SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 97049503 ORIGINAL Folios: 145
Fecha (C/D): 1997-08-27/15:32:18
Tramite : 002 PATENTES 1 REGISTRO 001 SOLICITUD
Dependencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REPÚBLICA DE COLOMBIA

97 49503

LICITU... TENTE DE VENCION

VO ORIG Agosto 27/97

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ÓN DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

y Apellidos o Razón Social: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado: OHIO

CINCINNATI

(74) DATOS DEL APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

CRA. 11A No. 94-76. OFICINA 305

DATOS DEL INVENTOR

Del Inventor (es): 1. STANISLAW (NMN) PIKUL; 2. RANDALL STRYKER MATTHEWS; 3. NEIL GREGORY ALMSTEAD; 4. BISWANATH DE; 5. MICHAEL GEORGE NATCHUS; 6. YETUNDE OLABISI TAIWO; 7. MENYAN CHENG;

y Domicilio: 1. MASON, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 2. CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 3. LOVELAND, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 4. CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 5. GLENDALE, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 6. WEST CHESTER, OHIO, ESTADOS UNIDOS; 7. WEST CHESTER, OHIO, ESTADOS UNIDOS;

ción:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

a Invención: COMPUESTOS INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS HETEROCICLICOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y METODOS PARA SU UTILIZACION

REIVINDICADA: SI [X] NO [ ]

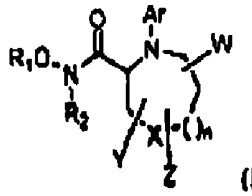
dos Unidos de America (32) Fecha AGOSTO 28,1996 (31) No. Solicitud 60/024764

CACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/04 A61K 31/33 1698/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

5

ar compuestos de la fórmula



(I)

isómero, diastereómero o enantiómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o
l biohidrolizable, éster o imida de ellos, los cuales son útiles como inhibidores de metaloproteasas,
ión se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad segura y efectiva
cho compuesto y un portador farmacéuticamente aceptable, así como con un método para prevenir o
una enfermedad asociada con actividad indeseable de metaloproteasa a través de la administración
encionado compuesto.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

ertificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	
os poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. (protocolo No. 15.698)	X
ecibo de la tasa respectiva, No. 44.222 y escrito indicando fuente normativa de reciprocidad	X
i se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	
raducción oficial	
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para resumen o para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms y 6 x 6 cm	

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. No. 68.228

INHIBIDORES HETEROCÍCLICOS DE LA METALOPROTEASA

REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud requiere prioridad bajo el Capítulo 35, United States Code (Código de los Estados Unidos) 119(e) de la solicitud provisional cuyo número de serie es 60/024,764, presentada el 28 de agosto de 1996.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está destinada a aquellos compuestos de utilidad para el tratamiento de las enfermedades, trastornos y cuadros asociados con la actividad no deseada de la metaloproteasa.

ANTECEDENTES

Una cierta cantidad de metaloproteasas relacionadas estructuralmente [MPs] producen la desintegración de las proteínas estructurales. Estas metaloproteasas normalmente actúan en la matriz intercelular y, por lo tanto, forman parte de la desintegración y reconstrucción de los tejidos. Tales proteínas se denominan metaloproteasas o MPs. Existen numerosas y diversas familias de MPs, clasificadas según la homología de secuencia. En esta disciplina se presentan

diversas familias de MPs conocidas, así como también ejemplos de ellas.

Dichas MPs incluyen Matriz Metaloproteasas [MMPs], metaloproteasas de zinc, muchas de las metaloproteasas ligadas a la membrana, enzimas transformadoras de TNF, enzimas de angiotensina transformadoras (ACEs), desintegrantes, incluyendo ADAMs (Ver Wolfsberg et al, 131 J. Cell Bio. 275-70 octubre de 1995), y las enquefalinasas. Entre los ejemplos de MPs se encuentran la colagenasa de fibroblasto de piel humana, la colagenasa de esputo humano, agrecanasa y gelatinasa, y estromelisina humana. Se cree que la colagenasa, estromelisina, agrecanasa y las enzimas relacionadas son de importancia para interponerse en la sintomatología de una cierta cantidad de enfermedades.

En la bibliografía se ha debatido sobre las indicaciones terapéuticas potenciales de los inhibidores de las MP. Consultar por ejemplo: patente de E.E.U.U. 5.506.242 (Ciba Geigy Corp.), patente de E.E.U.U. 5.403.952 (Merck & Co.), solicitud publicada PCT WO 96/06074 (British Bio Tech Ltd.), publicación de PCT WO 96/00214 (Ciba Geigy), WO 95/35275 (British Bio Tech Ltd.), WO95/35276 (British Bio Tech Ltd.), WO 95/33731 (Hoffman-LaRoche), WO 95/33709 (Hoffman-LaRoche), WO 95/32944 (British Bio Tech

Ltd), WO 95/26989 (Merck), Wo 9529892 (DuPont Merck), WO 95/24921 (Inst. Ophtalmology), WO 95/23790 (SmithKline Beecham), WO 95/22966 (Sanofi Winthrop), Wo 95/19965 (Glycomed), WO 95 19956 (British Bio Tech Ltd), WO 95/19957 (British Bio Tech Ltd), WO 95/19961 (British Bio Tech Ltd), WO 95/13289 (Chiroscience Ltd), WO 95/12603 (Syntex), WO 95/09633 (Florida State Univ.), WO 95/09620 (Florida State Univ.), WO 94/0019 (Glaxo), WO 93/21942 (British Bio Tech Ltd), WO 92/22523 (Res. Corp. Tech. Inc.), WO 94/10990 (British Bio Tech Ltd), WO 93/09090 (Yamanouchi), y las patentes británicas GB 2282598 (Merck) y GB 2268934 (British Bio Tech Ltd), solicitudes de patentes europeas publicadas EP 95/684240 (Hoffman LaRoche), EP 574758 (Hoffman LaRoche), EP 575844 (Hoffman LaRoche), solicitudes japonesas publicadas, JP 08053403 (Fujusowa Pharm. Co. Ltd), JP 7304770 (Kaneko Ltd), y Bird et. Al. J. Med Chem vol. 37 págs. 158-69 (1994). Algunos ejemplos de aplicaciones terapéuticas potenciales de los inhibidores de MP son la artritis reumatoidea (Mullins, D. E., et. Al., Biochim. Biophys. Acta. (1983) 695:117-214), osteoartritis (Henderson, B. Et al., Drugs of the Future (1990) 15:495-508), la metástasis de células tumorosas (ibid, Broadhurst, M. J., et al. Solicitud de patente europea 276.436

(publicada en 1997), Reich, R., et al., 48 Cancer Res. 3307-3312 (1988), y diversas ulceraciones o cuadros de tejidos ulcerativos. Por ejemplo, los cuadros ulcerativos se pueden producir en la córnea como resultado de quemaduras de álcali o como resultado de una infección provocada por Pseudomonoas aeruginosa, Acanthamoeba, Herpes simplex y vaccinia virusen.

Entre otros ejemplos de cuadros caracterizados por la actividad de la metaloproteasa no deseada se encuentra la enfermedad periodontal, epidermólisis bulosa, fiebre, inflamación e escleritis (Consultar DeCicco et al, WO 95 29892 publicado el 9 de noviembre de 1995).

En vista de la participación de dichas metaloproteasas en diversas enfermedades, se ha intentado preparar inhibidores para estas enzimas. Un cierto número de tales inhibidores aparece en la bibliografía. Ejemplos: patente de EE.UU. N° 5.183.900 otorgada el 2 de febrero de 1993 a Galardy, patente de EE.UU. N° 4.996.358 otorgada el 26 de febrero de 1991 a Handa y otros, patente de EE.UU. N°4.771.038 otorgada el 13 de septiembre de 1988 a Wolanin y otros, patente de EE.UU. número 4.743.587 otorgada el 10 de mayo de 1988 a Dickens y otros, publicación de patente europea N° 575.844 publicada el 29 de diciembre de 1993 por

Broadhurst y otros, publicación de patente internacional Nº WO 93/09090 publicada el 13 de mayo de 1993 por Isomura y otros, publicación de patente mundial 92/17460 publicada el 15 de octubre de 1992 por Markwell y otros, y la publicación de patente europea número 490.665 publicada el 12 de agosto de 1992 por Beckett y otros.

Los inhibidores de la metaloproteasa son convenientes para el tratamiento de enfermedades causadas, al menos en parte, por la desintegración de las proteínas estructurales. Aunque se ha preparado variedad de inhibidores, existe una demanda continua de inhibidores de la metaloproteasa matriz potentes, de utilidad para el tratamiento de tales enfermedades. Asombrosamente, los solicitantes han descubierto que los compuestos de la invención presente son inhibidores potentes de la metaloproteasa.

OBJETIVOS DE LA INVENCIÓN

En consecuencia, el objetivo de la presente invención es suministrar compuestos provechosos para el tratamiento de cuadros y enfermedades caracterizados por la actividad de las MP no deseada.

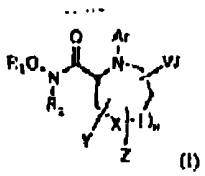
Asimismo constituye un objetivo de la presente invención suministrar inhibidores potentes de metaloproteasas.

Otro de los objetivos de la invención es proporcionar compuestos farmacéuticos que contengan dichos inhibidores.

Por otra parte, es también un objetivo de la invención presentar un método de tratamiento de las enfermedades relacionadas con la metaloproteasa.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención ofrece compuestos provechosos como inhibidores de metaloproteasas, que son eficaces para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una excesiva actividad de esas enzimas. En especial, la invención presente guarda relación con un compuesto cuya estructura se corresponde con la Fórmula (I).



(I)

donde

R_1 es H;

R_2 es hidrógeno, alquilo o acilo;

Ar es COR_3 o SO_2R_4, y

R_3 es alcox', ariloxi, heteroariloxi alquilo, aril, heteroaril, heterocalqu'lo, amino, alkilamino dialkilam no, arilamino y alquilarilamino

R_4 es alquilo, heter cicquilo, aril, o heteroaril, substituido o no substituido

X es CH_2, O, S, SO, SO o NR_5, do le R_5 es elegido independientemente del hidrógeno alquilo, heterocalqu lo, heteroaril, aril, SO R_6 COR CSR_8 $PO(R_{\ }$ o puede formar una cadena opcionalmente con W y

R_6 es alquilo aril, heteroaril, heteroalquilo, amino, a quilamino dialquilamino, arilamino diarilamino y alquilarilamino

R_7 es hidrógeno, alcoxi ariloxi, heteroariloxi, alquilo, aril heteroaril, acteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino arilamino y alquilarilamino

R_8 es alquilo, ari., heteroaril heteroalquilo, amino, alquilamino dialquilam no, arilam no, diarilamino y alquilarilamino

R_9 es alquilo, ari., heteroaril, heteroalquilo,

W es hidrógeno o una o más altedes de alquilo inferiore o es un puente alquileno arileno o

heteroarileno entre dos carbonos adyacentes o a adyacentes (formando así una cadena fusionada);

Y es independientemente una o más de hidrógeno, hidroxi, SR_{10}, SOR_{10}, SO_2R_{10}, alcoxi, amino, donde el amino es de fórmula $NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} son elegidos independientemente del hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroaril, aril, SO_2R_{10}, COR_{10}, CSR_{10}, $PO(R_{10})_2$ y

R_{10} es hidrógeno, alquilo, aril, heteroaril

Z es nada, una mitad de espiro o un grupo de substituido en la cadena heterocíclica;

N es 1-3.

Esta estructura asimismo incluye un isómero óptico, diastereómero o enantiómero para la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida biohidrolizable, éster o imida de allí.

Estos compuestos poseen la facultad de inhibir por lo menos una metaloproteasa mamífera. En consecuencia, en otros aspectos, la invención está dirigida a preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de la fórmula (I), y a los métodos para el tratamiento de las enfermedades caracterizadas por la actividad de la

metaloproteasa no deseada, que utilizan estos compuestos o los preparados farmacéuticos que los contienen.

Las metaloproteasas activas en una zona particularmente indeseable (ej. un órgano o cierto tipo de células) pueden ser atacadas si se conjugan los compuestos de la invención a una ligadura específica para un marcador en esa zona, como ser un anticuerpo o un fragmento de ése o una ligadura receptora. En esta disciplina se conocen los métodos de conjugación.

La invención también está dirigida a diversos otros procesos que se benefician con las propiedades únicas de estos compuestos. Por lo tanto, en otro aspecto, la invención está dirigida a los compuestos de Fórmula (I) conjugados con soportes sólidos. Es posible usar estos conjugados como reactivos de afinidad para la purificación de una metaloproteasa deseada.

Por otra parte, la invención está dirigida a los compuestos de Fórmula (I) conjugados para clasificar. Puesto que los compuestos de la invención ligan al menos una metaloproteasa, la clasificación puede ser utilizada para detectar la presencia de niveles de metaloproteasa relativamente altos, preferentemente un cultivo de células de metaloproteasa matiz in vivo o in vitro.

Además, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser conjugados con agentes que permiten el uso de estos componentes en los protocolos de inmunización para preparar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con los compuestos de la invención. En la disciplina se conocen los métodos de conjugación típicos. Dichos anticuerpos son útiles tanto en terapia como en el monitoreo de la dosis de los inhibidores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de las metaloproteasas mamíferas, preferiblemente metaloproteasas de matriz. Con preferencia, los compuestos son los de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida biohidrolizable, éster o imida de ésta.

A lo largo de esta presentación, se hace referencia a las publicaciones y patentes con el fin de describir por completo el estado de la disciplina. Todas las referencias citadas en la presente están incorporadas como referencia.

Definiciones y utilización de términos:

A continuación se presenta una lista de las definiciones correspondientes a los términos aquí empleados.

"Acilo" o "carbonilo" se describe como un radical que podría formarse por la eliminación del hidroxi de un ácido carboxílico (es decir, R-C (=O)-). Los grupos de acilo preferidos incluyen (por ejemplo) acetilo, formilo y propionilo.

