 1:10 000) é usado para detectar os fragmentos restantes. Um anti-corpo secundário, peroxidase-ligada anti-IgM, é ligado ao anti-corpo primário. OPD é então adicionado como um substrato para a peroxidase e a reação é parada com ácido sulfúrico. O IC_{50} para inibição da actividade da stromelisina é derivado graficamente e K_i é calculado. Valores de K_i de cerca de 50 nM ou acima são obtidos.

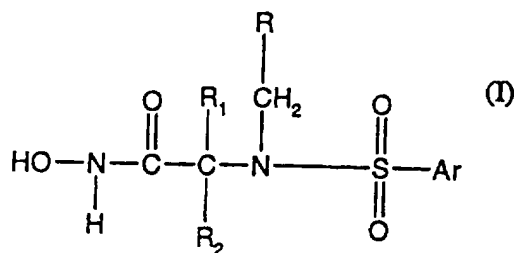
A actividade da collagenase é determinada como se segue: placas de microtítulo de noventa e seis poços de fundo plano são primeiro revestidas com colagénio bovino tipo I (35 ug/poço) durante um período de dois dias a 30 °C usando uma atmosfera humidificada e depois seca, as placas são lavadas, secas ao ar durante 3-4 horas, seladas com um envolvente de "Saran" e guardadas num frigorífico. Collagenase fibroblasto humana recombinante e um composto teste (ou tampão) são adicionados aos poços (volume total = 0,1 ml) e as placas são incubadas durante duas horas a 35 °C em condições humidificadas; a quantidade de collagenase usada por poço é aquela que causa aproximadamente 80% da digestão máxima de colagénio. Os meios de incubação são removidos dos poços, os quais são lavados com tampão, seguido de água. "Azul de Coomassie" é adicionado aos poços durante 25 minutos, removido, e os poços são novamente

passados com água. Sulfato de dodecilo sódio (20% em dimetilformamida a 50% em água) é adicionado para solubilizar o colagénio manchado restante e a densidade óptica ao comprimento de onda de 570 nM é medida. A diminuição na densidade óptica devida à collagenase (a partir da collagenase sem enzima) é comparada com a diminuição em densidade óptica devida à enzima na presença do composto teste, e a percentagem de inibição da actividade da enzima é calculada. Os IC₅₀ são determinados a partir de um intervalo de concentração de inibidores (4-5 concentrações, cada uma testada em triplicado), e os valores de Ki são calculados. Os valores de Ki de cerca de 50 nM ou acima são obtidos.

O efeito dos compostos do invento in vivo podem ser determinados em coelhos. Tipicamente, quatro coelhos são doseados oralmente com um composto até quatro horas antes de ser injectado intra-articularmente em ambos os joelhos (N=8) com 40 Unidades de stromelisina humana recombinante dissolvida em Tris 20 mM, CaCl₂ 10 mM, e NaCl 0,15 mM a pH 7,5. Duas horas mais tarde os coelhos são sacrificados, a lavagem sinovial é recolhida, e sulfato de queratano (KS) e os fragmentos de glicosaminoglicano sulfatado (S-GAG) libertados na articulação são quantificados. O sulfato de queratano é medido por uma ELISA de inibição usando o método de Thonar (Thonar, E.J.-M.A., Lenz, M.E., Klinsworth, G.K., Caterson, B., Pachman, L.M., Glickman, P., Katz, R., Huff, J., Keuttner, K.E. Quantification of keratan sulfate in blood as a marker of cartilage catabolism. *Arthr. Rheum.* 28, 1367-1376 (1985)). Os glicosaminoglicanos sulfatados são medidos digerindo primeiro a lavagem sinovial com hialuronidase "streptomyces" e depois medindo a ligação do corante DMB usando o método de Goldberg (Goldberg, R.L. e Kolibas, L., An improved method for determining proteoglycan synthesized by chondrocytes in culture. *Connect. Tiss. Res.* 24., 265-275 (1990)). Para um estudo i.v., um composto é solubilizado em 1 ml de PEG-400, e para um estudo p.o, um composto é administrado em 5 ml de amido de milho fortificado por quilograma de peso do corpo.

O efeito de protecção contra a degradação da cartilagem em perturbações artríticas é determinada e.g. num modelo cirúrgico de osteoartrite descrito em *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 26, 875-886 (1983). O efeito nas ulcerações, e.g. ulcerações oculares, é determinado e.g. no coelho pela medição da redução da ulceração da córnea causada por uma queimadura de base na córnea.

Além disso, o invento relaciona-se com o uso de um composto de fórmula I



(a) Ar é arilo carboxílico ou heterocíclico;

em que arilo carboxílico representa arilo monocíclico ou bicíclico, incluindo 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo mono-, di- ou tri-substituído por um, dois ou três radicais seleccionados de alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, ciano, trifluorometilo, alquilenos inferior-dioxilo e oxi-C₂-C₃-alquilenos (em que alquilenos inferior-dioxilo é um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo metilendioxilo ou etilendioxilo, e em que oxi-C₂-C₃-alquilenos é também um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo oxietileno ou oxipropileno);

e em que arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico ou

bicíclico, incluindo piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzo-furanilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, ou qualquer referido radical substituído, incluindo mono- ou di-substituído, por alquilo inferior ou halogéneo (em que piridilo representa 2-, 3-, ou 4-piridilo, tienilo representa 2- ou 3-tienilo, quinolinilo representa de preferência 2-, 3- ou 4-quinolinilo, isoquinolinilo representa 1-, 3- ou 4-isoquinolinilo, benzopiranilo e benzotiopiranilo representa 3-benzopiranilo e 3-benzotiopiranilo, respectivamente, tiazolilo representa 2- ou 4-tiazolilo, triazolilo inclui 1-, 2- ou 5-(1,2,4-triazolilo), tetrazolilo inclui 5-tetrazolilo e imidazolilo inclui 4-imidazolilo;

R é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, arilo heterocíclico -alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior, ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, aril heterocíclico-alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₁₀-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, (aril carboxílico ou heterocíclico)-alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou

sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aryl carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquil inferior, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, piperidilo, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-(hidroxil ou alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior ou N-acil(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (amino, mono ou di-alquilamino ou acilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, 2-oxo-(pirrolidinilo, piperidinilo ou hexa-hidroazepinilo);

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) em que R e R₁ juntos com a cadeia à qual estão ligados formam um anel de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, piperidina, oxazolidina, tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como deffinido em (a); ou

(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tia-ciclo-hexano, indano, tetralina, piperidina ou piperidina substituída no azoto por acilo, alquilo inferior, aril carboxílico ou heterocíclico-alquilo inferior, (carboxil, carboxil esterificado ou amidificado)-alquilo inferior ou por alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R tem o significado como definido em (a);

pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis derivados daqueles; e sais farmacêuticamente aceitáveis daqueles;

em que o termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais ou compostos orgânicos define-os respectivamente como ramificado ou não ramificado com até e incluindo 7 átomos de carbono;

e em que o termo "pró-fármaco" referido acima ou a seguir relacionado com compostos de fórmula I significa compostos nos quais o grupo CONHOH é derivatizado na forma de um O-acilo ou dum derivado de O-benzilo opcionalmente substituído e os quais são convertidos por solvólise ou em condições fisiológicas nos ácidos hidroxâmicos livres;

para a manufactura de um medicamento para o tratamento de estados que são responsáveis pela inibição da actividade da metaloelastase do macrófago, ou para o tratamento de arteriosclerose e restenose, ou para aplicações oculares seleccionadas a partir do tratamento de pterigion, queratite, ceratocone, glaucoma de ângulo aberto ou retinopatias, e o uso em conjunção com a cirurgia refractiva (laser ou de incisão) para minizar efeitos adversos.

A actividade inibitória da metaloelastase do macrófago (MME) pode ser determinada e.g. medindo a inibição da degradação de [³H]-elastina por metaloelastase de macrófago de ratinho recombinante truncado como se segue:

Cerca de 2 ng de metaloelastase de macrófago de ratinho recombinante truncado (FASEB Journal Vol. 8, A151, 1994), purificada por cromatografia em coluna de Q-Sepharose é incubada com compostos teste nas concentrações desejadas na presença de CaCl₂ 5 mM, NaCl 400 mM, [³H]elastina (60 000 cpm/tubo), e Tris 20 mM, pH 8.0, a 37 °C durante a noite. As amostras são agitadas numa centrífuga a 12 000 rpm durante 15 minutos. Uma alíquota do sobrenadante é contada num contador de cintilações para quantificar a

[³H]elastina degradada. IC₅₀ são determinados a partir de um intervalo de concentrações dos compostos teste e a percentagem de inibição da actividade do enzima obtida. Tipicamente, valores de IC₅₀ desde 1 a 10 mM ou acima são obtidos.

A inibição da metaloselastase do macrófago a qual está envolvida na degradação da elastina torna os compostos do invento apropriados para o tratamento de perturbações pulmonares (brônquicas), e.g. enfisema. O efeito dos compostos do invento para o tratamento do enfisema é determinado e.g. em modelos animais descritos em *American Review of Respiratory Disease* 117, 1109 (1978).

Efeito dos compostos do invento na arteriosclerose: a destabilização ou rotura das placas de arteriosclerose em mamíferos por metaloproteinases da matriz é um factor contribuinte para síndrome coronária aguda, ataques cardíacos e síncope ocorrendo em condições de arteriosclerose em mamíferos. Compostos do invento estabilizam as placas de arteriosclerose (inibem a sua rotura) e são assim úteis no tratamento de arteriosclerose em mamíferos.

As placas de arteriosclerose a partir de coelhos alimentados a colesterol contém metaloproteinases da matriz activadas como descrito por Sukhova et al, *Circulation* 90, I 404 (1994). O efeito inibitório dos compostos do invento na actividade da enzima metaloproteinase da matriz em placas de arteriosclerose de coelhos é determinado por zimografia in situ, como descrito por Gallis et al, *J. Clin.* 94, 2493 (1994), e é indicativo da estabilização da placa.

Efeito dos compostos do invento na restenose: Indicativo do efeito dos compostos do invento em restenose e remodelação vascular e.g. pós-

angioplastia ou pós-arterectomia, os compostos do invento inibem a formação prematura de lesão interna (a 7 e 9 dias) seguindo-se à lesão por "balão" no modelo da artéria carótida submetida a "balão" do ratinho.