"Aciloxi" es un oxi radical que tiene un átomo substituyente de acilo (es decir, -O-acilo); por ejemplo, -O-C (=O)- alquilo.

"Alcoxiacil" es un radical de acilo (-C(=O)-) que tiene un átomo substituyente de alcoxi (es decir, -O-R), por ejemplo, -C(=o)-O-alquilo. Este radical puede ser denominado éster.

"Acilamino" es un radical amino que tiene un átomo substituyente de acilo (es decir, -N-acilo); por ejemplo, -NH-C(=O)-alquilo.

"Alquenil" es un radical de cadena de hidrocarburo substituido o no substituido, que tiene de 2 a 15 átomos de carbono; con preferencia de 2 a 20 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 8, excepto indicación en contrario. Los substituyentes de alquenil poseen al menos un cadena doble olefínico (incluyendo, por ejemplo, vinilo, alilo y butenilo).

"Alquinil" es un radical de cadena de hidrocarburos substituido o no substituido, que tiene substituido o no substituido, que tiene de 2 a 15 átomos de carbono; con preferencia de 2 a 20 átomos de carbono y más preferentemente de 2 a 8, excepto indicación en contrario. La cadena posee al menos un cadena triple carbono-carbono.

"Alkoxi" es un radical de oxigeno, que tiene un substituyente de cadena de hidrocarburo, donde la cadena de hidrocarburo es un alquilo o alquenil (es decir, -O-alquilo o -O-alquenil). Entre los grupos de alcoxi prefereidos se encuentran (por ejemplo)methoxi, etoxi, propoxi y aliloxi.

"Alcoxialquil" es una mitad de alquilo no substituida o substituido, substituida con una mitad de alcoxi (es decir, -alquil-O-alquilo). Lo más deseable es cuando el alquilo tiene entre 1 a 6 átomos de carbono (más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono), y el alquioxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono (más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono).

"Alquilo" es un radical de cadena de hidrocarburo saturado substituido o no substituido, que tiene de 1 a 15 átomos de carbono; preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4, excepto cuando exista indicación en contrario. Entre los grupos de alquilo

preferidos se encuentran (por ejemplo) metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo substituidos o no substituidos.

Según se hace referencia en el presente, "espiro ciclo" o "espirocíclico" se refiere a una mitad cíclica que comparte un carbono en otra cadena. Dicha mitad cíclica puede ser de naturaleza carbocíclica o heterocíclica. Entre los heteroátomos incluidos en la columna vertebral del espirociclo heterocíclico se encuentra el oxígeno, nitrógeno y el azufre. Los espiro ciclos pueden ser substituidos o no substituidos. Los substituyentes favoritos comprenden: oxo, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, benzimidizoles, piridiltiole, etc., que también pueden ser substituidos, etc. Asimismo, el heteroátomo del heterociclo puede ser substituido si la valencia lo permite. Los tamaños preferidos de cadenas espirocíclicos incluyen cadenas de 3-7 miembros.

Alquileno designa a un alquilo, alquenil, o alquinil, que es biradical más que radical. "Hetero alquileno" también se define como un alquileno (biradical), que posee un heteroátomo en su cadena.

"Alquilamino" es un radical de amina, que tiene uno (amino secundaria) o dos (amina terciaria)substituyentes de

alquilo (es decir, -N-alquilo). Por ejemplo, metilamina (-NHCH3), dimetilamina N(CH3)2), metiletilamina (-N(CH3)CH2CH3).

"Aminoacilo" es un radical de acilo, que tiene un substituyente de amina (es decir, -C(=O)-N); por ejemplo, -C(=o)-NH2. El grupo de amina de la mitad de aminoacilo puede ser no substituido (es decir, amina primaria) o puede ser substituido con uno (amina secundaria) o dos (amina terciaria) grupos de alquilo.

"Aril" es un radical de cadena carbocíclico aromático. Entre los grupos de aril preferidos se encuentran el fenil, tolil, xilil, cumenil, naftil y fluorenil. Dichos grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Arilaquil" es un radical de alquilo substituido con un grupo de aril. Entre los grupos preferidos de arilaquil se encuentra el bencil, feniletil, y el fenilpropil. Dichos grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Arilalquilamino" es un radical de amina substituido con un grupo de arilaquilo (ej *NH*-bencilo). Dichos grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Arilamino" es un radical de amina substituido con un grupo de aril (ej *NH*-aril). Dichos grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Ariloxi" es un radical de oxigeno, que tiene un substituyente de aril (es decir, -O-aril). Dichos grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Cadena carbociclico" es un radical de cadena de carbono substituido o no substituido, saturado, no saturado o aromático. Las cadenas carbociclicos son monociclicos o son sistemas de fusionados, puenteados o espiro-policiclicos. Las cadenas carbociclicas monociclicas generalmente contienen de 4 a 9 átomos, con preferencia de 4 a 7 átomos. Las cadenas carbociclicas policiclicas contienen de 7 a 17 átomos, con preferencia de 7 a 12 átomos. Los sistemas policiclicos preferidos comprenden cadenas de 4, 5, 6, o 7 miembros, fusionados a cadenas de 5, 6, o 7 miembros.

"Carbociclo-alquilo" es un radical de alquilo substituido o no substituido, substituido con un cadena carbociclico. Excepto especificación en contrario, el cadena carbociclico es preferiblemente un aril o cicloalquilo, y más preferiblemente un aril. Entre los grupos predilectos de carbociclo-alquilo se encuentra el bencil, el feniletil y el fenilpropil.

"Carbociclo-heteroalquilo" es un radical heteroalquilo substituido o no substituido, substituido con un cadena

carbocíclico. Excepto especificación en contrario, el cadena carbocíclico es preferiblemente un aril o cicloalquilo, y más preferiblemente un aril. El heteroalquilo es preferentemente 2-oxa-propilo, 2-oxa-etilo, 2-tia-propilo, o 2-tia-etilo.

"Carboxialquilo" es un radical de alquilo substituido o no substituido, substituido con una mitad de carboxi (-C(=O)OH). Por ejemplo, $-CH_2-C(=O)OH$.

"Cicloalquilo" es un radical de cadena carbocíclico saturado. Entre los grupos de cicloalquilo predilectos se encuentran (por ejemplo) el ciclopropilo, ciclobutilo, y el ciclohexilo.

"Cicloheteroalquilo" es una cadena heterocíclica saturada. Entre los grupos de cicloheteroalquilo predilectos se encuentran (por ejemplo)morfolinil, piperadinil, piperazinil, tetrahidrofuril e hidantoinil.

"Cadenas fusionadas" son cadenas superpuestas de modo tal que comparten dos átomos de cadena. Una cadena determinada puede estar fusionada a más de una cadena. Las cadenas fusionadas están contempladas en los radicales de heteroaril, aril, y heterociclo o similares.

"Heterociclo-aril" es un radical de alquilo subsitituido con un cadena heterocíclico. Esta cadena es

preferiblemente un heteroaril o cicloheteroaril; y más preferiblemente un heteroaril. Entre los grupos de heterociclo alquilo predilectos se encuentra el alquilo C_1-C_4, habiendo preferido el heteroaril añadido a ellos. Cuenta aun con más preferencia, por ejemplo, el piridilo alquilo y similares.

"Heterociclo-heteroalquilo" es un radical de heteroalquilo substituido o no substituido, substituido con una cadena heterocíclica. Esta cadena es preferiblemente un aril o cicloheteroaril; y más preferiblemente un aril.

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos que incluyen uno o más heteroátomos pueden contener diferentes heteroátomos.

"Heteroalquenil" es un radical de cadena no saturada substituido o no substituido, que tiene de 3 a 8 miembros incluyendo átomos de carbono y uno o dos heteroátomos. La cadena posee como mínimo un lazo doble de carbono-carbono.

"Heteroalquilo" es un radical de cadena no saturado substituido o no substituido, que tiene de 2 a 8 miembros incluyendo átomos de carbono y uno o dos heteroátomos.

"Cadena heterocíclica" es un radical de cadena substituido o no substituido, saturado, no saturado o aromático, compuesto por átomos de carbono y uno o más

heteroátomos en la cadena. Las cadenas heterocíclicas son monocíclicas o son sistemas de cadena fusionados, puenteados o espiropolicíclicos. Las cadenas heterocíclicas monocíclicas contienen de 3 a 9 átomos, con preferencia de 4 a 7 átomos. Las cadenas policíclicas contienen de 7 a 17 átomos, con preferencia de 7 a 13 átomos.

"Heteroaril" es una cadena heterocíclica aromática, ya sea un radical monocíclico o bicíclico. Entre los grupos preferidos de heteroaril se encuentran (por ejemplo) el tienil, furil, pirrolil, piridinil, pirazinil, tiazolil, pirimidinil, quinolinil y tetrazolil, benzo tiazolil, benzofuril, indolil y similares. Tales grupos pueden ser substituidos o no substituidos.

"Halo, halógeno, o haluro" es un radical de átomo de cloro, bromo, fluoro o yodo. Bromo, cloro y fluoro son haluros preferidos.

Asimismo, en la presente se define la mitad de hidrocarburo "inferior" (ej alquilo "inferior") como una cadena de hidrocarburo compuesta por 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, átomos de carbono.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal catiónica formada en un grupo acidógeno (ej. carboxil), o en una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (ej.

amina). Una gran cantidad de esas sales son conocidas en la disciplina, tal como se describe en la publicación de patente mundial 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de septiembre de 1987 (incorporada a la presente como referencia). Entre las sales catiónicas predilectas se encuentran las sales de metal álcali (como el sodio y el potasio), y las sales de metal de tierra alcalina (como el magnesio y el calcio), y las sales orgánicas. Entre las sales aniónicas predilectas se encuentran los haluros (como las sales de ácido clorhídrico).

"Amidas biohidrolizable" son amidas de los compuestos de la invención que no interfieren con la actividad inhibitoria del compuesto, o que son rápidamente convertibles in vivo por un mamífero sujeto a producir un inhibidor activo.

Una "imida de hidroxi biohidrolizable" es una imida de un compuesto de la Fórmula (I) que no interfiere con la actividad inhibitoria de la metaloproteasa de estos compuestos, o que es rápidamente convertida in vivo por un mamífero sujeto a producir un compuesto activo de la Fórmula (I). Esas hidroxi imidas incluyen aquéllas que no interfieren con la actividad biológica de los compuestos de la Fórmula (I).

Un "éster biohidrolizable" es un éster de un compuesto de la Fórmula (I) que no interfiere con la actividad inhibitoria de la metaloproteasa de estos compuestos, o que es rápidamente convertida por un animal para producir un compuesto de Fórmula (I) activo.

Un "solvato" es un complejo formado por la combinación de un soluto (ej. un inhibidor de la metaloproteasa) y un solvente (ej. agua). Ver J. Honig et al., The Van Nostrand Chemist's Dictionary, p. 650 (1953). Los solventes farmacéuticamente aceptables usados según esta invención incluyen aquéllos que no interfieren con la actividad biológica del inhibidor de la metaloproteasa (ej. agua, etanol, ácido acético, N,N-dimetilformamida y otros conocidos o fácilmente especificables por el especialista avezado).

"Isómero óptico", "estereoisómero", "diastereómero" poseen en esta solicitud los significados reconocidos y comunes en la disciplina (Ver Hawley's Condensed Chemical Dictionary, llava edición).

La ejemplificación de formas específicas protegidas y otros derivados de los compuestos de la Fórmula (I) no tiene por objeto ser limitativa. El empleo de otros grupos

útiles de protección, formas salinas, etc. Queda reservado a las cualidades del especialista avezado.

Tal como se ha definido anteriormente, y como se usa en la presente, los grupos substituyentes pueden ser, a su vez, substituidos. Este substitución puede ser con uno o más substituyentes. Éstos últimos comprenden aquellos enumerados en C. Hansch y A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979, incorporado a la presente como referencia. Entre los substituyentes predilectos se encuentran (por ejemplo) el alquilo, alquenil, alcoxi, hidroxi, oxo, nitro, amina, aminoalquilo (ej. aminometilo, etc.),ciano, halo, carboxi, alcoxiacil (ej. carboetoxi, etc.) tiol, aril, cicloalquilo, heteroaril, heterocicloalquilo, (ej. piperidinil, morfolinil, pirrolidinil, etc.), imino, tioxo, hidroxialquilo, ariloxi, arialquilo, y combinaciones de ellos.

En este trabajo, "metaloproteasa mamífera" significa toda enzima que contenga metal, que se encuentre en fuentes mamíferas y sea capaz de catalizar la desintegración del colágeno, la gelatina o proteoglican en situaciones de ensayos adecuadas. Es posible hallar dichas situaciones, por ejemplo, en la patente de EEUU N°4.743.587, que hace

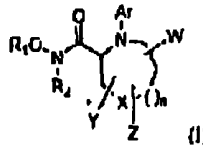
referencia al procedimiento de Cawston et al., Anal. Biochem. (1979) 99:340-345, el uso de un sustrato sintético fue descrito por Weigarten, R. Et al., Biochem. Biophy. Res. Comm. (1984) 139:1184-1187. Todo método estándar para analizar la desintegración de estas proteínas estructurales obviamente puede ser aplicado. Las encimas de metaloproteasa a las que se hace referencia aquí son proteasas que contienen zinc, de estructura similar a, por ejemplo, la estromelisina humana o el colagenasa de fibroblasto de piel. La facultad del compuesto candidato para inhibir la actividad de la metaloproteasa sin dudas puede ser probada en los ensayos arriba descritos. Se pueden usar las encimas de metaloproteasa aisladas para confirmar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención, o también se pueden usar extractos crudos que contengan la gama de encimas capaces de desintegrar tejidos.

Compuestos:

Los compuestos de la invención están descritos en el resumen de ésta. Los preferidos son aquellos en que Z es heterocspiralquileno, preferentemente con heteroátomos adyacentes a la estructura de cadena madre, y es más

preferible que los espiroheteroalquilenos tengan entre 4 y 5 miembros. Los heteroátomos preferidos son bivalentes.

La invención ofrece compuestos útiles como inhibidores de metaloproteasas, especialmente metaloproteasas matrices, y eficaces para el tratamiento de cuadros caracterizados por una excesiva actividad de estas enzimas. En particular, la presente invención se relaciona con un compuesto cuya estructura se corresponde con la Fórmula (I).



(I)

donde

R_1 es H;

R_2 es hidrógeno, alquilo o acilo;

A_1 es COR_3 o SO_2R_4, y

R_3 es alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo, aril, heteroaril, heteroalquilo, amino, alkilamino, bialkilamino, arilamino y alquilarilamino;

R_4 es alquilo, heteroalquilo, aril, o heteroaril, substituido o no substituido.

X es CH_2, O, S, SO, SO_2, o NR_8, donde R_8 es elegido independientemente del hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroaril, aril, SO_2R_8, COR_8, CSR_8, $PO(R_8)_2$ o puede formar una cadena opcionalmente con W y

R_8 es alquilo, aril, heteroaril, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino;

R_7 es hidrógeno, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo, aril, heteroaril, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino y alquilarilamino;

R_9 es alquilo, aril, heteroaril, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino;

R_6 es alquilo, aril, heteroaril, heteroalquilo;

W es hidrógeno o una o más mitades de alquilo inferiores, o es un puente de alquileno, arileno o heteroarileno entre dos carbonos adyacentes o no adyacentes (formando así una cadena fusionada);

Y es independientemente uno o más de hidrógeno, hidroxi, SR_{10}, SOR_{10}, SO_2R_{10}, alcoxi, amino, donde el amino es de fórmula $NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} son elegidos

independientemente del hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroaril, aril, SO_2R_4, COR_7, CSR_4, $PO(R_9)_2$ y

R_{10} es hidrógeno, alquilo, aril, heteroaril

Z es nada, una mitad de espiro o un grupo de sustituido en la cadena heterocíclica;

N es 1-3.

Esta estructura asimismo incluye un isómero óptico, diastereómero o enantiómero para la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida biohidrolizable, éster o imida de ellos.

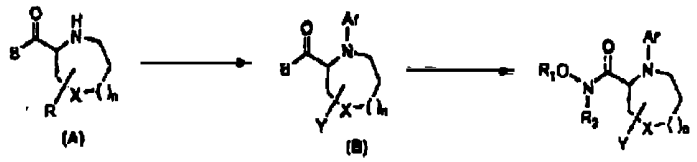
Preparación del compuesto:

Es posible preparar los compuestos hidroxámicos de la Fórmula (I)utilizando una variedad de procedimientos. Entre los esquemas generales se encuentra lo siguiente.

PREPARACIÓN DE LA MITAD Y

Se sobreentiende que para la manipulación de Y el especialista avezado puede optar por preparar Y antes, durante o en forma conjunta con la preparación de la cadena heterocíclica. Por razones de claridad, las mitades W y Z no están indicadas abajo. Pueden estar presentes más de un Y y Z en los compuestos de la fórmula (I). Para aquellos compuestos en donde Y no es adyacente a la cadena de

nitrógeno, un método preferible de realizar los compuestos es:



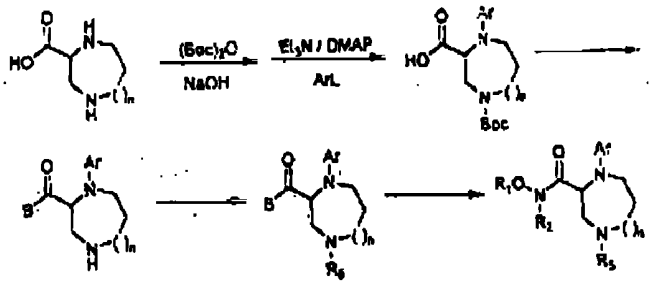
(A) (B)

ESQUEMA I

Donde R es un grupo derivable o puede ser manipulado o substituido, dichos compuestos son conocidos o se preparan mediante métodos conocidos. (A) se convierte a su sultamester análogo y R es manipulado para dar (B) durante ésta o una etapa subsiguiente. Se puede añadir o alterar Y y Z, seguido por la reacción apropiada para proporcionar R1. Por ejemplo, esta etapa puede incluir el tratamiento con hidróxilo amina en condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula I (C).

Para la preparación y elaboración de la cadena heterociclica, se entiende que el especialista avezado puede optar por preparar Y antes, durante o en forma conjunta con la preparación de la cadena heterociclica. Por razones de claridad, las mitades W y Z no están indicadas abajo. Pueden estar presentes más de un W, Y y Z

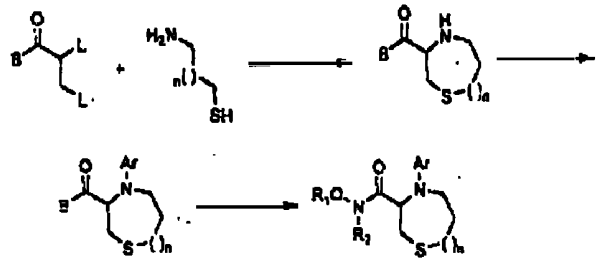
en los compuestos de la fórmula (I). Para aquellos compuestos en donde X es nitrógeno, se indica el método preferible de manipulación de R_5. En el esquema que sigue, L es todo grupo aceptable de desperdicios y B es un grupo de bloqueo. Al igual que antes, Boc es un ejemplo de un grupo de bloqueo preferido y reconocido en la disciplina. El especialista avezado notará que la elección del grupo de bloqueo queda a criterio del especialista avezado que trabaja en química orgánica. Por ello, la opción de Boc no es obligatoria sino sólo preferible.



33

ESQUEMA II

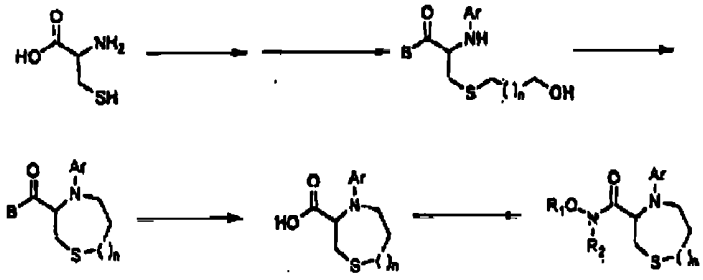
Se indican los métodos de formación de la cadena preferidos para los compuestos que contienen un azufre en la cadena heterocíclica. Se sobreentiende que para la preparación y elaboración de la cadena heterocíclica, el especialista avezado puede optar por preparar Y antes, durante o en forma conjunta con la preparación de la cadena heterocíclica. Por razones de claridad, las mitades W Y y Z no están indicadas abajo. Pueden estar presentes más de un W Y y Z en los compuestos de la fórmula (I).



ESQUEMA III

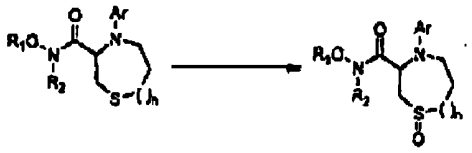
Otra estrategia aceptable para efectuar la invención teniendo X como sulfuro comprende el siguiente esquema. El método tiene en cuenta la formación del sultamester y la reacción subsiguiente con una mitad bifuncional. Es preferible que el OH descrito en el esquema que sigue sea un hidróxilo primario. Para el cierre de la cadena se

emplean los métodos estándar. La funcionalización y elaboración de la molécula se desarrolla como se ha descrito arriba.



ESQUEMA IV

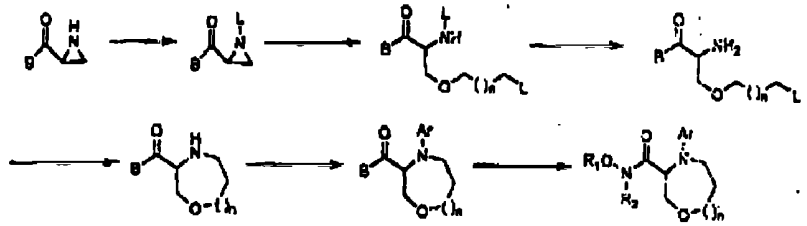
Donde X es azufre, se puede lograr una mayor elaboración de la cadena heterocíclica luego de que ésta ya se ha formado. Por ejemplo, realizar la oxidación del átomo de azufre de la cadena mediante métodos conocidos puede proporcionar los correspondientes sulfóxidos y sulfona, tal como se indica.



ESQUEMA V

Se indican los métodos de formación preferidos de la cadena para los compuestos que contienen un oxigeno en la

cadena heterocíclica. Se hace reaccionar una mitad bifuncional, por ejemplo, del tipo halo hidroxi con una aziridina, tal como se indica a continuación. La mitad de halo actúa como grupo de desperdicios, y es conveniente en las reacciones de cierre de la cadena. Al formarse la cadena, la elaboración de la invención continúa tal cual se describió con anterioridad.



ESQUEMA VI

PREPARACIÓN DE LA MITAD Z

Es obvio que el especialista avezado no tendrá dificultad en notar que los esquemas aplicables a la preparación de Y también pueden resultar útiles en la preparación de Z, como se indicó en párrafos precedentes. También se ofrecen al lector otros métodos aconsejables.

Donde Z es un cetal o tiocetal se pueden preparar los componentes de la invención a partir de un compuesto que

tenga un carbonilo en la cadena. Dichos compuestos se preparan mediante métodos conocidos, y muchos de esos compuestos son conocidos o están disponibles comercialmente. Por lo tanto el especialista avezado observará que un hidroxi, amino, imino, alcoxi, o cualquier otro grupo que pueda ser manipulado hacia un compuesto de carbonilo. Se puede modificar el orden para la elaboración de cetal, R_1 o el sultamester.

Un método recomendado para realizar los compuestos de espiro de la invención es mediante un compuesto de carbonilo, usando tecnología de "grupo de protección" conocida en la especialidad, tal como tiocetal, cetal o similares. Los cetales, acetales y similares se preparan a partir de compuestos de carbonilo por métodos conocidos en la especialidad. Esos compuestos de carbonilo pueden ser hechos de aminas alquilenas de hidroxi cíclico, vía oxidación a una acetona, o de lactamas, que proporcionan la funcionalidad de 2-amino espiro.

Es posible generar una variedad de compuestos de modo similar, tomando como guía el esquema anterior.

En los esquemas precedentes, donde R' es alcoxi o alquitio, los componentes de hidroxi o tio correspondientes se derivan de los compuestos finales

sirviéndose de un procedimiento estándar de desalquilación (Bhatt, et al., "Cleavage of Ethers", Synthesis, 1983, págs. 249-281).

Cabe la posibilidad de variar estas etapas para aumentar el rendimiento del producto deseado. El especialista avezado también reconocerá la elección sensata de reactivos, solventes, y las temperaturas constituyen un componente de importancia en la síntesis exitosa. Mientras que establecer las condiciones óptimas, etc. es una tarea de rutina, se comprenderá que del mismo modo se podrá efectuar variedad de compuestos, tomando como guía el esquema precedente.

Los materiales iniciales necesarios para la preparación de los compuestos son conocidos, se realizan por métodos conocidos, o están a nuestra disposición comercialmente como material inicial.

Se admite que el especialista calificado en la rama de química orgánica sin dificultad alguna puede efectuar las manipulaciones estándar de los compuestos orgánicos sin más indicaciones; es decir, efectuar tales manipulaciones corresponde al campo y al ámbito del especialista calificado. Entre esas manipulaciones se pueden enumerar, sin carácter taxativo, la reducción de compuestos de

carbonilo a sus alcoholes respectivos, las oxidaciones de hidróxilos y similares, acilaciones, substituciones aromáticas tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación y saponificación, y similares. Constituyen ejemplos de estas manipulaciones lo expuesto en textos estándar como March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Caray and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (Vol.2) and Keeting, Heterocycli Chemistry (los 17 volúmenes).

El especialista calificado no tardará en notar que ciertas reacciones se realizan de mejor forma cuando se cubre o se protege otra funcionalidad en la molécula, y así se evitan reacciones secundarios indeseables y/o se aumenta el rendimiento de la reacción. Muchas veces el especialista hace uso de grupos de protección para alcanzar esos rendimientos incrementados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se pueden encontrar en la bibliografía especializada y también pertenecen al universo del especialista. A título informativo, pueden encontrarse ejemplos de estas manipulaciones en, por nombrar algunos, T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis. Sin duda que los amino ácidos usados como materiales iniciales con cadenas secundarios reactivas, preferiblemente tienen

que estar bloqueados para evitar reacciones secundarios no deseadas.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quiral. Como resultado, uno puede preparar selectivamente un isómero óptico, incluyendo diastereómeros y enanciómeros a la vez (una mezcla racémica). Puesto que los compuestos de la invención pueden existir como mezclas racémicas, se pueden separar mezclas de isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enanciómeros o estereoisómeros usando métodos conocidos, tales como salas quirales, cromatografía quiral y similares.

Además, se admite que un isómero óptico, incluyendo diastereómero y enanciómero o estereoisómero pueden tener propiedades favorables sobre el otro. Entonces, cuando se revela y se reclama la invención, cuando se revela una mezcla racémica, claramente se contempla que los isómeros ópticos, incluyendo diastereómeros y enanciómeros, o estereoisómeros sustancialmente libres del otro son también revelados y reclamados.