De preferência, o invento relaciona-se com o uso de um composto de fórmula I

(a) em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₁₀-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo, aril heterocíclico-alcoxilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou Ar é fenilo substituído por C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior (alquil inferior, fenil-alquilo inferior ou C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior)-tio, alquioxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou Ar é fenilo substituído em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo); amino, mono- ou di-alquilamino inferior ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou um radical arilo heterocíclico

seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou dissubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; bifenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; bifenil-alquilo inferior em que bifenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; (piridil, tienil, quinolinil ou tiazolil)-alquilo inferior, trifluorometilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcanoiloxil inferior-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, alcanoil inferior-amino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; fenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; piridilo; tienilo, bifenilo; bifenil-alquilo inferior; aril heterocíclico-alquilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de tiazolilo, pirazolilo, piridilo, imidazolilo e tetrazolilo cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo-alquilo inferior; hidroxilo-alquilo inferior; alcanoil inferior-oxil-alquilo inferior; alcoxil inferior-alquilo inferior; (fenil ou piridil)-alcoxil inferior-alquilo inferior; alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior; (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior; (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo

ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; alcanóil inferior-amino-alquilo inferior; R₃-CONH-alquilo inferior em que R₃ representa (di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, ou N-alquilpiperidil)-alquilo inferior; piperidilo; pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior - ou N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanóil inferior-amino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) ou em que R e R₁ juntos com a cadeia à qual estão ligados formam um anel de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, piperidina, oxazolidina, tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como definido em (a); ou

(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tiaciclo-hexano, indano, tetralina, e piperidina a qual é não substituída ou substituída no azoto por alcanóil inferior, di-alquil inferior-amino-alcanóil inferior, alcoxi inferior-carbonilo, (morfolino, tiomorfolino ou piperidino)-carbonilo, alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alquilo inferior, (carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, benziloxicarbonilo, aminocarbonilo ou mono- ou di-alquil inferior-aminocarbonilo)-alquilo inferior ou alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R têm o significado como definido em (a);

um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

Especialmente, o invento relaciona-se com o uso de um composto de fórmula I

(a) em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₇-alcoxilo, hidroxilo, fenil-alcoxilo inferior, C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, alquioxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio; alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tiazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior; bifenilo; bifenil-alquilo inferior; (piridil ou tienil)-alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior; (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior;

R₁ é hidrogénio; alquilo inferior; fenil-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquile-

nodioxilo; bifenil-alquilo inferior; aril heterocíclico-alquilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de tiazolilo, pirazolilo, piridilo, imidazolilo e tetrazolilo cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; C₃-C₁₀-cicloalquilo; C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alcoxilo inferior-alquilo inferior; alquilo inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo)-alquilo inferior; (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior; (N-alquil-piperazino inferior ou N-fenil-alquilpiperazino inferior)-alquilo inferior; (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; alcanóil inferior-amino-alquilo inferior; R₃-CONH-alquilo inferior em que R₃ representa (di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; piperidilo; pirrolidinilo; hexahidroazepinilo; N-alquil inferior- ou N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo)-oxacloalquilo; (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanóil inferior-amino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) ou em que R e R₁ juntos com a cadeia à qual estão ligados formam um anel de tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como definido em (a); ou

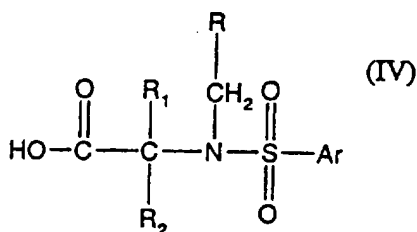
(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tiaciclo-hexano; e piperidina a qual é não substituída ou substituída no azoto por

alcanoílo inferior, di-alquil inferior-amino-alcanoílo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, (morfolino, tiomorfolino ou piperidino)-carbonilo, alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alquilo inferior, (carboxil, alcoxi inferior-carbonil, aminocarbonil ou mono- ou di-alquil inferior-aminocarbonil)-alquilo inferior ou alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R têm o significado como definido em (a);

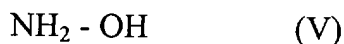
um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

Em particular, os compostos específicos revelados nos exemplos são usados de acordo com o invento.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados e.g. por condensação de um ácido carboxílico de fórmula IV,



ou um derivado funcional reactivo daquele, em que R, R₁, R₂ e Ar têm o significado como definido na reivindicação 1, com hidroxilamina de fórmula V,



opcionalmente na forma protegida, ou um sal daquele;

e, se necessário, protegendo temporariamente quaisquer grupo(s) reactivo(s) interferentes, e libertando depois o composto resultante do invento; e,

se necessário ou desejado, convertendo um composto resultante do invento noutra composto do invento num outro composto do invento, e/ou, se desejado, convertendo um composto resultante livre num sal ou um sal resultante num composto livre ou noutra sal; e/ou separando uma mistura de isómeros ou racematos obtidos nos isómeros ou racematos simples; e/ou, se desejado, resolvendo um racemato nos antípodas ópticos.

Em compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos do invento numa maneira descrita aqui, grupos funcionais presentes, tais como grupos amino, carboxilo e hidroxilo, são opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos amino, carboxilo e hidroxilo protegidos são aqueles que podem ser convertidos em condições suaves nos grupos amino e hidroxilo livres sem que o esqueleto molecular seja destruído ou outras reacções secundárias indesejáveis tenham lugar.

O objectivo de introduzir grupos protectores é proteger os grupos funcionais de reacções indesejáveis com componentes de reacção nas condições usadas para levar a cabo uma transformação química desejada. A necessidade e escolha de grupos protectores para uma reacção particular é conhecida dos especialistas na técnica e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte é parte e das condições da reacção. Grupos protectores bem-conhecidos que satisfazem estas condições e a sua introdução e remoção são descritos por exemplo, em J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1991

Nos processos citados aqui, derivados funcionais reactivos de

ácidos carboxílicos representam, por exemplo, anidridos especialmente anidridos mistos, halogenetos de ácido, azidas de ácido, ésteres alquílicos inferiores e ésteres activados daqueles. Anidridos mistos são de preferência os do ácido pivalico, ou dum hemiéster alquilo inferior (etilo, isobutilo) do ácido carbónico; halogenetos de ácido são por exemplo cloretos ou brometos, ésteres activados por exemplo ésteres succinimido, ftalimido ou 4-nitrofenilo; ésteres de alquilo inferior são por exemplo os ésteres metílico ou etílico.

Também, um derivado reactivo esterificado de um álcool em qualquer uma das reacções citadas aqui representam o referido álcool esterificado por um ácido forte, especialmente um ácido inorgânico forte, tal como um ácido hidro-halogénico, especialmente ácido hidrocloreídrico, hidrobromídrico ou hidroiódico, ou ácido sulfúrico, ou por um ácido orgânico forte, especialmente um ácido orgânico sulfónico forte, tal como um ácido sulfónico alifático ou aromático, por exemplo ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbenzenossulfónico ou ácido 4-bromobenzenossulfónico. Um referido derivado esterificado reactivo é especialmente halogéneo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, ou sulfoniloxilo alifaticamente ou aromaticamente substituído, por exemplo metanosulfoniloxilo, 4-metilbenzenossulfoniloxilo (tosiloxilo).

Nos processos acima para a síntese de compostos do invento podem ser levados a cabo de acordo com metodologia geralmente conhecida na técnica para a preparação de ácidos hidroxâmicos e derivados daqueles.

A síntese de acordo com o processo acima (envolvendo a condensação de um ácido carboxílico livre de fórmula IV com um derivado de hidroxilamina de fórmula V com um hidroxilo opcionalmente protegido, pode ser levada a cabo na presença de um agente condensante, e.g. 1,1'-carbonildi-imidazole, ou N-(dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida ou dicitclo-hexilcarbodi-

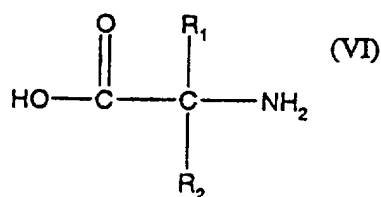
imida, com ou sem 1-hidroxibenzotriazole num solvente inerte apolar, tal como dimetilformamida ou diclorometano, de preferência à temperatura ambiente.

A síntese envolvendo a condensação de um derivado funcional reactivo de um ácido de fórmula IV como definido acima, e.g. um cloreto anidrido misto de ácido ou com hidroxilamina com um hidroxilo opcionalmente protegido, ou um sal daquela, na presença de uma base tal como trietilamina pode ser levada a cabo, a uma temperatura variando de preferência desde cerca de -78 °C a +75 °C, num solvente orgânico inerte tal como diclorometano ou tolueno.

Formas protegidas de hidroxilamina (de fórmula V) no processo acima são aquelas em que o grupo hidroxilo é protegido por exemplo como um éter t-butilico, um éter benzílico ou éter tetra-hidropiraniolo. Remoção dos referidos grupos protectores é levada a cabo de acordo com métodos bem conhecidos da arte, e.g. hidrogenólise ou hidrólise ácida. Hidroxilamina é de preferência produzida in situ a partir de uma sal de hidroxilamina, tal como hidrocloreto de hidroxilamina.

Os ácidos carboxílicos de partida de fórmula IV podem ser preparados como se segue:

Um aminoácido de fórmula VI

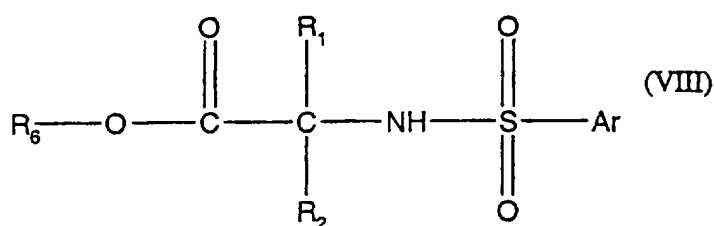


em que R₁ e R₂ têm significado como definido aqui, é primeiro esterificado com

um álcool inferior, e.g. metanol, na presença de e.g. cloreto de tionilo para obter um aminoéster o qual é tratado com um derivado funcional reactivo do ácido arilsulfónico apropriado de fórmula VII



em que Ar tem o significado como definido aqui e acima, e.g. com o cloreto de arilsulfonilo, na presença de uma base apropriada tal como trietilamina usando um solvente polar tal como tetra-hidrofurano, tolueno, acetonitrilo para obter um composto de fórmula VIII



em que R_1 , R_2 e Ar têm significado como definido aqui e R_6 é um grupo protector, e.g. alquilo inferior. Tratamento daquele com um derivado reactivo esterificado de um álcool de fórmula IX



em que R tem significado como definido aqui, tal como o halogeneto, e.g. o cloreto, brometo ou iodeto derivados daquele, na presença de uma base apropriada, tal como carbonato de potássio ou hidreto de sódio, num solvente polar tal como dimetilformamida. O composto resultante correspondendo a um éster de um composto de fórmula IV pode então ser hidrolisado no ácido de fórmula IV, usando métodos padrão suaves de hidrólise de éster, de preferência em condições acídicas.