Métodos de uso

Las metaloproteasas (MPs) que se encuentran en el cuerpo operan, en parte, desintegrando la matriz extracelular, la que abarca proteínas extracelulares y

glicoproteínas. Estas proteínas y glicoproteínas desempeñan un importante papel en la conservación del tamaño, forma, estructura y estabilidad del tejido en el cuerpo. Los inhibidores de las metaloproteasas son de ayuda para el tratamiento de las enfermedades causadas, cuando menos en parte, por la desintegración de las proteínas mencionadas. Se sabe que las MPs están íntimamente ligadas a la reconstrucción del tejido. Como resultado de ello, se ha afirmado que también tienen una participación activa en diversos trastornos relacionados con:

- Desintegración de tejidos, incluyendo enfermedades degenerativas, tales como la artritis, esclerosis múltiple y similares, metástasis o la movilidad de los tejidos en el cuerpo.
- La reconstrucción de tejidos, incluyendo la enfermedad fibrótica, formación de cicatrices, hiperplasia benigna y similares.

Los compuestos de la presente invención sirven para el tratamiento de trastornos, enfermedades y/o cuadros no deseados que se caracterizan por una actividad indeseada o elevada de esa clase de proteasas. Por ejemplo, se puede utilizar los compuestos para inhibir las proteasas que:

- Destruyen las proteínas estructurales (es decir, las proteínas que conservan la estabilidad y estructura del tejido).
- Interfieren en la señalización inter/intracelular, incluyendo las implicadas en la regulación de citocinesis y/o el procesamiento y/o inflamación de citocinética, degeneración del tejido y otras enfermedades (Mohler KM, et al, Nature 370 (1994) 2118-220, Gearing AJH, et al, Nature 370 (1994) 555-557 McGeehan GM, et al, Nature 370 (1994) 558-561) y/o
- facilitan los procesos indeseados en el sujeto que se está tratando, por ejemplo, los procesos de maduración del esperma, la fertilización de huevos y similares.

En este trabajo, "un trastorno relativo a la MP" o "una enfermedad relativa a la MP" es aquella que involucra una actividad de MP no deseada o elevada en la manifestación biológica de la enfermedad o del trastorno; en la cascada biológica que conduce al trastorno; o como síntoma del trastorno. Esta "participación" de la MP incluye:

- La actividad de MP no deseada o elevada como "causa" del trastorno o de la manifestación biológica, ya sea

que la actividad fue elevada genéticamente, por infección, por autoinmunidad, trauma, causas biomecánicas, estilo de vida (ej. obesidad) o por alguna otra causa;

- La MP como parte de la manifestación observable de la enfermedad o del trastorno. En otras palabras, la enfermedad o el trastorno es mensurable en términos de la actividad de MP aumentada o, desde un punto de vista clínico, los niveles de MP elevados o no deseados indican la enfermedad. No necesariamente las MPs son la "marca identificatoria" de la enfermedad o del trastorno;
- La actividad de MP no deseada o elevada es parte de la cascada bioquímica o celular que resulta de la enfermedad o del trastorno o que guarda relación con ella. En este sentido, la inhibición de la actividad de la MP interrumpe la cascada, y así controla la enfermedad.

Para ventaja, muchas de las MPs no están distribuidas uniformemente por todo el cuerpo. Por ejemplo, la distribución de las metaloproteasas implicadas en la desintegración de tejidos en las articulaciones, no es la

misma que aquella de las metaloproteasas que se encuentran en otros tejidos. Entonces, a pesar de no ser esencial para la actividad o la eficacia, ciertos trastornos son tratados preferiblemente con compuestos que actúan en MPs especificas, que se encuentran en los tejidos o en las regiones del cuerpo afectados. Por ejemplo, seria preferible a un compuesto menos especifico, un compuesto con un grado mayor de afinidad e inhibición para una MP localizada en las articulaciones (ej. condriocitos) para el tratamiento de la enfermedad allí localizada.

Cabe añadir que ciertos inhibidores tienen mayor biopredisponibilidad a ciertos tejidos que otros, y esta elección sensata del inhibidor, con la selectividad arriba descrita, contempla el tratamiento especifico del trastorno, la enfermedad o el cuadro no deseado. Por ejemplo, los compuestos de esta invención varían en sus facultades para penetrar el sistema nervioso central. Así, se puede elegir los compuestos para producir efectos mediados a través de las MPs que se encuentran específicamente fuera del sistema nervioso central.

La determinación de la especificidad de un inhibidor de la MP de una MP en particular queda cubierta dentro del área de trabajo del especialista de esta disciplina. En la

literatura se encuentran las condiciones apropiadas para los ensayos. Específicamente los ensayos son conocidos por estromelicina y colagenasa. Por ejemplo, la patente de EEUU N° 4.743.587 explica el procedimiento de Cawtson, et al., Anal Biochem (1979)99:340-345. El uso de un sustrato sintético en un ensayo fue descrito por Weingarten, H., et al., Biochem Biophy Res Comm (1984) 139:1184-1187. Obviamente que puede aplicarse cualquier método estándar para analizar la desintegración de las proteínas estructurales por parte de las MPs. También puede ponerse a prueba las facultades de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de la metaloproteasa, usando los ensayos indicados en la literatura, o aplicándoles variaciones. Es posible usar las encimas de metaloproteasa aisladas para confirmar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención, o los extractos crudos que contienen la gama de encimas capaces de desintegrar el tejido.

Como resultado del efecto inhibitorio de la MP de los compuestos de la invención, estos compuestos también son útiles para el tratamiento de los siguientes trastornos en virtud de la actividad de su metaloproteasa.

Los compuestos de esta invención asimismo son de utilidad para el tratamiento profiláctico o agudo. Se deben administrar en la forma que el especialista capacitado en el campo de la medicina o farmacología considere más apropiado. Resulta evidente al experto que las alternativas de administración preferidas van a depender de la enfermedad que se esté tratando y la dosificación elegida. Las alternativas preferidas para una administración sistémica incluyen la administración peroral y parenteral.

Sin embargo, se notará que es ventajoso administrar el inhibidor de MP directamente en la zona afectada por varios trastornos. Por ejemplo, puede ser beneficioso administrar los inhibidores de MP directamente en la zona de la enfermedad o del cuadro, como en la zona afectada por traumas quirúrgicos (ej. angioplastia), en la zona afectada por cicatrices o quemaduras (ej locales de la piel).

Debido a que la reconstrucción ósea involucra a las MPs, los compuestos de la invención son útiles para prevenir el aflojamiento de prótesis. Es bien sabido que con el transcurso del tiempo las prótesis se aflojan, resultan dolorosas y pueden provocar mayores daños óseos, lo que exige su reemplazo. La necesidad de reemplazar las prótesis incluye las de las articulaciones (ejemplo reemplazo de la

cadera, rodilla y hombro), prótesis dentales, incluyendo la dentadura, puentes y prótesis fijadas al maxilar y/o a la mandíbula.

Las MPs también tienen una participación activa en la reestructuración del sistema cardiovascular (ejemplo insuficiencia cardíaca congestiva). Se ha sugerido que uno de los motivos por los cuales la angioplastia posee una relación de insuficiencia a largo plazo mayor que la esperada (nuevo taponamiento con el transcurso del tiempo)es que la actividad de MP no se desea o eleva en respuesta a lo que el cuerpo puede llegar a reconocer como "herida" a la membrana base del vaso. Entonces la regulación de la actividad de la MP en indicaciones como la cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, ruptura de placa, isquemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, restenosis por angioplastia y al aneurisma aórtico pueden aumentar los éxitos a largo plazo de otros tratamientos, o bien pueden constituir un tratamiento en sí.

En el cuidado de la piel, las MPs participan de la reconstrucción o "cambio" de la piel. En consecuencia, la regulación de las MPs mejora el tratamiento de los problemas de la piel incluyendo, pero sin ser una

enumeración de carácter taxativo, reparación de las arrugas; regulación, prevención y reparación de los daños causados a la piel como consecuencia de los rayos ultravioletas. Ese tratamiento abarca el tratamiento protiláctico o un tratamiento anterior a la aparición de las manifestaciones fisiológicas. Por ejemplo, se puede aplicar la MP como tratamiento previo a la exposición para prevenir el daño ultravioleta y/o se lo puede aplicar durante la exposición o luego de ella para prevenir o reducir al mínimo el daño postexposición. Por otra parte, las MPs están relacionadas con los trastornos de la piel y las enfermedades relacionadas con los tejidos anormales que resultan de un cambio anormal, que incluye la actividad de la metaloproteasa, tal como la epidermólisis bulosa, psoriasis, esclerodermia y dermatitis atópica. Los compuestos de la invención, además, sirven para el tratamiento de las consecuencias de las heridas "normales" de la piel, incluyendo cicatrices o "contracturas" del tejido, por ejemplo, las posteriores a las quemaduras. La inhibición de la MP también es conveniente en los procedimientos quirúrgicos de la piel como prevención de cicatrices, y en el fomento del crecimiento de tejido normal, incluyendo en las aplicaciones como reimplante de

miembros y cirugía retractaria (ya sea con láser o por incisión).

Las MPs están conectadas con los trastornos relativos a la reconstrucción irregular de otros tejidos, como el óseo, en otosclerosis y/o osteoporosis, o para órganos determinados, como la cirrosis de hígado y enfermedad pulmonar fibrótica. Similarmente, en casos de enfermedades como la esclerosis múltiple, las MPs pueden tomar parte de la construcción irregular de barreras cerebrales sanguíneas y/o vainas medulares de tejido nervioso. De ello se desprende que la regulación de la actividad de la MP puede utilizarse como estrategia para el tratamiento, la prevención y el control de esas enfermedades.

Se cree que las MPs participan en muchas infecciones, incluyendo citomegalovirus (CMV) retinitis, HIV, y el síndrome resultante, SIDA.

También las MP pueden estar envueltas en una vascularización extra donde el tejido circundante exige ser destruido para permitir los nuevos vasos sanguíneos como en angiofibroma y hemangioma.

Como consecuencia de que las MPs destruyen la matriz extracelular, se observó que los inhibidores de estas enzimas pueden funcionar como agentes de control natal, por

ejemplo para evitar la ovulación, evitar la penetración del esperma en y a través de la zona circundante del óvulo, implantación del óvulo fecundado y para impedir la maduración del esperma.

Se observa que son útiles para evitar o detener el parto prematuro y el parto.

Ya que las MPs participan de la respuesta inflamatoria, y del procesamiento de citocines, los compuestos pueden actuar como antiinflamatorios, de administración en enfermedades en que la inflamación prevalece. Éstas incluyen enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pancreatitis, diverticulitis, asma o enfermedades pulmonares relacionadas, artritis reumatoidea, gota y el Síndrome de Reiter.

En aquellos casos en los que la causa de la enfermedad es la autoinmunidad, la respuesta inmune muchas veces impulsa la actividad de la MP y de citocines. La regulación de las MPs para el tratamiento de esos trastornos de autoinmunidad es una estrategia válida. Por ello es posible usar los inhibidores de la MP para tratar trastornos como lupus eritmatosis, anquilosamiento, espondilitis y queratitis autoinmune. Algunas veces, los efectos

secundarios de la terapia autoinmune producen la exacerbación de otros cuadros dominados por las MPs, allí la terapia de inhibidores de la MP también es eficaz en la fibrosis inducida por terapia autoinmune.

Otras enfermedades fibróticas son adecuadas para este tipo de terapia, incluyendo las enfermedades pulmonares, bronquitis, enfisema, fibrosis cística, síndrome de aflicciones respiratorias agudas (en especial la respuesta de fase aguda).

En los casos en que las MPs participan en la destrucción no deseada de tejido por parte de agentes exógenos, pueden ser tratados con inhibidores de la MP. A modo de ejemplo, son eficaces como antídoto para mordeduras de serpiente de cascabel, como antivesicantes, para el tratamiento de inflamación alérgica, septicemia y conmoción. Sirven como antiparasitarios (ej. en la malaria) y como antiinfecciosos. Se cree que son útiles para el tratamiento o prevención de la infección viral, incluyendo las infecciones que podrían producir herpes, "resfrío" (ej. infección rinoviral), meningitis, hepatitis, infección de HIV y SIDA.

También se cree que los inhibidores de la MP son de ayuda para el tratamiento del mal de Alzheimer, esclerosis

lateral amiotrófica (ALS), distrofia muscular, complicaciones resultantes de la diabetes, y en especial las que guardan conexión con la pérdida de viabilidad del tejido, coagulación, enfermedad de Graft vs. Host, leucemia, caquexia, anorexia, proteinuria y quizá la regulación del crecimiento del cabello.

Para algunas enfermedades, cuadros o trastornos se cree que la inhibición de MP es un método de tratamiento preferible. Esas enfermedades, cuadros o trastornos incluyen artritis (osteoartritis y artritis reumatoidea), cancer (en especial la prevención o detención del crecimiento de tumores y metástasis), trastornos oculares (en especial ulceración córnea, ausencia de cicatrización córnea, degeneramiento macular y pterigio), y enfermedad de las encias (en especial enfermedad periodontal y gingivitis).

Los compuestos preferidos para el tratamiento de la artritis (incluyendo osteoartritis y artritis reumatoidea) son los compuestos selectivos para las metaloproteasas y las metaloproteasas desintegradoras. No obstante, ésta no es la única aplicación de dichos compuestos.

Los compuestos preferidos para el tratamiento del cáncer (en especial la prevención o detención del crecimiento de

tumores y metástasis) son los compuestos que inhiben gelatinasas o colagenasas tipo IV. No obstante, ésta no es la única aplicación de dichos compuestos.

Los compuestos preferidos para el tratamiento de los trastornos oculares (en especial ulceración de la córnea, ausencia de cicatrización de la córnea, degeneración macular y pterigio) son los compuestos que inhiben ampliamente las metaloproteasas. Es preferible administrar estos compuestos de forma local, mejor aún en gotas o gel. No obstante, ésta no es la única aplicación de dichos compuestos.

Los compuestos preferidos para el tratamiento de las enfermedades de las encías (en especial enfermedad periodontal y gingivitis) son aquellos compuestos que inhiben especialmente las colagenasas. No obstante, ésta no es la única aplicación de dichos compuestos.

Composición:

La composición de la invención incluye:

a) una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I), y

b) un elemento farmacéuticamente aceptable.

Tal como se ha expuesto en forma precedente, es sabido que en diversas enfermedades interviene la actividad de la

metaloproteasa excesiva o no deseada. Tales enfermedades abarcan metástasis tumoral, osteoartritis, artritis reumatoidea, inflamación de la piel, ulceraciones -en especial de la córnea- reacciones a la infección, periodontitis y similares. Luego, los compuestos de la invención son convenientes en terapia, respecto de los cuadros que presentan esta actividad no deseada.

En consecuencia, puede hacerse una composición farmacéutica de los componentes de la invención para utilizarla en tratamiento o profilaxis de esos cuadros. Se han tomado las técnicas de formulación de estándares farmacéuticos, como las expuestas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición.

Una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto de la Fórmula (I) es una cantidad eficaz para inhibir las metaloproteasas en el sitio o sitios de actividad, en un sujeto mamífero, sin efectos secundarios adversos desmedidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), en proporción con una relación de beneficio/riesgo razonable cuando se la utiliza en la forma de la presente invención. Es obvio que la "cantidad segura y eficaz", va a variar con ciertos factores como el cuadro

específico que se está tratando, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiere), el tipo de dosis específica que ha de usarse, el elemento empleado, la solubilidad del compuesto de la Fórmula (I), y el régimen de dosis deseado para la composición.

Además del compuesto, la composición de la invención contiene un elemento farmacéuticamente aceptable. El término "elemento farmacéuticamente aceptable", de acuerdo con el uso adoptado en la presente, significa uno o más diluyentes de relleno sólidos o líquidos y compatibles, o sustancias encapsulantes adecuadas para su administración a mamíferos. El término compatible, en este trabajo, significa que los componentes de la composición son capaces de mezclarse con el compuesto, y entre sí, de forma tal que no hay interacción que podría reducir de manera considerable la eficacia farmacéutica de la composición, en circunstancias de uso corrientes. Los elementos farmacéuticamente aceptables sin duda deben poseer un alto grado de pureza y un nivel bajo de toxicidad, para que les permita ser administrados al animal, preferentemente mamífero, que se está tratando.

Algunos ejemplos de las sustancias que pueden actuar como elementos farmacéuticamente aceptables o alguno de sus componentes son los azúcares, como ser lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como el de maíz y el de papa; celulosa y sus derivados; celulosa de sodio carboximetilo, celulosa de etilo, y celulosa de metilo; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, como el ácido estearico y el estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, como el aceite de maní, de semillas de algodón, de sésamo, de oliva, de maíz y de theobroma; polioles como el propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilen glicol; ácido algínico; emulsionantes como los Tweens; agentes humectantes, como el sulfato láurico de sodio; colorantes; saborizantes; agentes para comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica y soluciones de fosfato.

La elección de un elemento farmacéuticamente aceptable para ser usado junto con el compuesto queda básicamente determinada por la forma en que se habrá de administrar el compuesto.

Si el compuesto será inyectado, el elemento farmacéuticamente aceptable más adecuado será la solución

salina fisiológica estéril, con agente de dispersión compatible con sangre, cuyo pH ha sido recientemente ajustado a aproximadamente 7.4

Particularmente, los elementos farmaceúticamente aceptables para administración sistémica comprenden: azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales y sintéticos, polioles, ácido algínico; soluciones de fosfato, emulsionantes, soluciones salinas y agua libre de pirógeno. Los elementos más recomendables para administración parenteral son: propilen glicol, etil oleato, pirrolidone, etanol y aceite de sesamo. Se sugiere que el elemento farmaceúticamente aceptable incluya al menos el 90% por al peso de la composición total, para administración parenteral.

Es mejor presentar las composiciones de esta invención en formato de dosis por unidad. En este trabajo, "formato de dosis por unidad" es una composición de esta invención, que contiene una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I)adecuado para ser administrado en animales, preferentemente sujetos mamíferos, en una dosis única, siguiendo la correcta práctica médica. Estas composiciones deben contener desde alrededor de 5 mg (miligramos) hasta

aproximadamente 1000 mg. Es mejor si las cantidades son de 10 mg a 500 mg, y mejor aún si van desde los 10 mg hasta los 300 mg aproximadamente, de un compuesto de la Fórmula(I).

Pueden realizarse las composiciones de esta invención de cualquiera de una gran variedad de formas, adecuadas (por ejemplo) para la administración oral, rectal, tópica, nasal, ocular o parenteral. Según el modo de administración deseado, pueden usarse diversos elementos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en este campo. Entre ellos podemos mencionar rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrotropos, agentes activos en superficie y sustancias encapsulantes. Se pueden incluir materiales opcionales farmacéuticamente activos, los cuales no interfieren sustancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto de la Fórmula (I). La cantidad de portador usada juntamente con el compuesto de la fórmula (I) es suficiente para proporcionar una cantidad de material práctico para administración de dosis por unidad del compuesto de la Fórmula (I). En las siguientes referencias aparecen técnicas y composiciones para hacer modos de dosificación útiles en los métodos de esta invención, que se incorporan a la presente por referencia: Modern Pharmaceutics,

Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976).

Además del compuesto, las composiciones de la invención contienen un elemento farmacéuticamente aceptable. El término "elemento farmacéuticamente aceptable", en este contexto, significa uno o más diluyentes de relleno sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes, las que son adecuadas para ser administradas en animales, y en especial a un mamífero. El término "compatible" en este contexto significa que los componentes de la composición son capaces de mezclarse con el compuesto, y entre sí, de forma tal que no hay interacción que podría reducir de manera considerable la eficacia farmacéutica de la composición, en circunstancias de uso corrientes. Los elementos farmacéuticamente aceptables sin duda deben poseer un alto grado de pureza y un nivel bajo de toxicidad, para que les permita ser administrados al animal, preferentemente mamífero, que se está tratando.

Algunos ejemplos de las sustancias que pueden actuar como elementos farmacéuticamente aceptables o alguno de sus

componentes son los azúcares, como ser lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como el de maiz y el de papa; celulosa y sus derivados; celulosa de sodio carboximetilo, celulosa de etilo, y celulosa de metilo; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, como el aceite de mani, de semillas de algodón, de sésamo, de oliva, de maiz y de teobroma; polioles como el propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilen glicol; ácido algínico; emulsionantes como los Tweens; agentes humectantes, como el sulfato láurico de sodio; colorantes; saborizantes; agentes para comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica y soluciones de fosfato.

La elección de un elemento farmacéuticamente aceptable para ser usado junto con el compuesto queda básicamente determinada por la forma en que se habrá de administrar el compuesto.

Si el compuesto será inyectado, el elemento farmacéuticamente aceptable más adecuado será la solución salina fisiológica estéril, con agente de dispersión

compatible con sangre, cuyo pH ha sido recientemente ajustado a aproximadamente 7.4

Es posible administrar diversas dosis orales, y quedan incluidos formatos tan variados como los comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, normalmente un mínimo de aproximadamente 5% y donde alrededor de 25% al 50% del compuesto de la Fórmula (I). Los comprimidos pueden estar triturados, comprimidos, recubiertos por una capa entérica, por azúcar, por una película, pueden ser multicomprimidos, con sustancias adherentes adecuadas, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, colorantes, saborizantes, agentes inductores de flujo, y disolventes. Entre las formas de dosificación orales líquidas se encuentran las soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, con solventes adecuados, conservantes, emulsionantes, agentes suspensores, diluyentes, endulzantes, agentes disolventes, colorantes y saborizantes.

En este campo es muy conocido el elemento farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de las formas de dosificación por unidad, para administración peroral. Normalmente los comprimidos incluyen auxiliares farmacéuticamente compatibles convencionales en forma de diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes como el almidón, la gelatina y la sacarosa; desintegrantes como el almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes como el estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. El dióxido de siliconas puede emplearse para mejorar las propiedades de flujo de la mezcla de polvo. Los colorantes, tales como FD&C pueden agregarse para mejorar el aspecto. Los endulzantes y saborizantes, como el aspartamo, la sacarina, el mentol, la menta y los sabores frutales son buenos auxiliares para las tabletas masticables. Las cápsulas generalmente contienen uno o más de los diluyentes sólidos nombrados con anterioridad. La elección de los componentes elementos depende de consideraciones secundarias como el gusto, el costo, y la estabilidad en cuanto a la vida útil. Estas consideraciones no son cruciales para los fines de la invención, por lo que pueden ser analizadas por una persona especializada en ese campo.

Las composiciones perorales también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los elementos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son muy conocidos en la especialidad. Los componentes típicos de los elementos para jarabe, elixir, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes típicos incluyen celulosa de metilo, celulosa de sodio carboximetilo, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los típicos agentes humectantes incluyen lecitina y polisorbato 80, y los conservantes típicos incluyen parabeno de metilo y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales asimismo pueden contener uno o más componentes como los endulzantes, saborizantes, y colorantes arriba expuestos.

Esas composiciones pueden tener un recubrimiento por métodos convencionales, típicamente con pH o recubrimientos temporales, de modo que el compuesto se libera en el tracto gastrointestinal en las proximidades de la aplicación tópica deseada, o en distintos momentos para prolongar la acción buscada. Esas formas de dosificación comúnmente incluyen -esta enumeración no es taxativa- uno o más

ftalato acetato de celulosa, polivinil acetato ftalato, ftalato de celulosa de metilo hidroxipropilo, celulosa de etilo, recubrimientos Eudragit, ceras y laca.

Tiene carácter opcional la inclusión de otras drogas en la composición de la invención.

Otras composiciones instrumentales para el logro de la ntrega sistémica de los compuestos sujeto incluyen formas de dosificación sublingual, bucal, y nasal. Ssas composiciones poseen una o más sustancias de relleno solubles como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes como la goma arábiga, la celulosa microcristalina, celulosa de carboximetilo y celulosa de metilo hidroxipropilo. También pueden añadirse los lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes antes revelados.

La composición de la invención presente permite ser administrada tópicamente a un sujeto, ejemplo, colocando o extendiendo la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o a través de la dermis mediante un "parche". Estas composiciones comprenden, por ejemplo, lociones, cremes, soluciones, gel y sólidos. Es conveniente que dichas composiciones tópicas posean una cantidad segura y eficaz del compuesto de la Fórmula (I), normalmente como mínimo 0,1% y desde 1% a 5% aproximadamente. Es más

beneficioso que los elementos adecuados para la administración tópica permanezcan en su lugar en la piel como una película continua, y resistan la eliminación a través de la transpiración o la inmersión en agua. En general el elemento es de naturaleza orgánica y capaz de dispersar o disolver allí el componente de la Fórmula (I). El elemento puede incluir emulsionantes, agentes espesadores, solventes, emolientes, etc. farmacéuticamente aceptables.

Métodos de administración:

Esta invención presente métodos para el tratamiento o la prevención de los trastornos asociados con la actividad excesiva o no deseada de la metaloproteasa en un animal, preferiblemente un mamífero, que consisten en la administración de una cantidad segura y eficaz del compuesto de la Fórmula (I) al sujeto mencionado. En este contexto, un "trastorno asociado con la actividad de la metaloproteasa excesiva o no deseada" es todo trastorno que se caracterice por la degradación de proteínas. Los métodos de esta invención son de ayuda para tratar los desórdenes como (ejemplos) osteoartritis, periodontitis, ulceración de la córnea, invasión tumoral, y artritis reumatoidea.

Los compuestos de la Fórmula (I) y las composiciones de la invención admiten una administración tópica o sistemática. La aplicación sistemática incluye cualquier método por el cual se introduzca el compuesto de la Fórmula (I) en los tejidos del cuerpo, ej. en forma intra-articular (en particular para el tratamiento de la artritis reumatoidea), intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal y oral. Los compuestos de la Fórmula (I) preferiblemente deben ser administrados en forma oral.

La dosis específica de inhibidores que ha de administrarse, así como la duración del tratamiento, el hecho de que el tratamiento sea tópico o sistémico son interdependientes. El régimen de dosis y tratamiento va a depender, por otra parte, de algunos factores como el componente específico de la Fórmula (I) usado, la indicación del tratamiento, la facultad del compuesto de la Fórmula (I) para alcanzar concentraciones mínimas inhibitorias en la ubicación de la metaloproteasa que se debe inhibir, las características personales del sujeto (como ser el peso), observancia del régimen de tratamiento, y la presencia y gravedad de cualquier efecto secundario.

En general, para un adulto humano (cuyo peso aproximado es de 70 kilogramos) se administran diariamente para administración sistemática, desde aproximadamente 5 mg hasta 3000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 5 mg hasta 1000 mg, y más preferiblemente desde alrededor de 10 mg a 100. Se sobreentiende que estas escalas de dosis son sólo a título ejemplificatorio, y que la administración diaria es ajustable según los factores antedichos.

Un método de administración recomendable para el tratamiento de la artritis reumatoidea es oral o parenteral vía inyección intra-auricular. Como se sabe y ocurre en la práctica, todas las formulaciones para administración parenteral deben ser estériles. Para los mamíferos, especialmente humanos, (tomando un cuerpo de 70 kilos de peso aproximado) son preferibles las dosis de desde 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg.

Se prefiere el método de administración sistémica oral. Respecto de las dosis, las mejores son las individuales de alrededor de 10 mg a 1000 mg, e mejor aún de 10 mg a 300 mg.

La administración tópica puede usarse para enviar el compuesto de la Fórmula (I) sistemáticamente, o para tratar a un sujeto en forma localizada. Las cantidades de

compuestos de la Fórmula (I) que deben ser administradas tópicamente dependen de ciertos factores como la sensibilidad de la piel, el tipo y la ubicación del tejido que se debe tratar, la composición y el elemento (si lo hubiere) que se ha de administrar, el compuesto específico de la Fórmula (I)que se va a administrar así como el trastorno específico que debe ser tratado y el alcance deseado de los efectos sistémicos (a diferencia de los locales).