Os materiais de partida de fórmula VI, VII e IX são quer conhecidos na arte, ou podem ser preparados por métodos bem-conhecidos na arte ou como descritos aqui.

Aminoácidos-D opticamente activos de fórmula VI (os enantiómeros-R) podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos da arte, e.g. de acordo com métodos descritos em *Tetrahedron Letters* 28, 39 (1987), *J. Am. Chem. Soc.* 109, 7151 (1987) e *J. Am. Chem. Soc.* 110, 1547 (1988).

As reacções mencionadas acima são levadas a cabo de acordo com métodos padrão, na presença ou ausência de diluente, de preferência os que sejam inertes aos reagentes e sejam solventes daqueles, de catalisadores, agentes condensantes ou outros agentes respectivamente e/ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas (de preferência a ou perto do ponto de ebulição dos solventes usados), e a pressão atmosférica ou super atmosférica. Os solventes preferidos, catalisadores e condições de reacção são dados a conhecer nos exemplos ilustrativos em apêndice.

O invento inclui ainda qualquer variante dos processos presentes, nos quais um produto intermediário obtido em qualquer passo daquele é usado como material de partida e os passos seguintes são levados a cabo, ou o processo é descontinuado em qualquer estado daquele, ou no qual os materiais de partida são formados in situ nas condições da reacção, ou nos quais os componentes da reacção são usados na forma dos seus sais ou antípodas opticamente activos.

Compostos do invento e intermediários podem também ser convertidos uns nos outros de acordo com métodos geralmente conhecidos "per se".

O invento também se relaciona com quaisquer novos materiais de partida e processos para a sua manufactura.

Dependendo da escolha de materiais de partida e métodos, os novos compostos podem estar na forma de um dos isómeros possíveis ou misturas daqueles, por exemplo, como isómeros geométricos (cis ou trans) substancialmente puros, isómeros ópticos (antípodas), racematos ou misturas daqueles. Os sobreditos isómeros possíveis ou misturas daqueles estão dentro do objectivo deste invento.

Quaisquer misturas resultantes de isómeros podem ser separadas na base de diferenças físico-químicas dos constituintes, nos isómeros geométricos ou ópticos puros, diastereómeros, racematos, por exemplo por cromatografia e/ou cristalização fraccionada.

Quaisquer racematos resultantes de produtos finais ou intermediários podem ser resolvidos nos antípodas ópticos por métodos conhecidos, e.g. por separação de sais diastereoisoméricos daqueles, obtidos com um ácido ou base opticamente activo, e libertando o composto ácido ou básico opticamente activo. Os intermediários dos ácidos hisroxâmicos ou carboxílicos podem assim ser resolvidos nos seus antípodas ópticos e.g. por cristalização fraccionada dos sais da d- ou l- (alfa-metilbenzilamina, quinconidina, quinconina, quinina, quinidina, efedrina, dehidroabietilamina, brucina ou estricnina).

Finalmente, compostos ácidos do invento são obtidos quer na forma livre, ou como um sal daquele.

Compostos ácidos do invento podem ser convertidos em sais com bases farmacêuticamente aceitáveis, e.g. um hidróxido de metal alcalino aquoso,

vantajosamente na presença de um solvente éter ou álcool, tal como um alcanol inferior. A partir de soluções destes últimos, os sais podem ser precipitados com éteres, e.g. éter dietílico. Sais resultantes podem ser convertidos nos compostos livres por tratamento com ácidos. Estes ou outros sais podem também ser usados para purificação dos compostos obtidos.

Devido à relação próxima entre os compostos livres e os compostos na forma dos seus sais, sempre que um composto é referido neste contexto, um sal correspondente é também pretendido, desde que tal seja possível ou apropriado nessas circunstâncias.

Os compostos, incluindo os seus sais, podem também ser obtidos na forma dos seus hidratos, ou incluir outros solventes usados para a sua cristalização.

As composições farmacêuticas de acordo com o invento são aquelas apropriadas para administração entérica, tal como oral ou rectal, transdérmica e parentérica a mamíferos, incluindo o homem, para inibir metaloproteinases degradantes da matriz, e para o tratamento de perturbações que respondam a isso, compreendendo uma quantidade efectiva de um composto farmacologicamente activo do invento, sozinho ou em combinação, com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos farmacologicamente activos do invento são úteis na manufactura de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade efectiva daquele em conjugação ou numa mistura com excipientes ou veículos apropriados para aplicação quer entérica quer parentérica. Preferidos são comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente activo conjuntamente com a) diluentes, e.g. lactose, dextrose, sucrose, manitol, sorbitol,

celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, e.g. sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio e cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutnantes e.g. silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, e.g. amidos, agar, ácido algínico ou o seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, aromas e adoçantes. Composições injectáveis são de preferência soluções aquosas isotónicas ou suspensões, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de suspensões ou emulsões gordas. As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizadores, humidificantes ou emulsificantes, promotores de soluções, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Adicionalmente, podem também conter outras substâncias terapêuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos de mistura, granulação ou revestimento convencionais, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75%, de preferência cerca de 1 a 50%, do ingrediente activo.

Formulações apropriadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade efectiva de um composto do invento com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para assistir à passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de uma ligadura compreendendo um elemento de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora da velocidade para libertar o composto da pele do hospedeiro a uma velocidade pré-determinada e controlada durante um período de tempo prolongado, e meios para segurar o dispositivo á pele.

Formulações apropriadas para aplicação tópica, e.g. na pele e olhos,

são de preferência soluções aquosas, pomadas, cremes ou geis bem conhecidos da arte.

As formulações farmacêuticas contêm uma quantidade de um composto do invento efectiva na inibição da metaloproteinase degradante da matriz como definido acima quer sozinho, ou em combinação com outro agente terapêutico, e.g. um agente anti-inflamatório com actividade inibidora da ciclogenase, cada um a uma dose terapêutica efectiva como relatado na arte. Tais agentes terapêuticos são bem conhecidos na arte.

Exemplos de agentes anti-inflamatórios com actividade inibidora da ciclooxigenase são diclofenac de sódio, naproxen, ibuprofen e semelhantes.

Em conjunção com outro ingrediente activo, um composto do invento pode ser administrado quer simultâneamente, antes ou depois do outro ingrediente activo, quer separadamente pela mesma via de administração ou outra diferente ou juntamente na mesma formulação farmacêutica.

A dosagem do composto activo administrado está dependente das espécies de animais de sangue quente (mamífero), do peso do corpo, idade e estado individual, e na forma de administração. Uma dosagem unitária para administração oral a um mamífero de cerca de 50 a 70 kg pode conter entre cerca de 25 e 250 mg de ingrediente activo.

Os exemplos seguintes pretendem ilustrar o invento e não são para serem interpretados como sendo limitações dele. Temperaturas são dadas em graus centígrados. Se não for mencionado doutra forma, todas as evaporações são levadas a cabo a pressão reduzida, de preferência entre cerca de 15 e 100 mm Hg (=20-133 mbar). A estrutura dos produtos finais, intermediários e materiais de

partida é confirmada por métodos analíticos padrão, e.g. microanálise e características espectroscópicas (e.g. MS, IR, NMR). As abreviaturas usadas são as convencionais na técnica. A concentração para as determinações de $[a]_D$ é expressa em mg/ml.

Exemplo 1: Os compostos seguintes para os quais, surpreendentemente, o novo uso de condições de tratamento as quais são responsáveis pela inibição da actividade da de macrófago bem como no tratamento de arteriosclerose e restenose bem como estados oculares seleccionados de pterigion, queratite, ceratocone, glaucoma de ângulo aberto e retinopatias bem como na sua aplicação em conjunção com cirurgia refractiva (laser ou de incisão) para minimizar efeitos adversos foi encontrado e já estão revelados em EP-A-606046:

- (a) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida, o hidrocloreto, o sal do ácido L-tartárico, o sal do ácido metanosulfónico e o sal do ácido maleico daquela,
- (b) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(S)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (c) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-4-metilpentanamida,
- (d) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](6-cloropiperonil)amino]-4-metilpentanamida,
- (e) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](piperonil)amino]-4-metilpentanamida,

(f) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]-4-metilpentanamida,

(g) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]-3-metilbutanamida,

(h) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-4,4-dimetilpentanamida,

(i) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(j) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[2,3-di-hidrobenzofurano)-5-sulfonil]-(3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,

(k) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,

(l) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-etoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,

(m) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(n) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-metiltiazol-4ilmetil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(o) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-quinolinilmetil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

- (p) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-4-metilpentanamida,
- (q) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-fenilacetamida,
- (r) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-t-butilacetamida,
- (s) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-fluorobenzil)amino]-4-metilpentanamida,
- (t) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-3-metilbutanamida,
- (u) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-4,4-dimetilpentanamida,
- (v) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-3-hidroxiopropanamida,
- (w) N-hidroxi-3-[4-metoxibenzenossulfonil]-5,5-dimetiltiazolidina-4(S)-carboxamida,
- (x) N-hidroxi-1-[4-metoxibenzenossulfonil]-pirrolidina-2(S)-carboxamida,
- (y) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[2-(4-morfolino)etil]acetamida,

(z) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]-2-[2-(4-morfolino)etil]acetamida,

(aa) Di-hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]-2-[2-(4-morfolino)etil]acetamida,

(ab) Di-hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-2-[2-(4-morfolino)etil]acetamida,

(ac) Di-hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-metiltiazol-4-ilmetil)amino]-2-[2-(4-morfolino)etil]acetamida,

(ad) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[2-(4-tiomorfolino)etil]acetamida,

(ae) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[2-metiltiazol-4-ilmetil]acetamida,

(af) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[6-cloropiperonil]acetamida,

(ag) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[(1-pirazolil)metil]acetamida,

(ah) Di-hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-2-[3-picolil]acetamida,

(ai) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)-metil]acetamida,

(aj) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil]-(isobutil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)-metil]acetamida,

(ak) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)-metil]acetamida,

(al) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)-metil]acetamida,

(am) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-metiltiazol-4-ilmetil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)metil]acetamida,

(an) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](piperonil)amino]-2-[(1-metil-4-imidazolil)-metil]acetamida,

(ao) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]propionamida,

(ap) 2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]propionato de metilo,

(aq) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-4-tio-metilbutiramida,

(ar) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-4-(metilsulfonil)butiramida,