Pueden dirigirse los inhibidores de la invención a sitios específicos en los que se encuentra acumulada la metaloproteasa, mediante ligaduras de señalamiento de objetivos. Por ejemplo, para enfocar los inhibidores a la metaloproteasa contenida en un tumor, se conjuga el inhibidor con un anticuerpo o un fragmento de él que es inmunoreactivo a un indicador de tumor, como normalmente se entiende en la preparación de inmunotoxinas en general. La ligadura para señalar el objetivo puede ser una ligadura adecuada para un receptor que está presente en el tumor. Está permitido usar toda ligadura para indicación de objetivos que reaccione específicamente con un marcador para el tejido-objetivo deseado. Son bien conocidos los métodos que permiten acoplar el componente de la invención

con la ligadura para objetivos, y guardan similitud con los que se explican a continuación para acoplarlo al elemento. Las conjugaciones se formulan y se administran tal cual se explicó anteriormente.

Para cuadros localizados, se prefiere la administración tópica. Por ejemplo, para el tratamiento de la córnea ulcerada, una aplicación directa al ojo afectado probablemente requiera una formulación en forma de gotas oftálmicas o aerosol. Para el tratamiento de córnea, es posible formular los compuestos de la invención como gel, gotas, pomadas o se los puede incorporar en el colágeno o un protector de polímero hidrofílico. Otra posibilidad es insertar los materiales en forma de lentes de contacto o reservorio, o como una formulación subconjuntiva. Para el tratamiento de la inflamación de la piel, se aplica el compuesto local y tópicamente en gel, pasta, bálsamo o pomada. Consecuentemente, el modo de tratamiento refleja la naturaleza del cuadro y las formulaciones adecuadas para todas las alternativas existentes en este campo.

Es obvio que en lo precedente se pueden administrar los componentes solos o en forma de mezclas, y las composiciones asimismo pueden incluir otras drogas o excipientes según correspondan para la indicación.

Algunos de los compuestos inhiben las metaloproteasas bacterianas aunque en general es a un nivel inferior al exhibido respecto de las metaloproteasas mamíferas. Ciertas metaloproteasas en apariencia presentan un grado menor de dependencia de la estereoquímica del inhibidor, mientras que se encuentran diferencias sustanciales en los diastereómeros, en su capacidad para desactivar las proteasas mamíferas. Por eso, este patrón de actividad sirve para distinguir entre las enzimas mamíferas y las bacterianas.

Preparación y uso de anticuerpos:

Los compuestos de la invención sirven para los protocolos de inmunización, para obtener antisueros inmunoespecíficos para los compuestos. Dado que esos componentes son relativamente pequeños, se acoplan a elementos antigénicamente neutrales tales como la hemocianina de lapa de cerradura (KLH) o elementos de albúmina de suero. Para los compuestos que poseen la funcionalidad de carboxilo, se acoplan a un elemento usando los métodos difundidos en esta rama de la ciencia. Por ejemplo, el residuo de carboxilo puede quedar reducido a un aldehído y acoplado a un elemento mediante la reacción con grupos de amino de cadena lateral en elementos de base

proteínica seguido, de modo opcional, por la reducción del enlace de imina formado. Otra alternativa es hacer reaccionar el residuo de carboxilo con grupos de amino de cadena lateral usando agentes condensantes como el carbodimido diciclohexilo u otros agentes deshidratantes de carbodimido.

Para efectuar el acople igualmente se puede usar los compuestos enlazantes; tanto los enlazantes homobifuncionales como los heterobifuncionales están a disposición en Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. El complejo inmunogénico resultante se inyecta luego en mamíferos propicios como ratones, conejos, etc. Los protocolos indicados implican repetidas inyecciones de la sustancia inmunógena en presencia de auxiliares según un plan que aumenta la producción de anticuerpos en el suero. Los titulos del suero inmune no presentan dificultades para su medición siguiendo procedimientos de inmunoensayo, que actualmente son práctica estándar, y usando los compuestos como antígenos.

Los antisueros logrados pueden ser para uso directo o es posible obtener anticuerpos monoclonales si se recolectan los linfocitos de la sangre de la periferia o el bazo del animal inmunizado, y se inmortalizan las células

productoras de anticuerpos, y a continuación se identifican los productores de anticuerpos propicios a través de las técnicas de inmunoensayo estándares.

Las preparaciones policlonales o monoclonales entonces son de valor para monitorear los regímenes de terapia o profilaxis que involucran los compuestos de la invención. En diversos momentos durante el protocolo de tratamiento es posible analizar la presencia del inhibidor administrado en muestras correctas, como las derivadas de la sangre, del suero, de la orina o de la saliva, usando técnicas estándar de inmunoensayo que se sirven de las preparaciones de anticuerpos de la invención.

Del mismo modo existe la posibilidad de acoplar los compuestos de la invención a ciertos rótulos como los rótulos de destellos gráficos, ejemplo, tecnecio 99 o I-131, usando los métodos de acople estándar. Se administran los compuestos rotulados a algunos sujetos para determinar las ubicaciones de cantidades excesivas de una o más metaloproteasas in vivo. De esta forma se aprovecha la capacidad de los inhibidores de ligar selectivamente la metaloproteasa, para delimitar la distribución de estas enzimas in situ. También se puede usar las técnicas para

procedimientos histológicos y los compuestos de la invención rotulados en inmunoensayos competitivos.

Los ejemplos siguientes no taxativos ilustran los compuestos, las composiciones y las aplicaciones de la invención presente.

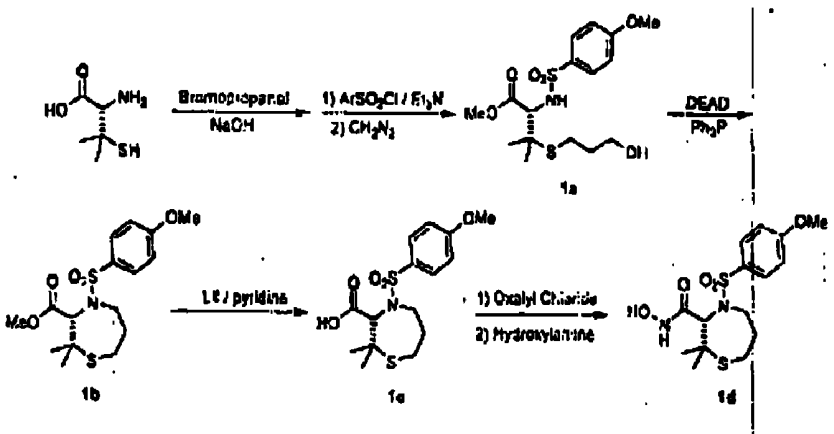
Ejemplos

Se analizan los compuestos con ^{1}H y ^{13}C NMR, análisis elemental, espectros de masas y/o espectros de IR, según sea más apropiado.

Se emplean los solventes inertes, preferiblemente secos. Por ejemplo, el tetrahidrofurano (THF) se destila a partir del sodio y de la benzofenona, se destila diisopropilamina a partir del hibrido de calcio, y todos los demás solventes se compran en su tipo adecuado. Se aplica cromatografía en sílice gelatinosa (malla 70 - 230; Aldrich) o (malla 230 - 400; Merck) según sea más apropiado. El análisis de cromatografía de capa delgada (TLC) se lleva a cabo en placas de sílice gelatinosa montadas en vidrio (malla 200 - 300; Baker) y se visualizan con UV o ácido fosfomolíbdico al 5% en EtOH.

Ejemplo 1

Preparación del N-Hidroxi-2,2-dimetil-S,S-dioxo-4-[(4-metoxifonil)sulfonil] Tiazepina-3(*S*)-carboxamida



1a.Metil N-[(4-metoxifenil)sulfonil] -S-(-hidroxipropil)-D-penicilamina: Se coloca D-Penicilamina (29,8 g, 0,2 mol) en 2N NaOH (135mL, 0,27 mol, 1,35 equiv) y se agita a 0° C en atmósfera de argón. Lentamente se le agrega, gota por gota una solución de 2-bromopropanol (36,1 g, 0,26 mol, 1,3 equiv) en etanol (200 mL) a 0° C. La solución resultante se deja descansar hasta el otro día a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla hasta alcanzar un pH 6 con 1 N HCl. Extraer el solvente a presión reducida para que quede un aceite espeso. Luego se disuelve el compuesto de penicilamina en dioxano (200 mL) y agua (200 mL) y se lo agita a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se le

agrega trietilamina (58,6 g, 0,58 mol, 3 equiv) y luego cloruro de 4-metoxifenilsulfonil (40,0 g, 0,193 mol). Se agita la solución homogénea resultante durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se la acidifica a un pH 2 con 1 N HCl. Se vuelca esta solución en agua y se la destila con cloruro de metileno. El extracto orgánico se seca (MgSO4) y se concentra hasta alcanzar la forma de un aceite bajo presión reducida. El aceite resultante se diluye en metanol (30 mL) y se le agrega suficiente cantidad de diazometano en dietil eter para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación del metil ester resultante se logra por medio de una cromatografía sobre gel de silice, utilizando hexano/EtOAc 1/1 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incolero.

1b.Metil4N-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxilato: Se agita el metil ester del punto 1a (30,0g, 76,6mmol) en THF (400mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega trifenilfosfina (24,1 g, 91,9 mmol, 1,2equiv) seguido de dietil azodicarboxilato (14,7 g, 84,3 mmol, 1,1 equiv). La solución resultante se agita a temperatura

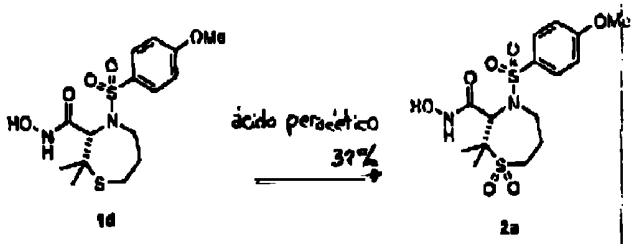
Ambiente durante dos horas. Se extrae el solvente y el denso aceite amarillo se diluye en cloruro de metileno y luego se le agrega gel de sílice (60 g). Se extrae el solvente y se obtiene un polvo blanco. Dicho polvo se coloca sobre una columna de cromatografía y se lo eluyo con hexano/EtOAc 8/2. El producto deseado que se obtiene es un aceite incoloro. MS (ESI): 374 (M^+ + H), 391 (M^+ + NH_4).

1c.4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-ácido carboxílico: Se agita el metil ester del punto 1b (26,7 g, 71,5 mmol) en piridina (400mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se la agrega yoduro de litio (115 g, 858 mmol, 12 equiv) y se calienta la solución resultante durante 3 horas para que refluje. La mezcla reactiva es enfriada a temperatura ambiente y luego la solución es acidificada con 1N HCl. Se destila la mezcla con cloturo de metileno; luego se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4) y se lo concentra en un aceite bajo presión reducida. Este aceite se purifica, utilizando la cromatografía de columna con hexano/EtOAc 1/1 como eluyente para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. MS (ESI): 360 (M^- + H), 377 (M^+ + NH_4).

1d.N-Hidroxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico del punto 1c (14,9 g, 41,6 mmol) en diclorometano (200 mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega oxalil cloruro (10,8 g, 85,2 mmol, 2,05 equiv) y DMF (3,04 g, 41,6 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. En otro frasco, se agita hidroxilamina hidrocloruro (11,6 g, 166 mmol, 6 equiv) en THF (50 mL) y agua (10 mL) a 0° C. Se le agrega trietilamina (25,3 g, 249,6 mmol, 6 equiv) y la solución resultante se agita a 0° C durante 15 minutos. Luego, se le agrega la solución de cloruro de ácido a la solución de hidroxilamina a 0° C y se deja descansar la mezcla resultante hasta el otro día a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se acidifica luego con 1N HCl y después se la destila con diclorometano. El extracto orgánico se seca (Na_2SO_4) y se concentra hasta obtener un sólido bajo presión reducida. El sólido es recristalizado desde CH_3CN para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 392 ($M^+ + NH_4$), 375 ($M^+ + H$).

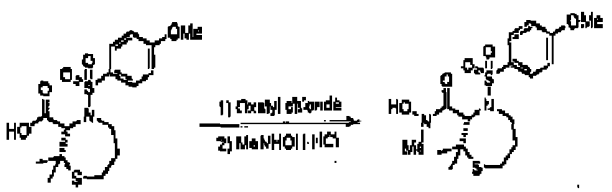
Ejemplo 2

Preparación de N-Hidroxi-5,5-dioxo-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida



1d 2a

2a. N-Hidroxi-S,S-dioxo-4- [(4-metoxifenil)sulfonil] - 2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida: Se disuelve el ácido hidroxámico del punto 1d (4,7 g, 12,55 mmol) en cloroformo (50 mL) a 0° C en un baño de hielo. Se agrega una solución de ácido peracético al 32% (7,9 mL, 37,65 mmol, 3,0 equiv en ácido acético) y luego la mezcla se agita a temperatura ambiente. Luego de tres horas, se le agrega otro 3 equivalente de ácido peracético al 32% y se deja descansar la mezcla resultante hasta el otro día. Una vez que la reacción está completa, se extrae el ácido peracético bajo presión reducida. El sólido blanco se recristaliza con acetonitrito para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 407 ($M^+ + H$).