(as) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-propionamida,

Wm. Suter Murray

- (at) N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-2-benzilacetamida,
- (au) Hidroclorato de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-6-(N,N-dimetilamino)-hexanamida,
- (av) Di-hidroclorato de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonyl](3-picolil)amino]-6-(N,N-dimetilamino)-hexanamida,
- (aw) Di-hidroclorato de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonyl](2-picolil)amino]-6-(N,N-dimetilamino)-hexanamida,
- (ax) Hidroclorato de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-6-(N,N-dimetil-glicil)amino)-hexanamida,
- (ay) 4-[N-hidroxi-carbamoil]-4-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-tetra-hidrotiopirano,
- (az) 4-[N-hidroxi-carbamoil]-4-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-tetra-hidropirano,
- (ba) 1-[N-hidroxi-carbamoil]-1-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-ciclo-hexano,
- (bb) 1-[N-hidroxi-carbamoil]-1-[[4-metoxibenzenossulfonyl](benzil)amino]-ciclopentano,
- (bc) 1-[N-hidroxi-carbamoil]-1-[[4-metoxibenzenossulfonyl](3-picolil)amino]-ciclo-hexano,

(bd) Hidrocloroto de 1-[N-hidroxi-carbamoíl]-1-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolilamino)-ciclopropano,

(be) 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[benzil]-piperidina,

(bf) Hidrocloroto de 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)-amino]-1-[dimetil-aminoacetil]-piperidina,

(bg) Di-hidrocloroto de 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[3-picolil]-piperidina,

(bh) Hidrocloroto de 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)-amino]-1-[carbometoximetil]-piperidina,

(bi) Trifluoroacetato de 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)-amino]-piperidina,

(bj) 4-[N-hidroxi-carbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[t-butoxicarbonil]-piperidina,

(bk) 4-[N-hidroxicarbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[metilsulfonil]-piperidina,

(bl) Hidrocloroto de 4-[N-hidroxicarbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[metil]-piperidina,

(bm) 4-[N-hidroxicarbamoíl]-4-[[metoxibenzenossulfonil](benzil)-amino]-1-[morfolinocarbonil]piperidina,

- (bn) Di-hidrocloroto de 4-[N-hidroxicarbamoíl]-4-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-1-[4-picolil]-piperidina,
- (bo) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]acetamida
- (bp) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida
- (bq) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](ciclo-hexil)amino]acetamida
- (br) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](ciclo-hexil)amino]acetamida
- (bs) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](fenetil)amino]acetamida
- (bt) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-metilbutil)amino]acetamida
- (bu) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](sec-butil)amino]acetamida
- (bv) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](tert-butil)amino]acetamida
- (bw) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-fluorobenzil)amino]acetamida

- (bx) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-clorobenzil)amino]acetamida
- (by) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](isopropil)amino]acetamida
- (bz) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-metilbenzil)amino]acetamida
- (ca) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-fenil-1-propil)amino]acetamida
- (cb) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-fenilbutil)amino]acetamida
- (cc) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-ciclo-hexiletal)amino]acetamida
- (cd) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-fenilbenzil)amino]acetamida
- (ce) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2,2,2-trifluoroetil)amino]acetamida
- (cf) N-hidroxi-2-[[benzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida
- (cg) N-hidroxi-2-[[4-trifluorometilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(ch) N-hidroxi-2-[[4-clorobenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(ci) N-hidroxi-2-[[4-metilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(cj) N-hidroxi-2-[[4-fluorobenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(ck) N-hidroxi-2-[[benzenossulfonil](benzil)amino]acetamida

(cl) N-hidroxi-2-[[4-nitrobenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(cm) N-hidroxi-2-[[4-(tert)-butilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(cn) N-hidroxi-2-[[4-metilsulfonilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(co) N-hidroxi-2-[[3-trifluorometilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(cp) N-hidroxi-2-[[2,4,6-trimetilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

(cq) N-hidroxi-2-[[2,5-dimetoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida

- (cr) N-hidroxi-2-[[3,4-dimetoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]-acetamida,
- (cs) N-hidroxi-2-[[2,4,6-tri-isopropilbenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (ct) N-hidroxi-2-[[3,5-dimetilisoxazolo-4-sulfonil(benzil)amino]-acetamida,
- (cu) N-hidroxi-2-[[2,4-dimetiltiazolo-5-sulfonil(benzil)amino]acetamida,
- (cv) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-metoxibenzil)amino]acetamida,
- (cw) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-picolil)amino]acetamida,
- (cx) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]acetamida,
- (cy) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](piperonil)amino]acetamida,
- (cz) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-piperidiniletal)amino]acetamida,
- (da) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-quinolilniletal)amino]acetamida,

- (db) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-picolil)amino]acetamida,
- (dc) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](6-cloropiperonil)amino]acetamida,
- (dd) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3,4,5-trimetoxibenzil)amino]acetamida,
- (de) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-metoxibenzil)amino]acetamida,
- (df) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-[4-morfolino]etil)amino]acetamida,
- (dg) N-hidroxi-2-[[4-aminobenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dh) N-hidroxi-2-[[4-dimetilaminobenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (di) N-hidroxi-2-[[4-hexiloxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dj) N-hidroxi-2-[[4-etoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dk) N-hidroxi-2-[[4-butiloxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,

- (dl) N-hidroxi-2-[[4-(3-metil)butiloxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dm) N-hidroxi-2-[[4-heptiloxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dn) N-hidroxi-2-[[4-(ciclo-hexilmetoxi)benzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (do) N-hidroxi-2-[[4-isopropiloxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dp) N-hidroxi-2-[[4-etoxietoxibenzenossulfonil](isobutil)amino]acetamida,
- (dq) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[(2-metil-5-tetrazolil)-metil]acetamida,
- (dr) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[(1-metil-5-tetrazolil)metil]acetamida,
- (ds) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-[(5-tetrazolil)-metil]acetamida,
- (dt) N-hidroxi-2-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-fenilbenzil)amino]-2-[(5-tetrazolil)-metil]acetamida,
- (du) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida e o hidrocloreto daquela,

- (dv) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida e o hidrocloreto daquela,
- (dw) N-(benziloxi)-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (dx) N-(4-metoxibenziloxi)-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (dy) N-(4-metoxibenziloxi)-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (dz) N-(2,4-dimetoxibenziloxi)-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (ea) N-(2-metoxibenziloxi)-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida,
- (eb) Di-hidrocloreto de N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3(R)-(3-picoliloxi)-butanamida,
- (ec) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-picolil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,
- (ed) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-(2-piridil)etil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,
- (ee) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-(3-piridil)propil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(ef) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](2-metil-piridi-5-ilmetil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(eg) N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](4-tetra-hidropi-ranmetil)amino]-2-ciclo-hexilacetamida,

(eh) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)acetamida,

É para ser compreendido que cada composto mencionado no exemplo 1 pode ser usado quer na forma neutra, ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e.g. na forma específica de sal mencionada na lista acima.

Exemplo de referência A (corresponde ao exemplo 1(a) de EP-A-606 046):

(a) N-(t-butiloxi)-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida (4,1 g, 9,13 mmol) é dissolvido em dicloroetano (150 mL) contendo etanol (0,53 ml, 9,13 mmol) num frasco de fundo redondo, e a reacção é arrefecida a -10 °C. Ácido clorídrico gasoso (de uma garrafa pequena) é borbulhado durante 30 minutos. A reacção é selada, deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente, e agitada durante 2 dias. O solvente é reduzido a 1/3 de volume por evaporação e triturado com éter. A mistura é filtrada, o bolo filtrado removido, e seco em vazio para fornecer hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida como um sólido branco, p.f. 169-170 °C (dec).

O material de partida é preparado como se segue:

(b) A uma solução de D-valina (15,0 g, 128,0 mmol) em 1.1 dioxano/água (200 mL) contendo trietilamina (19,4 g, 192,0 mmol) à temperatura ambiente foi adicionado cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo (29,0 g, 141,0 mmol), e a mistura da reacção foi agitada á temperatura ambiente durante a noite. A mistura é então diluída com cloreto de metileno, lavada com ácido clorídrico aquoso 1N e água. A fase orgânica é lavada novamente com água e sal, seca (Na_2SO_4), e o solvente é evaporado para fornecer N-[4-metoxibenzenossulfonil]-(D)-valina como o produto bruto. Uma solução deste produto bruto (15,0 g) em tolueno (100 mL) contendo N,N-dimetilformamida di-t-butil acetal (50 mL, 206,5 mmol) é aquecida a 95 °C durante 3 horas. O solvente é então evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (30% acetato de etilo/hexano) para fornecer o éster t-butilo da N-[4-metoxibenzenossulfonil]-(D)-valina.

(c) A uma solução do éster t-butilo da N-[4-metoxibenzenossulfonil]-(D)-valina (4,38 g, 13,0 mmol) em dimetilformamida (200 mL) é adicionado hidrocloreto de cloreto de 3-picolilo (2,3 g, 14,0 mmol) seguido de carbonato de potássio (17,94 g, 130, 0 mmol). A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura é então diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4) e o solvente evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo) para dar 2(R)-[N-[4-metoxibenzenossulfonilo](3-picolil)amino]-3-metilbutanoato de t-butilo.

(d) 2(R)-[N-[4-metoxibenzenossulfonilo](3-picolil)amino]-3-metilbutanoato de t-butilo (5,3 g, 12,2 mmol) é dissolvido em cloreto de metileno (150 mL) e arrefecido a -10 °C. Ácido clorídrico gasoso (de uma garrafa

pequena) é borbulhado na solução durante 10 minutos. A mistura da reacção é então selada, aquecida à temperatura ambiente, e agitada durante 4 horas. O solvente é então evaporado para fornecer hidrocloreto do ácido 2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanóico.

(e) Hidrocloreto do ácido 2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3-metilbutanóico (5,0 g, 12,06 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (1,63 g, 12,06 mmol), 4-metilmorfolina (6,6 mL, 60,31 mmol), e hidrocloreto de O-t-butil-hidroxilamina (54,55 g, 36,19 mmol) são dissolvidos em cloreto de metileno (200 mL). Hidrocloreto de N-[Dimetilaminopropil]-N'-etilcarbodi-imida (3,01 g, 15,68 mmol) é adicionado, e a reacção é agitada durante a noite. A reacção é então diluída com água e extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na₂SO₄), e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (2% metanol/cloreto de metileno) para dar N-(t-butiloxi)-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](3-picolil)amino]-3 metilbutanamida.

Exemplo de referência B (corresponde ao exemplo 32 de EP-A-606 046):

(a) N-(t-butiloxi)-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)-acetamida (733,0 mg, 1,46 mmol) é dissolvida em cloreto de metileno (60 mL) contendo etanol (67,0 mg, 146 mmol) e a reacção é arrefecida a -10 °C. Ácido clorídrico gasoso (de uma garrafa pequena) é borbulhado durante 15 minutos. A reacção é selada, deixada aquecer à temperatura ambiente, e agitada durante 6 dias. O solvente é reduzido a 1/3 de volume por evaporação e triturado com éter. A mistura é filtrada, o bolo filtrado removido, e seco em vazio para fornecer hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)acetamida como um sólido castanho claro, p.f. >160 °C (dec).

O material de partida é preparado como se segue:

(b) A uma solução de 4-piridilacetato de etilo (11,17 g, 67,62 mmol) em ácido clorídrico 2N (100 mL) é adicionado óxido de platina (IV) (275 mg). A mistura é agitada num hidrogenador Parr durante 60 horas sob uma pressão de hidrogénio de 50 psi (= 3,45 bar). A mistura da reacção é basificada a pH 8-9 com carbonato de sódio aquoso saturado e depois lavada com cloreto de metileno. A fase aquosa é concentrada em vazio fornecendo 4-piperidil acetato de sódio como um sólido branco. A uma solução do produto bruto (5,0 g, 30,3 mmol) em 3:1 água/dioxano (200 mL) a 0 °C é adicionada uma solução de di-tert-butildicarbonato (6,38 g, 29,3 mmol) em dioxano (25 mL) numa porção única. A mistura da reacção turva é aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura é então filtrada, arrefecida a 0 °C e acidificada com ácido clorídrico 6N frio (pH = 2-3). Esta solução é extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secas (Na₂SO₄), e o solvente é evaporado para fornecer o ácido N-t-BOC-piperidina-4-acético como um sólido cristalino branco.

(c) A uma solução do ácido N-t-BOC-piperidina-4-acético (4,67 g, 19,22 mmol) em tetra-hidrofurano a -78 °C é adicionada trietilamina (2,53 g, 24,99 mmol) seguida de cloreto de pivaloílo (2,55 g, 21,14 mmol). A suspensão branca resultante é agitada a -78 °C durante 15 minutos, aquecida a 0 °C durante 45 minutos, depois voltada a arrefecer a -78 °C. Num frasco separado, (R)-(+)-4-benzil-2-oxazolidinona (4,09 g, 23,1 mmol) é dissolvida em tetra-hidrofurano (50 mL) e n-butil lítio 1M em hexanos (14,4 mL, 23,06 mmol) é adicionado gota a gota a -78 °C. A solução é adicionada via cânula à suspensão branca supra mencionada a -78 °C. A mistura da reacção é agitada a -78 °C durante 15 minutos, depois aquecida à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura é "bloqueada" com carbonato de sódio aquoso saturado e o tetra-hidrofurano é

evaporado em vazio. A fase aquosa restante é diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4), e o solvente é evaporado em vazio. O produto é purificado por cromatografia em sílica gel (75% a 50% hexano/acetato de etilo) para dar 3-[2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-1-oxoetil]-4(R)-(benzil)-2-oxazolidinona.

(d) A uma solução de 3-[2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-1-oxoetil]-4(R)-(benzil)-2-oxazolidinona (7,54 g, 18,76 mmol) em tetra-hidrofurano (175 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionada, gota à gota, uma solução de bis(trimetilsililamida de potássio em tolueno (37,5 mL, 18,76 mmol). Após agitação durante 20 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, uma solução de trisilazida pré-arrefecida (7,25 g, 23,4 mmol) em tetra-hidrofurano (55 mL) é adicionada via cânula a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura é agitada durante 15 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, depois ácido acético (3,38 g, 56,28 mmol) é adicionado seguido pelo aquecimento imediato à temperatura ambiente através de imersão num banho de água. A mistura da reacção é agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente. O tetra-hidrofurano é removido em vazio e o resíduo resultante é distribuído entre carbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etilo. A fase aquosa é removida e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vazio. O produto é purificado por cromatografia em sílica gel (30% a 50% acetato de etilo/hexanos) para dar 3-[2(R)-azido-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-1-oxoetil]-4(R)-(benzil)-2-oxazolidinona.

(e) A uma solução de 3-[2(R)-azido-2-(N-BOC-4-piperidinil)-1-oxoetil]-4(R)-(benzil)-2-oxazolidinona (5,84 g, 13,17 mmol) em 3:1 tetra-hidrofurano/água/200 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ é adicionado peróxido de hidrogénio aquoso a 30% (5,12 mL, 52,67 mmol) seguido de hidróxido de lítio mono-hidratado (1,11 g, 26,34 mmol). A mistura da reacção é agitada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A mistura é "bloqueada" pela adição de sulfito de sódio (7,1 g) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. O tetra-hidrofurano é

removido em vazio e a fase aquosa restante é ainda diluída com água. Esta fase aquosa é então lavada com cloreto de metileno e acidificada com ácido clorídrico 1N. A fase aquosa ácida resultante é extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são secos (Na_2SO_4) e concentrados em vazio para fornecer o ácido 2(R)-azido-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)acético.

(f) A uma solução pré-agitada de cloreto de estanho (II) (3,14 g, 16,55 mmol) em metanol (100 mL) a 0 °C é adicionado, gota a gota, ácido 2(R)-azido-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)acético (2,35 g, 8,27 mmol) em metanol (25 mL). A mistura da reacção é agitada a 0 °C durante 10 minutos depois aquecida à temperatura ambiente durante a noite. O metanol é removido em vazio para fornecer ácido R-(N-t-BOC-4-piperidinil)glicina bruta, a qual é usada directamente na reacção seguinte sem purificação. O produto bruto de reacção anterior é dissolvido em 2:1 dioxano/água (120 mL) e trietilamina (7,53 g, 74,43 mmol) e arrefecido a 0 °C. A esta mistura é adicionado cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo (2,22 g, 10,75 mmol) e depois a mistura da reacção é aquecida à temperatura ambiente durante a noite. O dioxano é removido em vazio e o resíduo é distribuído entre bicarbonato de sódio aquoso diluído e acetato de etilo. A fase aquosa básica é removida, acidificada com ácido clorídrico 1N, e extraída com acetato de etilo. A emulsão resultante é passada através de uma almofada de celite lavando com acetato de etilo. O filtrado orgânico é seco (Na_2SO_4) e concentrado em vazio para fornecer ácido 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)acético como produto bruto.

(g) Uma solução de ácido 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)acético (2,88 g) em dimetilformamida (60 mL) contendo N,N-diciclo-hexilamina (1,22 g, 6,73 mmol) e brometo de benzilo (1,15 g, 6,73 mmol) é agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. A esta mesma mistura da reacção é novamente adicionado brometo de benzilo (1,26 g, 7,4

mmol) seguido de carbonato de potássio (6,5 g, 47,11 mmol). A mistura da reacção é agitada durante o fim de semana à temperatura ambiente. A mistura é diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4), e concentrados em vazio. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (15% a 25% acetato de etilo/hexanos) para fornecer 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-acetato de benzilo.

(h) Uma solução de 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-acetato de benzilo (2,0 g, 3,3 mmol) em diclorometano (50 mL) é arrefecida a 0 °C e ácido clorídrico gasoso (de uma garrafa pequena) é borbulhado durante 10 minutos. A mistura da reacção é aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente é removido em vazio para fornecer hidrocloreto de 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-acetato de benzilo.

(i) A uma solução do sal hidrocloreto de 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(N-t-BOC-4-piperidinil)-acetato de benzilo (1,28 g, 2,35 mmol) aquecida em refluxo é adicionado formato de sódio (480,0 mg, 7,06 mmol) e formaldeído (0,57 mL, 7,06 mmol). A mistura da reacção é refluxada durante 10 minutos, depois duas alíquotas adicionais de formaldeído (0,57 mL, 7,06 mmol) são adicionada com 10 minutos de intervalo. A mistura da reacção é refluxada durante 3 horas adicionais. O ácido fórmico é removido em vazio e o resíduo é distribuído entre bicarbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etilo. A fase aquosa básica é ainda extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vazio para fornecer 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)-acetato de benzilo como um produto bruto. Uma solução deste produto bruto (1,23 g) em HCl 3N (40 mL) é refluxada a 120 °C

durante 2 dias. A mistura é concentrada em vácuo para fornecer o ácido como um produto bruto. A uma solução deste produto bruto (1,08 g) em cloreto de metileno (75 mL) é adicionado 1-hidroxibenzotriazole (0,312 g, 2,31 mmol), 4-metilmorfolina (1,64 g, 16,17 mmol), hidrocloreto de O-t-butil-hidroxilamina (870,0 mg, 6,93 mmol), seguido por hidrocloreto de N-[dimetilaminopropil]-N'-etilcarbodi-imida (576,0 mg, 3,0 mmol). A mistura da reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção é então diluída com água e extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são lavados com água e sal, secos (Na_2SO_4), e o solvente é evaporado. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (3% a 7% metanol/cloreto de metileno contendo 0,5% de hidróxido de amónio) para dar N-(t-butiloxi)-2(R)-[4-metoxibenzenossulfonil](benzil)amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)acetamida.

Exemplo 2: (a) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil) amino]-2-[N-dimetilaminoacetil]-4-piperidinil]acetamida, p.f. 130 - 150 °C, é preparado de modo semelhante ao hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil) amino]-2-(4-N-metilpiperidinil)acetamida [ver exemplo de referência B ou EP-A-606 046, exemplo 32, páginas 34-35].

O intermediário necessário é preparado como se segue:

A 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(4-piperidinil)-acetato de benzilo [0,866 g, obtido pela separação do grupo BOC no produto do exemplo de referência B(g) pelo modo usual, e.g. por tratamento com HCl gasoso] em cloreto de metileno (50 ml) é adicionado N,N-dimetilglicina (0,172 g), N-metilmorfolina (0,7 ml), 1-hidroxibenzotriazole (0,215 g) e 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (0,610 g). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante o fim de semana, diluída com água e extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre Na_2SO_4

e evaporados à secura para produzir 2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2[(N-dimetilaminoacetil)-4-piperidinil]-acetato de benzilo. Este éster benzílico é converido no ácido correspondente e.g. por hidrogenação na presença de Pd/C. Conversão do ácido no ácido hidroxâmico protegido com BOC é levada a cabo como descrito no exemplo de referência B(i). O grupo BOC é removido como descrito no exemplo de referência A(a).