1c 3a

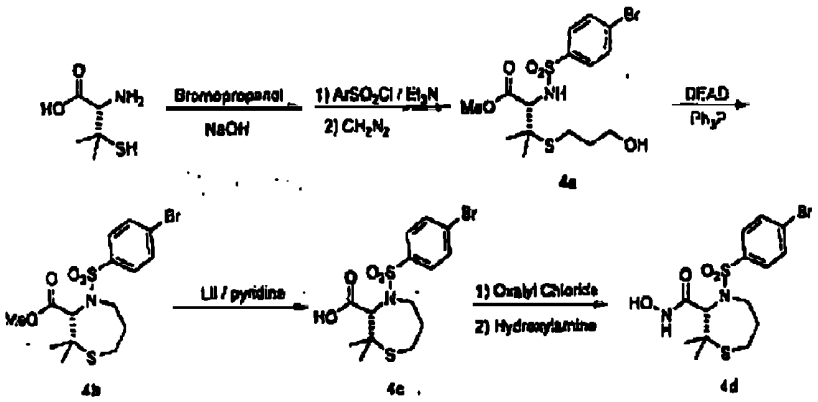
EJEMPLO 3

Preparación de 3(S)-N-Hidroxi-N-metil-4N-[(4-metoxifenil)sulfonil]-tiazepina-2-carboxamida

3a.3(S)-N-metil-2,2-dimetil-4N-[(4-metoxifenil) sulfonil] tiazepina-2-carboxamida: Se agita el ácido carboxídico del punto 1c (1,10g 3,06mmol) en diclorometano (25ml) a temperatura ambiente y luego se le agrega cloruro oxalil (0,80g, 6,27mmol, 2,0equiv) y DMF (0,22g, 3,06mmol). La solución restante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. En otro frasco, se agitan hidrocloruro de N-metilhidroxilamina(1,02g, 12,24mmol, 4equiv) en THF (8ml)y agua (2ml) a 0°C. Se le agrega trietilamina (J,85g, 18,4mmol, 6equiv) y se agita la solución restante a 0°C durante 15 minutos. Luego se agrega la solución de cloruro de ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja descansar la mezcla resultante hasta el otro día a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se acidifica no 1N HCl y luego se la destila con diclorometano. El extracto orgánico es secado (Na_2SO_4)y concentrado hasta obtener un sólido bajo presión reducida. El sólido es purificado por medio de una cromatografía HPLC de fase reversa (C_{18})para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 389 ($M^+ + H$).

EJEMPLO 4

Proparación de N-Hidroxi-S,S-dioxo-2,2-dimetil-4-[(4-bromofenil) sulfonil]tiazepina-3(S)-carboxamida



4a.Metil N-[(4-bromofenil)sulfonil] -S-(-hidroxipropil)-D-penicilamina: Se agita D-Penicilamina (20,9 g, 134,0mmol) en 2N NaOH (68mL, 174,2mmol, 1,35equiv) y se agita a 0° C en atmósfera de argón. Lentamente se le agrega, por goteo una solución de 2-bromopropanol (26,0g, 187,7mol, 1,3equiv) en etanol (150 mL) a 0° C. La solución resultante se deja descansar hasta el otro día a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla hasta alcanzar un pH 6 con 1 N HCl. Se extrae el solvente a presión reducida para que quede un aceite espeso. Luego se disuelve el compuesto de penicilamina en dioxano (150 mL) y agua (150 mL) y se lo agita a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se le

agrega trietilamina (40,6 g, 402mmol, 3equiv) y luego cloruro de 4-metoxifenilsulfonil (41,1 g, 160,8mmol). Se agita la solución homogénea resultante durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se la acidifica a un pH 2 con 1 N HCl. Se vuelca esta solución en agua y se la destila con cloruro de metileno. El extrato orgánico se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta alcanzar la forma de un aceite bajo presión reducida. El aceite resultante se diluye en metanol (30 mL) y se le agrega suficiente cantidad de diazometano en dietil eter para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación del metil ester resultante se logra por medio de una cromatografía sobre gel de silice, utilizando acetato etílico 40%/hexano 60% como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro. MS (ESI):440, 442 (M^+ +H), 457, 459 (M^+ $+NH_4$)

4b.Metil4N-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxilato: Se agita el metil ester del punto 1a (31,0g, 70,6mmol) en THF (400mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega trifenilfosfina (22,2 g, 84,7 mmol, 1,2equiv) seguido de dietil azodicarboxilato (13,5 g, 77,7 mmol, 1,1 equiv). La solución resultante se agita a temperatura

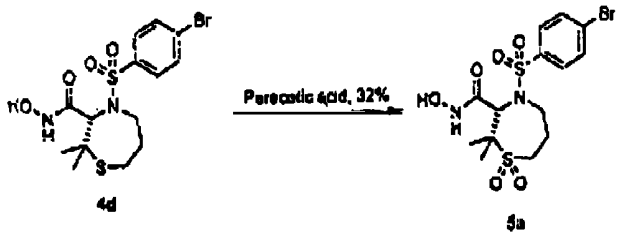
ambiente durante dos horas. Se extrae el solvente y el denso aceite amarillo se diluye en cloruro de metileno y luego se le agrega gel de silice (60 g). Se extrae el solvente y se obtiene un polvo blanco. Dicho polvo se coloca sobre una columna de cromatografía y se lo eluye con hexano/EtOAc 9/1. El producto deseado que se obtiene es un aceite incoloro. MS (ESI): 422,424 ($M^+ + H$), 439,441($M^+ + NH_4$).

4c.4-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-ácido carboxílico: Se agita el metil ester del punto 1b (24,8g, 58,9 mmol) en piridina (350mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se le agrega yoduro de litio (107 g, 706mmol, 12 equiv) y se calienta la solución resultante durante 3 horas para que refluje. La mezcla reactiva es enfriada a temperatura ambiente y luego la solución es acidificada con 1N HCl. Se destila la Mezcla con cloruro de metileno; luego se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4) y se lo concentra en un aceite bajo presión reducida. Este aceite se purifica, utilizando la cromatografía de columna con hexano/EtOAc 1/1 como eluyente para obtener el producto deseado como un aceite amarillo claro. MS (ESI): 408,410 ($M^+ + H$), 425,427 ($M^+ + NH_4$).

4d.N-Hidroxi-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico del punto 4c (14,65 g, 36,0 mmol) en diclorometano (200 mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega oxalil cloruro (9,4 g, 73,8 mmol, 2,05equiv) y DMF (2,63g, 36,0 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. En otro frasco, se agita hidroxilamina hidrocloruro (10,0 g, 144,0 mmol, 4 equiv) en THF (50 mL) y agua (10 mL) a 0° C. Se le agrega trietilamina (21,8g, 216mmmol, 6equiv) y la solución resultante se agita a 0° C durante 15 minutos. Luego, se le agrega la solución de cloruro de ácido a la solución de hidroxilamina a 0° C y se deja descansar la mezcla resultante hasta el otro día a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se acidifica luego con 1N HCl y después se la destila con diclorometano. El extracto orgánico se seca ($Na_2 SO_4$) y se concentra hasta obtener un sólido bajo presión reducida. El sólido es recristalizado desde $CH_3 CN$ para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 423,425 ($M^+ + H$).

Ejemplo 5

Preparación de N-Hidroxi-S,S-dioxo-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida



4d 5a

5a. N-Hidroxi-6,6-dioxo-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida: Se agrega el ácido hidroxámico (4,2g, 9,9mmol) al cloroformo (50ml). Se enfria la suspensión a 0°C y luego se agrega ácido peracétic (solución de Aldrich al 32%) (6,4ml, 29,7mmol, 3,0equiv). Se clarifica la solución cuando se le agrega el ácido peracético. Luego, la solución resultante es calentada a temperatura ambiente. Después de dejarla descansar hasta el otro dia, se extrae el ácido peracético a presión reducida y el sólido que queda se cristaliza desde acetonitrilo. MS (ESI): 455,457 (M+ +H).

Ejemplo 6

Preparación de N-Hidroxi-4-[(4-butoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida.

6a.Metil N-[(4-butoxifenil)sulfonil] -S-(2-hidroxipropil)-D-penicilamina: Se agita D-Penicilamina (2,5g, 16,7mmol) en 2N NaOH (18mL, 1,35equiv) y se agita a 0° C en atmósfera de argón. Lentamente se le agrega, por goteo una solución de 2-bromopropanol (3,24g, 23,4mol, 1,4equiv) en etanol (20

mL) a 0° C. La solución resultante se deja descansar hasta el otro día a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla hasta alcanzar un pH 6 con 1 N HCl. Se extrae el solvente a presión reducida para que quede un aceite espeso. Luego se disuelve el compuesto de penicilamina en dioxano (30 mL) y se lo agita a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se le agrega trietilamina (7,0 g, 50,1mmol, 3equiv) y luego cloruro de 4-butoxifenilsulfonil (5,0 g, 20,1mmol). Se agita la solución homogénea resultante durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se la acidifica a un pH 2 con 1 N HCl. Se vuelca esta solución en agua y se la destila con cloruro de metileno. El extracto orgánico se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta alcanzar la forma de un aceite bajo presión reducida. El aceite resultante se diluye en metanol (30 mL) y se le agrega suficiente cantidad de diazometano en dietil eter para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación del metil ester resultante se logra por medio de una cromatografía sobre gel de sílice, utilizando hexano EtOAc 3/2 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro. MS (ESI): 434(M^+ +H), 451, (M^+ +NH_4)

6b.Metil4N-[(4-butoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxilato: Se agita el metil ester del punto 6a (3,3g, 7,6mmol) en THF (30mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega trifenilfosfina (2,39g, 9,12mmol, 1,2equiv) seguido de dietil azodicarboxilato (1,45 g, 8,36mmol, 1,1 equiv). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Se extrae el solvente y el denso aceite amarillo se diluye en cloruro de metileno y luego se le agrega gel de silice (10 g). Se extrae el solvente y se obtiene un polvo blanco. Dicho polvo se coloca sobre una columna de cromatografia y se lo eluye con hexano/EtOAc 9/1. El producto deseado que se obtiene es un aceite incoloro. MS (ESI): 416 ($M^+ + H$), 433($M^+ + NH_4$).

6c.4-[(4-butoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-ácido carboxilico: Se agita el metil éster del punto 6b (2,1g, 5,06mmol) en piridina (50mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se le agrega yoduro de litio (8,13g, 60,7mmol, 12equiv) y se calienta la solución resultante durante 3 horas para que refluje. La mezcla reactiva es enfriada a temperatura ambiente y luego la solución es acidificada con 1N HCl. Se destila la Mezcla con cloruro de metileno; luego se seca el extracto orgánico

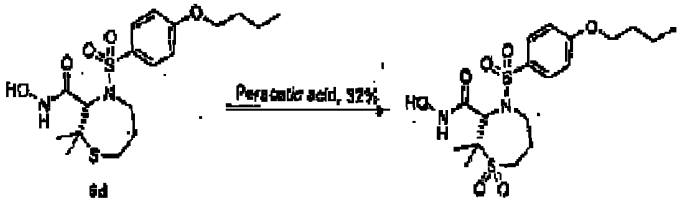
(Na_2SO_4) y se lo concentra en un aceite bajo presión reducida. Este aceite demostró tener un 95% de pureza en el análisis de HPLC que se realizó utilizando un sistema solvente de 40%A (95% agua, 5% acetonotrilo, 0,1% ácido fórmico) y 60%B (20% agua, 80% acetonotrilo). El producto es un aceite incoloro, que no requiere más purificación. MS (ESI): 4402 (M^- + H), 419 (M^+ + NH_4).

6d.N-Hidroxi-4-[(4-butoxifenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazopina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico del punto 6c (1,65 g, 4,15mmol) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega oxalil cloruro (1,08 g, 8,5mmol, 2,05equiv) y DMF (0,3g, 4,15mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. En otro frasco, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (1,25g, 18,0 mmol, 4equiv) en THF (20 mL) y agua (5mL) a 0° C. Se le agrega trietilamina (2,5g, 24,9mmmol, 6equiv) y la solución resultante se agita a 0° C durante 15 minutos. Luego, se le agrega la solución de cloruro de ácido a la solución de hidroxilamina a 0° C y se deja descansar la mezcla resultante hasta el otro dia a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se acidifica luego con 1N HCl y después se la destila con diclorometano. El extracto orgánico se seca (Na_2 SO_4) y se concentra hasta

obtener un sólido bajo presión reducida. El sólido es recristalizado desde CH_3 CN/H2O para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 417 (M^+ + H), 434(M+ +NH4).

EJEMPLO 7

Preparación de N-Hidroxi-6,6-dioxo-2,2-dimetil-4-[(4-butoxifenil) sulfonil]tiazepina-3-carboxamida

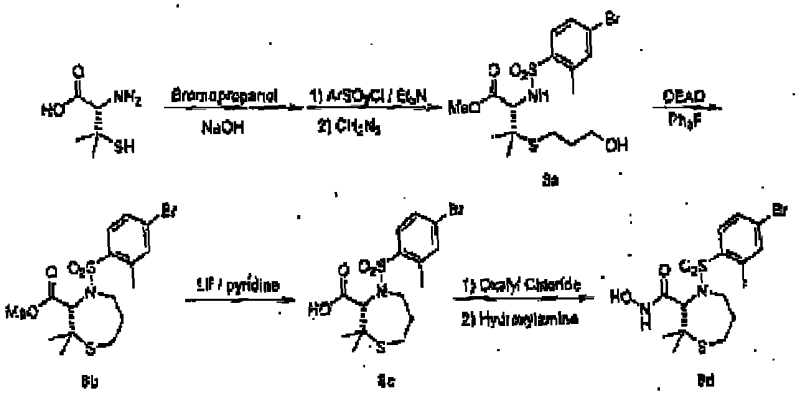


6d 7a

7a.N-Hidroxi-6,6-dioxo-2,2-dimetil-4-[(4-butoxifenil) sulfonil]tiazepina-3-carboxamida: Se disuelve el ácido hidroxámico (0,50g, 1,2mmol) en cloroformo (10ml) para formar una suspensión. Se agrega el ácido peracético (0,855g, 3,6mmol, 3,0equiv) y se deja descansar la solución resultante hasta el otro día. Se extraen los solventes a presión reducida para obtener un sólido blanco. La purificación de este sólido se obtiene por medio de la recristalización con acetonitrilo para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 449 (M+ +H), 466(M+ +NH4).