(b) Preparado de modo semelhante - ver em particular exemplo de referência B(c) a (i) e exemplo de referência A(a) - é também o hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(3-pirrolidinil)-acetamida, p.f. 160 °C dec., começando com ácido N-t-butoxicarbonil-3-pirrolidinoacético

(c) Preparado de modo semelhante - ver em particular exemplo de referência B(c) a (i) e exemplo de referência A(a) - é também N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(N-t-butoxicarbonil-3-pirrolidinil)-acetamida, p.f. 120 °C dec., começando com ácido N-t-butoxicarbonil-3-pirrolidinoacético

(d) Preparado de modo semelhante - ver em particular exemplo de referência B e exemplo de referência A(a) - é também o hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(4-tetra-hidropirranil)-acetamida, p.f. > 152 °C dec., começando com ácido tetra-hidropirranil-4-acético

Exemplo 3: Preparado de modo semelhante aos exemplos de referência A e B (bem como aos exemplos 1-32 de EP-A-606 046) - em particular exemplo de referência A - é hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(3-picolil)amino]-2-(trans-4-hidroxíciclo-hexil)-acetamida, p.f. 130-155°C.

O material de partida é preparado como se segue:

D-4-hidroxifenilglicina (10 g) é dissolvida em hidróxido de sódio 3N (20 ml). Água (180 ml) e depois (27 g) é adicionado níquel Raney. A mistura da reacção é hidrogenada a uma pressão de cerca de 3 atmosferas [= 3,04 bar] e 50-80 °C durante a noite.

A mistura da reacção é filtrada e o volume reduzido a cerca de 85 ml e dioxano (85 ml) é adicionado. A solução de 4-hidroxíciclo-hexilglicina (ver Coll. Czech. Chem. Comm. 49, 712-742 (1984)) é arrefecida a 0 °C e tratada com trietilamina (11,37 ml) e cloreto de 4-metoxibenzenossulfonilo (10,95 g). A mistura da reacção é deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante o fim de semana. O dioxano é removido em vazio e a solução aquosa restante é diluída com ácido clorídrico 1N. O precipitado resultante é recolhido, lavado com água e éter para produzir (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-hidroxíciclo-hexilglicina a qual é convertida no éster metílico com metanol na presença de cloreto de tionilo. A uma solução do éster metílico da (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-hidroxíciclo-hexilglicina (0,859 g) em cloreto de metileno (8 ml) são adicionados anidrido acético (2,26 ml) e piridina (3,90 ml). A mistura da reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite, bloqueada com metanol, lavada com ácido clorídrico 1N e extraída com cloreto de metileno. O extracto de cloreto de metileno é seco sobre sulfato de sódio e evaporado á secura para produzir éster metílico da (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-acetiloxiciclo-hexilglicina. Aquecimento com HCl 3N em refluxo durante 24 horas produz (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-hidroxíciclo-hexilglicina.

Exemplo 4: Preparado de modo semelhante aos exemplos de referência A e B e exemplos 2-3 (bem como dos exemplos 1-32 de EP-A-606 046) são:

(a) Hidrocloreto de N-hidroxi-2-(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)-(benzil)amino]-2-(trans-4-dimetilaminociclo-hexil)-acetamida, p.f. 138 - 146 °C (ver em particular exemplo de referência A).

O material de partida é preparado como se segue:

Uma solução de cloreto de oxalilo (1,25 g) em cloreto de metileno (30 ml) é arrefecida a -78 °C e dimetilsulfóxido (1,16 ml) é adicionado lentamente. A mistura da reacção é agitada a -78 °C durante cerca de 30 minutos e uma solução do éster metílico de (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-hidroxiciclo-hexilglicina (2,34 g) em cloreto de metileno (30 ml) é adicionada gota à gota. A agitação é prosseguida durante 30 minutos a -78 °C e depois a 0 °C durante 30 minutos. A mistura da reacção é novamente arrefecida a -78 °C, trietilamina (7,3 ml) é adicionada gota à gota, e a mistura da reacção é agitada a -78 °C durante 30 minutos, deixada aquecer á temperatura ambiente durante uma hora, diluída com cloreto de metileno, lavada primeiro com ácido clorídrico 1N e depois água e sal. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio, evaporada à secura, e o produto resultante é purificado por cromatografia "flash" usando acetato de etilo a 50-60% em hexano para produzir o éster metílico de (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-oxociclo-hexilglicina como um sólido branco. Tratamento com brometo de benzilo em DMF na presença de carbonato de potássio à temperatura ambiente produz o éster metílico de (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-N-benzil-4-oxociclo-hexilglicina como um óleo. A cetona (2,2 g) é dissolvida em cloreto de metileno (3 ml) e isopropanol (60 ml). Crivos moleculares (3 A°, 1,5 g), cianoboro-hidreto de sódio (0,311 g), e acetato de amónio (3,81 g) são adicionados. A mistura da reacção é agitada à temperatura ambiente durante a noite, filtrada e evaporada à secura. O resíduo é distribuído entre água e cloreto de metileno e o produto extraído com cloreto de metileno. O

produto resultante é purificado por cromatografia "flash" usando metanol/cloreto de metileno/ hidróxido de amônio a 0,5% como eluente para produzir o éster metílico de (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-N-benzil-4-aminociclo-hexilglicina. N-metilação com ácido fórmico/formaldeído/formato de sódio à temperatura de refluxo seguido de hidrólise com ácido clorídrico 3N à temperatura de refluxo produz o ácido 2-(R)-N-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(trans-4-dimetilaminociclo-hexil)acético.

(b) Hidrocloro de N-hidroxi-2-(R)-N-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-[trans-4-(dimetilaminoacetilamino)ciclo-hexil]acetamida, p.f. 163 - 170 °C, obtido a partir do éster benzílico da (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-N-benzil-4-aminociclo-hexilglicina, a qual é por sua vez preparada a partir do éster benzílico de (R)-N-(4-metoxibenzenossulfonil)-4-hidroxiciclo-hexilglicina (ver em particular exemplo 2(a) e exemplo de referência A).

Exemplo 5: Preparado de modo semelhante aos exemplos de referência A e B e exemplos 2-4 (bem como aos exemplos 1-32 de EP-A-606 046) são:

(a) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(2-tetra-hidrofuranil)-acetamida, p.f. 89 - 92 °C, $[a]_D^{25} + 4,82$ (c 8, CH₃OH). O material de partida, R-(tetra-hidrofuranil)-glicina, é preparado de acordo com J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 1547.

(b) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(3-picolil)amino]-2-(2-tetra-hidrofuranil)-acetamida, p.f. 91 - 93 °C, $[a]_D^{25} + 0,62$ (c 7,0, CH₃OH);

(c) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(2-tetra-hidrofuranil)-acetamida, p.f. 143 - 144 °C, $[a]_D^{25} + 1,03$ (c 6,4, CH₃OH);

(d) N-hidroxi-2(S)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(3-picolil)amino]-2-(2-tetra-hidrofuranil)-acetamida, p.f. 162 - 163 °C, $[\alpha]_D^{25} - 4,22$ (c 6,5, CH₃OH);

(e) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(trans-4-hidroxi-2-tetra-hidrofuranil)-acetamida, p.f. 53 - 56 °C, como uma mistura de diastereómeros; o material de partida, trans-(4-hidroxi-2-tetra-hidrofuranil)glicina é preparado de acordo com J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 4533;

(f) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-(4-oxaciclooctil)-acetamida, p.f. 152 - 157 °C, como uma mistura de diastereómeros;

(g) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)-amino]-2-(4-oxaciclo-heptil)-acetamida, p.f. 130 - 145 °C, como uma mistura de diastereómeros;

(h) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)-amino]-2-ciclooctilacetamida, p.f. 124 - 140 °C;

(i) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)-amino]-2-(4-oxo-hexa-hidroazepin-5-il)-acetamida, diastereómero A, p.f. 160 - 172 °C;

(j) Hidrocloreto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)-amino]-2-(2-oxo-hexa-hidroazepin-5-il)-acetamida, diastereómero B, p.f. 155 - 170 °C;

(k) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2-(2-oxo-hexa-hidroazepin-5-il)-acetamida, diastereómero A, p.f. 115 - 130 °C;

- 68 - *Wm Suter University*

- (l) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)-amino]-2-(2-oxo-hexa-hidroazepin-5-il)-acetamida, diastereómero B, p.f. 120 - 140 °C;
- (m) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(n-propil)-amino]-3,4-dimetoxibutanamida, p.f. 53 - 55 °C;
- (n) N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(n-propil)-amino]-3-metoxi-3-(N-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)propionamida, p.f. 102 - 103 °C;
- (o) Hidrocloroto de N-hidroxi-2(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(N-etoxicarbonil-4-piperidil)-acetamida, p.f. 145 - 158 °C (dec); $[a]_D^{25} + 19,83$ (c=5,56 mg/l, metanol);
- (p) Hidrocloroto de N-hidroxi-2-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-acetamida, diastereómero A, p.f. 169 - 170 °C (dec);
- (q) Hidrocloroto de N-hidroxi-2-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-acetamida, diastereómero B, p.f. 158 - 161 °C (dec);
- (r) Hidrocloroto de N-hidroxi-2-(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(cis-4-hidrociclo-hexil)-acetamida, p.f. 175 - 180 °C (dec); $[a]_D^{25} + 14,04$ (c=6,37 mg/ml, metanol);
- (s) Hidrocloroto de N-hidroxi-2-(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(benzil)amino]-2-[trans-4-(etoxicarbonilamino)ciclo-hexil]-acetamida, p.f. 105 - 115 °C.

Exemplo 6: Preparação de 3000 cápsulas contendo 25 mg do ingrediente activo cada, por exemplo, um composto mencionado num dos exemplos 1-5:

Ingrediente activo	75,00 g
Lactose	750,00 g
Avicel PH 102 (celulose microcristalina)	300,00 g
Poliplasdon XL (polivinilpirrolidona)	30,00 g
Água purificada	q.s
Estearato de magnésio	9,00 g

O ingrediente activo é passado através de um crivo manual N° 30.

O ingrediente activo, lactose, Avicel PH 102 e Poliplasdon XL são misturados durante 15 minutos numa misturadora. A mistura é granulada com água suficiente (cerca de 500 mL), seca num forno a 35 °C durante a noite, e passada através dum crivo N° 20.

Estearato de magnésio é passado através de um crivo N° 20, adicionado à mistura granulada, e a mistura é misturada durante 5 minutos numa misturadora. A mistura é encapsulada em cápsulas de gelatina dura N° 0 contendo cada uma, uma quantidade de mistura equivalente a 25 mg do ingrediente activo.