EJEMPLO 8

Preparación de N-Hidroxi-4-[(2-metil-4-bromófenil) sulfonil]- 2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida



8a.Metil N-[(2-metil-4-bromofenil)sulfonil]-S-(2-hidroxipropil)-D-penicilamina: Se agita D-Penicilamina (3,0g, 20,1mmol) en 2N NaOH (18mL, 1,35equiv) y se agita a 0° C en atmósfera de argón. Lentamente se le agrega, por goteo una solución de 2-bromopropanol (3,91g, 28,1mol, 1,4equiv) en etanol (20 mL) a 0° C. La solución resultante se deja descansar hasta el otro día a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla hasta alcanzar un pH 6 con 1 N HCl. Se extrae el solvente a presión reducida para que quede un aceite espeso. Luego se disuelve el compuesto de penicilamina en dioxano (30 mL) y agua (30ml) y se lo agita a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se le agrega trietilamina (8,3ml, 60,0mmol, 3equiv) y luego cloruro de

2-metil-4-brumofenilsulfonil (6,5 g, 24,1mmol). Se agita la solución homogénea resultante durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se la acidifica a un pH 2 con 1 N HCl. Se vuelca esta solución en agua y se la destila con cloruro de metileno. El extrato orgánico se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta alcanzar la forma de un aceite bajo presión reducida. El aceite resultante se diluye en metanol (30 mL) y se le agrega suficiente cantidad de diazometano en dietil éter para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación del metil ester resultante se logra por medio de una cromatografía sobre gel de sílice, utilizando hexano EtOAc 1/1 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro. MS (ESI): 456,458(M^++H), 473,475 (M^++NH_4)

8b.Metil4N-[(2-metil-4-brumofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxilato: Se agita el metil ester del punto 6a (4,2g, 9,4mmol) en THF (30mL) a temperatura ambiente y luego se le agrega trifenilfosfina (2,95g, 10,3mmol, 1,2equiv) seguido de dietil azodicarboxilato (1,63g, 11,3mmol, 1,1 equiv). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Se extrae el solvente hasta obtener un polvo blanco. Este polvo se

coloca sobre una columna de cromatografía y se lo eluye con hexano/EtOAc 9/1. El producto deseado que se obtiene es un aceite incoloro. MS (ESI): 436, 438 (M^+ + H), 453, 455(M^+ + NH_4).

8c.4-[(2-Metil-4-brumofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-ácido carboxílico: Se agita el metil éster del punto 8b (2,4g, 5,45mmol) en piridina (75mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se le agrega yoduro de litio (8,69g, 65,4mmol, 12equiv) y se calienta la solución resultante durante 3 h. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se acidifica la solución con 1N HCl. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y después se secan los extractos orgánicos (NA_2SO_4)y se concentra a un aceite bajo presión reducida. El aceite presentó un 97% de pureza en el análisis de HPLC usando un sistema de solvente de 40%A (95% agua, 5% acetonitrila 0,1% ácido fórmico) y 60%B (20% de agua, 80% de acetonitrila), el producto tenía un tiempo de retención de 9,58. El producto es un aceite incoloro, que no requirió mayor purificación. MS (ESI): 422,424 (M^+ +H), 439, 441 (M^+ +NH_4)

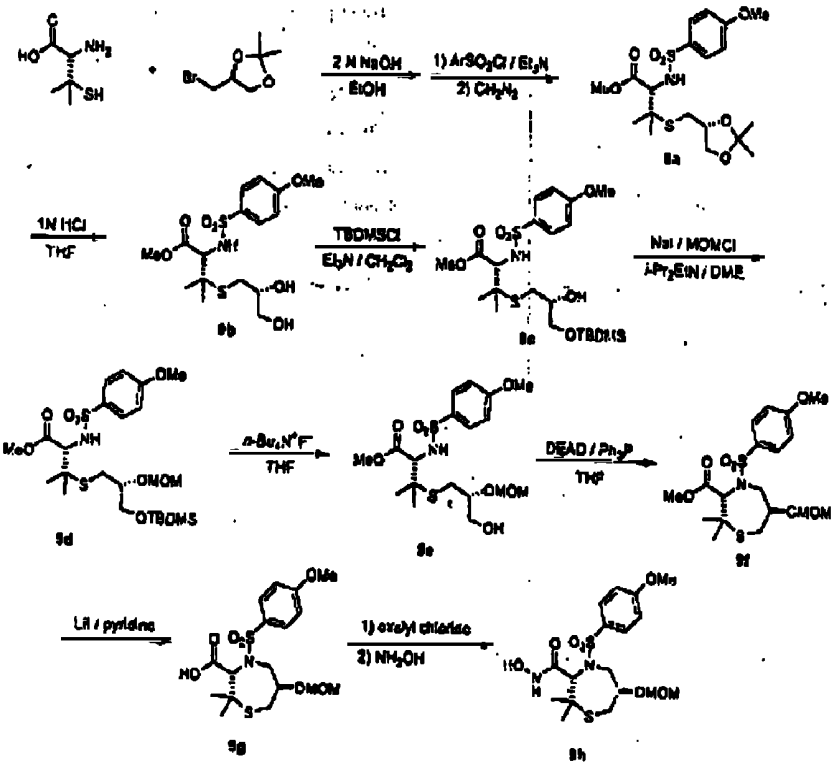
8d. N-Hidroxi-4-[(2-metilo-4-bromofenil)sulfonil]-2,2-dimetil-tiazepina-3-carboxamida:

91

Se agita el ácido carboxílico 8c. (1,65 g, 3,9 mmol)en diclorometano (20 ml)a temperatura ambiente y luego se añaden el cloruro oxalil (1,01g, 7,9 mmol, 2,05 equiv.)yy el DMF (0,28g, 3,9 mmol). Se agita la solución resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (1,1g, 15,6 mmol, 4 equiv) en THF (20ml) y agua (5ml) a 0°C. Se le añade trietilamina (2,4 g, 23,4 mmol, 6 equiv)y se agita la solución resultante a 0° C durante 15 minutos. Luego se añade la solución del cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se acidifica la mezcla de reacción con 1 N HCl y luego se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (NA_2SO_4) y se concentran a estado sólido bajo presión reducida. El sólido se recristaliza a partir de CH_3CN/H_2O para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 437,439 (M^+ +H), 454, 456 (M^+ +NH_4)

EJEMPLO 9

Preparación de N-Hidroxi-6-hidroxi-2,2-dimetilo-S,S-dioxo-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-tiacepina-3(S)-carboxamida:



9a.Metil N-[(4-metoxifenil)sulfonil]-S-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-yl)metil)-D-penicilamina: Se agita D-Penicilamina (9,56g, 64,1mmol) en 2N NaOH (41mL, 83,3mmol, 1,3equiv) y se agita a 0° C en atmósfera de argón. Lentamente se le agrega, por goteo una solución de (S)-4-bromometil)-2,2-dimetil-1,3dioxolano (15,0g, 76,9mol, 1,2equiv, ref.: Kawakami et.al. *J. Org. Chem* 1982, 47,

3581) en etanol (30 mL) a 0° C. La solución resultante se deja descansar hasta el otro día a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla hasta alcanzar un pH 6 con 1 N HCl. Se extrae el solvente a presión reducida para que quede un aceite espeso. Luego se disuelve el compuesto de penicilamina en dioxano (75 mL) y agua (75ml) y se lo agita a temperatura ambiente. A la mezcla reactiva se le agrega trietilamina (19,5ml, 192,30mmol, 3equiv) y luego cloruro de 4-metoxifenilsulfonil (15,9 g, 76,9mmol). Se agita la solución homogénea resultante durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se la acidifica a un pH 2 con 1 N HCl. Se vuelca esta solución en agua y se la destila con cloruro de metileno. El extrato orgánico se seca ($MgSO_4$) y se concentra hasta alcanzar la forma de un aceite bajo presión reducida. El aceite resultante se diluye en metanol (30 mL) y se le agrega suficiente cantidad de diazometano en dietil éter para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla bajo presión reducida para obtener un aceite incoloro. La purificación del metil ester resultante se logra por medio de una cromatografía sobre gel de silice, utilizando hexano EtOAc 8/2 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro. MS (ESI): 448 (M^+ +H), 465 (M^+ +NH_4)

9b.Metil2(S)N-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2,3-dihidroxipropil).D-penicilamina:Se agita la acetonida del punto 9ª (11,1g, 24,8mmol) en THF (50ml) a temperatura ambiente y luego se le agrega el 1N HCl. La solución resultante se deja descansar a temperatura ambiente hasta el otro dia hasta que todo el material inicial se haya consumido. Se concentra esta mezcla reactiva para extraer el THF y luego la capa acuosa se destila con cloruro de metileno. Se seca el extracto orgánico (NA2SO4) y se lo concentra en un aceite a presión reducida. No se requiere más purificación. El producto deseado que se obtiene es un aceite incoloro (10,0g 99%).

9c.Metil N-[(4-metoxifenil)sulfonil]-S-(2(S)-hidroxi-3-t-butildimetilsiloxipropil).D-penicilamina:Se coloca el diol del punto 9b (10,0g, 24,5mmol) en cloruro de metileno (150ml)y se lo agita a temperatura ambiente.Luego se le agrega trietilamina (2,73g,27mmol, 1,1equiv) y dimetilaminopiridina (100mg 0,04equiv). Se agrega el cloruro de t-butildimetilsilil (3,7g, 24,5mmol)y se deja descansar a temperatura ambiente hasta el otro día. Se conloca esta mezcla reactiva en una solución de bicarbonato de sodio diluida y se destila con cloruro de metileno. Se seca el extracto orgánico (NA2SO4) y se lo concentra en un

aceite a presión reducida. El aceite se purifica por medio de una cromatografía sobre gel de silice, utilizando hexano/EtOAc 7/3 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro.

9d MetilN-{(4-metoxifenilo)sulfonil}-S-(2(S)metoximetoxi-'propil}-D-penicilamina: Se coloca yoduro de sodio (12,0g, 80mmol 4equiv) en dimetoxietano (120ml) y se agita a temperatura ambiente y luego se agrega clorometil metil éter (8,2g 102mmol, 5,1equiv). Se obtiene una suspensión marrón caliente al tacto. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos y se le agrega el alcohol del punto 9c (10,5g, 20mmol) y diisopropiletilamina (14,3g, 110mmol, 5,5equiv)en dimetoxietano (30ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se la caliente durante cuatro horas a reflujo. La mezcla reactiva se coloca en una solución de bicarbonato de sodio saturada y luego se la destila con cloruro de metilo. Se seca el extracto orgánico (NA2SO4) y se lo concentra en un aceite a presión reducida. El aceite se purifica por medio de una cromatografía sobre gel de silice, con hexano EtOAc 8/2 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite amarillo.

9e. MetilN-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-S-(2(S)metoximetoxi-3-hidroxipropil)-D-penicilamina: Se enfría el silil éter del punto 9d (3,16g, 5,58mmol) en THF (25ml) a 0°C y luego se agrega fluoruro de tetrabutilamonio (1,0M en THF,14ml, 2,5 equiv). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 50 minutos y luego se la entibia a temperatura ambiente. La reactiva se agita por otras 3 horas y se la coloca en una solución de bicarbonato de sodio saturada y se la destila con cloruro de metileno. Se seca el extracto orgánico (NA2SO4) y se lo concentra en un aceite a presión reducida. Se purifica el aceite por cromatografía sobre gel de silice, con hexano EtOAc 1/1 como eluyente. El producto deseado que se obtiene es un aceite claro, incoloro.

9f.Metil6(S)-metoximetil-4N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]2,2dimetil-tiacepina-3-carboxilato (6): Se agita el éster de metilo (1,9g, 4,3mmol) en THF (915ml)a temperatura ambiente y luego se añade trifenilfosfina (1,35g 5,16MMol, 1,2equiv) seguida por azodicarboxilato de dietilo (0,82g, 4,73mmol 1,1equiv). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el solvente y se diluye el espeso aceite amarillo con cloruro de metileno y se añade silice gelatinosa (20g). Se elimina el solvente para dejar un

polvo blanco. Se coloca este polvo en una columna de cromatografía y se eluye con 8/2 hexano/EtOAc. Se obtiene el producto deseado como un aceite incoloro. MS (ESI): 434 (M^+ +H), 451 (M^+ NH_4).

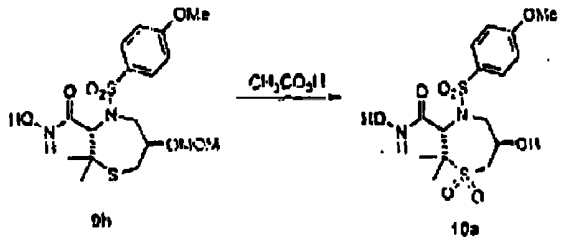
9g. 6-Metoximetil-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-2,2 dimetil-tiacepina-3-ácido carboxílico: Se agita el éster de metilo (2,2g, 5,07mmol) en piridina (40ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añade yoduro de litio (8,15g 61,9mmol, 12equiv) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla de la solución a temperatura ambiente y luego se acidifica con 1N HCl. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y después se secan los extractos orgánicos (NA_2SO_4) y se concentra a aceite a presión reducida. Se purifica el aceite en una columna de cromatografía usando 1/1 hexano/EtOAc como eluyente para que el producto deseado sea un aceite amarillo claro. MS (ESI):420 (M+ +H), 437 (M+ +NH4), 442 (M+ +NA).

9h. N-Hidroxi-6-metoximetil-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-2,2 dimetil -tiacepina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico (2,35g, 5,6mmol) en diclorometano (15ml) a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de oxalil (1,46g 11,5mmol, 2,05equiv) y DMF (0,41mg, 5,6mmol). Se

agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (1,56g, 22,4mmol, 4equiv) en THF (10ml) y agua (10ml) a 0°C. Se añade trietilamina (3,40g, 33,6mmol, 6equiv) y se agita la solución resultante a 0°C durante 15 minutos. Después se agrega la solución de cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar toda la noche la mezcla resultante a temperatura ambiente. Luego se acidifica la mezcla de la reacción con 1N HCl y a continuación se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se concentran a sólido bajo presión reducida. Se purifica el sólido por medio de HPLC de fase reversa, usando agua