Lisboa, 16 de Novembro de 2000



LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

representa 2- ou 3-tienilo, quinolinilo representa de preferência 2-, 3- ou 4-quinolinilo, isoquinolinilo representa 1-, 3- ou 4-isoquinolinilo, benzopiranilo e benzotiopiranilo representa 3-benzopiranilo e 3-benzotiopiranilo, respectivamente, tiazolilo representa 2- ou 4-tiazolilo, triazolilo inclui 1-, 2- ou 5-(1,2,4-triazolilo), tetrazolilo inclui 5-tetrazolilo e imidazolilo inclui 4-imidazolilo;

R é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, arilo heterocíclico - alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou heterocíclico-alquilpiperazino inferior)-alquilo inferior, ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é C₈-C₁₀-cicloalquilo, (N-acil-piperidil)-alquilo inferior, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acil ou N-alquil inferior-piperidilo)-(hidroxil ou alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo), N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (amino, mono ou di-alquil inferior-amino ou acilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, 2-oxo-(pirrolidinilo, piperidinilo ou hexa-hidroazepinilo);

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

Pró-fármacos derivados daqueles farmaceuticamente aceitáveis; e sais farmaceuticamente aceitáveis daqueles;

em que o termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais orgânicos ou compostos respectivamente define-os como ramificados ou não ramificados com até e incluindo 7 átomos de carbono;

e em que o termo "pró-fármaco" referido acima e a seguir em ligação com compostos de fórmula I significa compostos nos quais o grupo CONHOH é derivatizado na forma de um O-acilo ou um derivado O-benzilo opcionalmente substituído e os quais são convertidos por solvólise ou sob condições fisiológicas nos ácidos hidroxâmicos livres.

2. Um composto de fórmula I, de acordo com reivindicação 1, em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri- substituído por C₁-C₁₀-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo, aril heterocíclico-alcoxilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou Ar é fenilo substituído por C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, (alquil inferior, fenil-alquilo inferior ou C₃-C₇-cicloalquil-alquil inferior)-tio, alquilo inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou Ar é fenilo substituído em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenilo; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; bifenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; bifenil-alquilo inferior em que bifenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; (piridil, tienil, quinolinil ou tiazolilo)-alquilo inferior, trifluorometilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcanóloxil inferior-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, alcanóil inferior-amino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo); N-acilo-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; ou (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanóilamino inferior)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

- 5 - *Uma Sola Unica*

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

3. Um composto de fórmula I de acordo com reivindicação 1, em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri- substituído por C₁-C₇-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior, C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, alquiloxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio; alquilo inferior, fenil-alquilo inferior; fenilo o qual é não substituído ou mono, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tiazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou dissustituído por alquilo inferior; bifenilo; bifenil-alquilo inferior; (piridil ou tienil)-alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior; (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

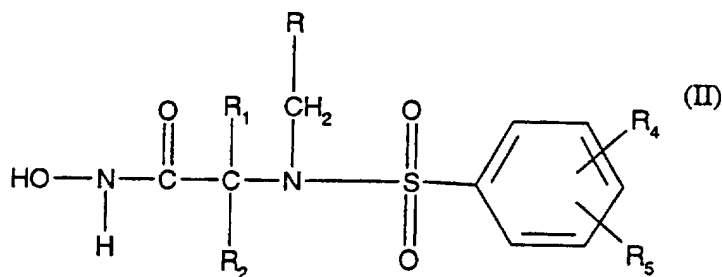
R₁ é pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior-(hexa-hidroazepinilo ou pirrolidinilo); N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou

pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; ou (amino, mono- ou di-alquilamino ou alcanóil inferior-amino)- C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

um pró-fármaco farmacologicamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

4. Um composto de acordo com reivindicação 1 de fórmula II,



em que

R é hidrogénio, alquilo inferior, arilo carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, aril heterocíclico-alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou aril heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior, ou

(morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior;

R₁ é pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior-(pirrolidinilo ou hexa-hidroazepinilo); C₅-C₇-oxacicloalquilo; C₅-C₇-tiacicloalquilo; (hidroxil ou oxo)-ciclo-hexilo, (amino, mono- ou dialquil inferior-amino)-ciclo-hexilo ou 2-oxo-hexa-hidroazepinilo;

R₂ é hidrogénio;

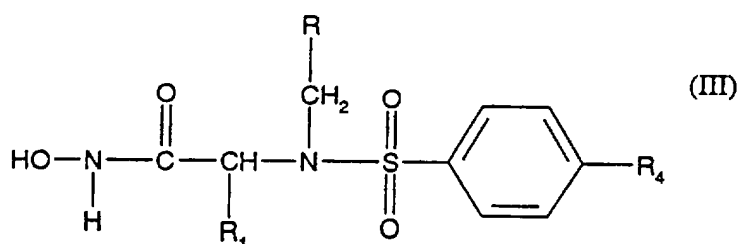
R₄ é hidrogénio, alcoxilo inferior, hidroxilo, aril carboxílico ou heterocíclico-alcoxilo inferior, alquil inferior-tio ou aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-tio, alquiloxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo, alquilo inferior, nitro ou ciano;

R₅ é hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo;

ou R₄ e R₅ conjuntamente em átomos de carbono adjacentes representam metilenodioxilo, etilenodioxilo, oxietileno ou oxipropileno;

ou um pró-fármaco derivado daquele farmacêuticamente aceitável, ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

5. Um composto de acordo com reivindicação 1 de fórmula III



em que R representa alquilo inferior, trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, (oxa ou tia)-C₄-C₅-cicloalquilo, biarilo, arilo carboxílico monocíclico ou arilo heterocíclico monocíclico; R₁ representa C₅-C₇-oxacicloalquilo ou (hidroxilo, oxo ou di-alquil inferior-amino)-ciclo-hexilo; R₄ representa alcoxilo inferior ou aril carboxílico ou heterocíclico-alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou um sal daquele farmacologicamente aceitável.

6. Um composto de fórmula III de acordo com reivindicação 5, em que R representa arilo heterocíclico monocíclico seleccionado de tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, imidazolilo e piridilo, cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; ou R representa fenilo ou fenilo substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; R₁ representa 2- ou 3-tetra-hidrofuranilo; e R₄ representa alcoxilo inferior ou fenil-alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou sal farmacologicamente aceitável daquele.

7. Um composto de fórmula III de acordo com a reivindicação 5, em que R representa 2-, 3- ou 4-piridilo ou fenilo; R₁ representa 2- ou 3-tetra-hidrofuranilo; e R₄ representa alcoxilo inferior; ou um pró-fármaco derivado daquele farmacologicamente aceitável; ou sal farmacologicamente aceitável daquele

8. Um composto de fórmula III de acordo com a reivindicação 5, em que R é alquilo inferior, 2-, 3- ou 4-piridilo ou fenilo; R₁ é C₈-C₁₀-cicloalquilo, (N-alcoxi inferior-carbonil-piperidil)-(alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, N-(alcoxi inferior-carbonil ou di-alquil inferior-amino-alcanóil inferior)-(piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, hidroxi-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxi)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (di-alquil inferior-amino, di-

- 9 - *Uma Seta Unimay*

alquil inferior-amino-alcanoil inferior-amino ou alcoxi inferior-carbonilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo ou 2-oxo-piperidilo; e R₄ representa alcoxi inferior; ou um pró-fármaco farmacologicamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8 em que o carbono assimétrico ao qual R₁ está ligado tem a configuração (R).

10. Um composto de acordo com a reivindicação 1 o qual é N-hidroxi-2-(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(2-tetra-hidrofuranil)-acetamida ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 1 o qual é N-hidroxi-2-(R)-[(4-metoxibenzenossulfonil)(4-picolil)amino]-2-(N-etoxicarbonil-4-piperidil)-acetamida ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

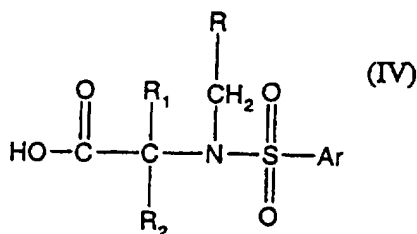
12. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 e um veículo farmacologicamente aceitável.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para uso num método para o tratamento terapêutico de um corpo animal ou humano.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para uso no tratamento de estados dependentes da degradação da metaloproteinase da matriz.

15. O uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para a manufactura de uma composição farmacêutica para o tratamento de estados dependentes da degradação da metaloproteinase da matriz.

16. Um processo para a preparação de um composto de fórmula I de acordo com reivindicação 1, o qual compreende a condensação de um ácido carboxílico de fórmula IV,



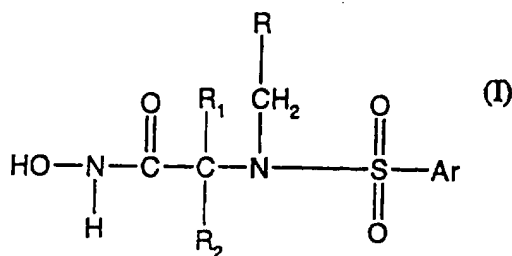
em que R, R₁, R₂ e Ar têm o significado como definido na reivindicação 1, ou um derivado funcional reactivo daquele, com hidroxilamina de fórmula V,



opcionalmente na forma protegida, ou um sal daquele;

e, se necessário, protegendo temporariamente quaisquer grupo(s) reactivo(s) interferentes, e libertando depois o composto resultante do invento; e, se necessário ou desejado, convertendo um composto resultante do invento noutra composto do invento, e/ou, se desejado, convertendo um composto resultante livre num sal ou um sal resultante num composto livre ou noutra sal; e/ou separando uma mistura de isómeros ou racematos obtidos nos isómeros ou racematos simples; e/ou, se desejado, resolvendo um racemato nos antípodos ópticos.

17. Uso de um composto de fórmula I



(a) Ar é arilo carboxílico ou heterocíclico;

em que arilo carboxílico representa arilo monocíclico ou bicíclico, incluindo 1- ou 2-naftilo, fenilo ou fenilo mono-, di- ou tri-substituído por um, dois ou três radicais seleccionados de alquilo inferior, alcóxilo inferior, hidróxilo, halogéneo, ciano, trifluorometilo, alquilenos inferior-dioxilo e oxi-C₂-C₃-alquilenos (em que alquilenos inferior-dioxilo é um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo metilendioxilo ou etilendioxilo, e em que oxi-C₂-C₃-alquilenos é também um substituinte bivalente ligado a dois átomos de carbono adjacentes do fenilo, incluindo oxietileno ou oxipropileno);

e em que arilo heterocíclico representa heteroarilo monocíclico ou bicíclico, incluindo piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, ou qualquer referido radical substituído, incluindo mono- ou di-substituído, por alquilo inferior ou halogéneo (em que piridilo representa 2-, 3-, ou 4-piridilo, tienilo representa 2- ou 3-tienilo, quinolinilo representa de preferência 2-, 3- ou 4-quinolinilo, isoquinolinilo representa 1-, 3- ou 4-isoquinolinilo, benzopiranilo e benzotiopiranilo representam 3-benzopiranilo e 3-benzotiopiranilo, respectivamente,

tiazolilo representa 2- ou 4-tiazolilo, triazolilo inclui 1-, 2- ou 5-(1,2,4-triazolilo), tetrazolilo inclui 5-tetrazolilo e imidazolilo inclui 4-imidazolilo;

R é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, arilo heterocíclico -alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior, ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, aril carboxílico-alquilo inferior, arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, biaril-alquilo inferior, aril heterocíclico-alquilo inferior, mono- ou poli-halo-alquilo inferior, C₃-C₁₀-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, aciloxil-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, (aril carboxílico ou heterocíclico)-alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-aril carboxílico ou heterocíclico-alquil inferior-piperazino)-alquil inferior, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior, acilamino-alquilo inferior, piperidilo, (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, N-acilo ou N-alquil inferior-piperidilo)-(hidroxil ou alcoxil inferior)-alquilo inferior, pirrolidinilo, hexa-hidroazepinilo, N-alquil inferior ou N-acil(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo), C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, C₅-C₁₀-

tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-tiacicloalquilo, (hidroxil ou oxo)-C₅-C₁₀-oxacicloalquilo, (amino, mono ou di-alquilamino ou acilamino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo, 2-oxo-(pirrolidinilo, piperidinilo ou hexa-hidroazepinilo);

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) em que R e R₁ juntos com a cadeia à qual estão ligados formam um anel de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, piperidina, oxazolidina, tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como deffinado em (a); ou

(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tiaciclo-hexano, indano, tetralina, piperidina ou piperidina substituída no azoto por acilo, alquilo inferior, aril carboxílico ou heterocíclico-alquilo inferior, (carboxil, carboxil esterificado ou amidificado)-alquilo inferior ou por alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R tem o significado como definido em (a);

pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis derivados daqueles; e sais farmaceuticamente aceitáveis daqueles;

em que o termo "inferior" referido acima e a seguir em ligação com radicais ou compostos orgânicos respectivamente define-os como ramificado ou não ramificado com até e incluindo 7 átomos de carbono;

e em que o termo "pró-fármaco" referido acima ou a seguir relacionado com compostos de fórmula I significa compostos nos quais o grupo

CONHOH é derivatizado na forma de um O-acilo ou dum derivado de O-benzilo opcionalmente substituído e os quais são convertidos por solvólise ou em condições fisiológicas nos ácidos hidroxâmicos livres;

para a manufactura de um medicamento para o tratamento de estados que são responsáveis pela inibição da actividade da metaloelastase no macrófago, ou para o tratamento de arteriosclerose e restenose, ou para aplicações oculares seleccionadas a partir do tratamento de pterigion, queratite, ceratocone, glaucoma de ângulo aberto ou retinopatias, e o uso em conjunção com a cirurgia refractiva (laser ou de incisão) para minizar efeitos adversos.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que o composto usado é um composto de fórmula I

(a) em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₁₀-alcoxilo, hidroxilo; fenil-alcoxilo inferior em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo, aril heterocíclico-alcoxilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; ou Ar é fenilo substituído por C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior (alquil inferior, fenil-alquilo inferior ou C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior)-tio, alquilo inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino; ou Ar é fenilo substituído em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenilo; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquilo inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquilamino inferior ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; ou um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tetrazolilo, triazolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou disubstituído por alquilo inferior ou halogéneo; bifenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; bifenil-alquilo inferior em que bifenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou ciano; (piridil, tienil, quinolinil ou tiazolil)-alquilo inferior, trifluorometilo, C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior, (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquil]-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcanoiloxil inferior-alquilo inferior, alcoxil inferior-alquilo inferior, alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior, (amino, mono ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior, alcanoil inferior-amino-alquilo inferior, (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidilo)-alquilo inferior;

R₁ é hidrogénio, alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquileno; fenilo o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo ou trifluorometilo; piridilo; tienilo, bifenilo; bifenil-alquilo inferior; aril heterocíclico-alquilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de tiazolilo, pirazolilo, piridilo,

imidazolilo e tetrazolilo cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquilo-alquilo inferior; hidroxilo-alquilo inferior; alcanoíl inferior-oxil-alquilo inferior; alcoxil inferior-alquilo inferior; (fenil ou piridil)-alcoxil inferior-alquilo inferior; alquil inferior-(tio, sulfinil ou sulfonil)-alquilo inferior; (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior; (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; alcanoíl inferior-amino-alquilo inferior; R₃-CONH-alquilo inferior em que R₃ representa (di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, ou N-alquilpiperidil)-alquilo inferior; piperidilo; pirrolidinilo; hexa-hidroazepinilo; N-alquil inferior - ou N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-cicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-tiacicloalquilo; (hidroxi- ou oxo-)C₅-C₁₀-oxacicloalquilo; (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanoíl inferior-amino)-C₅-C₁₀-cicloalquilo;

R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) ou em que R e R₁ juntos com a cadeia à qual estão ligados formam um anel de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina, piperidina, oxazolidina, tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como definido em (a); ou

(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tiaciclo-hexano, indano, tetralina, e piperidina a qual é não substituída ou substituída no azoto por alcanoílo inferior, di-alquil inferior-amino-alcanoílo

inferior, alcoxi inferior-carbonilo, (morfolino, tiomorfolino ou piperidino)-carbonilo, alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alquilo inferior, (carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, benziloxicarbonilo, aminocarbonilo ou mono- ou di-alquil inferior-aminocarbonilo)-alquilo inferior ou alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R têm o significado como definido em (a);

um pró-fármaco farmacologicamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacologicamente aceitável daquele.

19. Uso de acordo com reivindicação 17, em que o composto usado é um composto de fórmula I

(a) em que Ar é fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por C₁-C₇-alcoxilo, hidroxilo, fenil-alcoxilo inferior, C₃-C₇-cicloalquil-alcoxilo inferior, alquiloxil inferior-alcoxilo inferior, halogéneo, alquilo inferior, ciano, nitro, trifluorometilo, alquil inferior-(sulfonilo ou sulfonilo), amino, mono- ou di-alquil inferior-amino ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; ou Ar é tienilo, isoxazolilo ou tiazolilo cada um dos quais é não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior;

R é hidrogénio; alquilo inferior, fenilo-alquilo inferior, fenilo o qual é não substituído ou mono-, di- ou tri-substituído por alcoxilo inferior, hidroxilo, halogéneo, alquilo inferior, trifluorometilo, ou, em átomos de carbono adjacentes, por C₁-C₂-alquilenodioxilo ou oxi-C₂-C₃-alquilenos; um radical arilo heterocíclico seleccionado de piridilo, tiazolilo e quinolinilo, cada não substituído ou mono- ou dissustituído por alquilo inferior; bifenilo; bifenil-alquilo inferior; (piridil ou tienil)-alquilo inferior; trifluorometilo; C₃-C₇-cicloalquilo, C₃-C₇-cicloalquil-alquilo inferior; (oxa ou tia)-C₃-C₆-cicloalquilo, [(oxa ou tia)-C₃-C₆-

cicloalquil]-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior; (N-alquil inferior-piperazino ou N-fenil-alquil inferior-piperazino)-alquilo inferior ou (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior;

R_1 é hidrogénio; alquilo inferior; fenil-alquilo inferior, em que fenilo é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halogéneo, trifluorometilo ou, em átomos de carbono adjacentes, por C_1 - C_2 -alquile-nodioxilo; bifenil-alquilo inferior; aril heterocíclico-alquilo inferior em que arilo heterocíclico é seleccionado de tiazolilo, pirazolilo, piridilo, imidazolilo e tetrazolilo cada não substituído ou substituído por alquilo inferior; C_3 - C_{10} -cicloalquilo; C_3 - C_7 -cicloalquil-alquilo inferior; hidroxil-alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alcoxilo inferior-alquilo inferior; alquilo inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo)-alquilo inferior; (amino, mono- ou di-alquil inferior-amino)-alquilo inferior; (N-alquil-piperazino inferior ou N-fenil-alquilpiperazino inferior)-alquilo inferior; (morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidil ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; alcanóil inferior-amino-alquilo inferior; R_3 -CONH-alquilo inferior em que R_3 representa (di-alquil inferior-amino, N-alquil inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo ou N-alquil inferior-piperidil)-alquilo inferior; piperidilo; pirrolidinilo; hexahidroazepinilo; N-alquil inferior- ou N-acil-(hexa-hidroazepinilo, piperidilo ou pirrolidinilo); C_5 - C_{10} -oxacloalquilo; C_5 - C_{10} -tiacloalquilo; (hidroxi- ou oxo)- C_5 - C_{10} -cicloalquilo; (hidroxi- ou oxo)- C_5 - C_{10} -tiacloalquilo; (hidroxi- ou oxo)-oxacloalquilo; (amino, mono- ou dialquilamino ou alcanóil inferior-amino)- C_5 - C_{10} -cicloalquilo;

R_2 é hidrogénio ou alquilo inferior;

(b) ou em que R e R_1 juntos com a cadeia à qual estão ligados

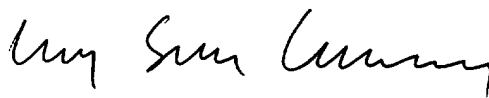
formam um anel de tiazolidina ou pirrolidina, cada não substituído ou mono- ou di-substituído por alquilo inferior; e Ar e R₂ tendo o significado como definido em (a); ou

(c) em que R₁ e R₂ juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um sistema anelar seleccionado a partir de C₃-C₇-cicloalcano o qual é não substituído ou substituído por alquilo inferior; oxa-ciclo-hexano, tiazol-6-eno, piperidina a qual é não substituída ou substituída no azoto por alceno inferior, di-alquil inferior-amino-alceno inferior, alcoxi inferior-carbonilo, (morfolino, tiomorfolino ou piperidino)-carbonilo, alquilo inferior, (fenil ou piridil)-alquilo inferior, (carboxil, alcoxi inferior-carbonil, aminocarbonil ou mono- ou di-alquil inferior-aminocarbonil)-alquilo inferior ou alquil inferior-sulfonilo; e Ar e R têm o significado como definido em (a);

um pró-fármaco farmacêuticamente aceitável derivado daquele; ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

20. Uso de acordo com reivindicação 17, em que o composto usado é N-hidroxi-2-(R)-[[4-metoxibenzossulfonilo](3-picolil)amino]-3-metilbutanamida ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

Lisboa, 17 de Novembro de 2000



LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA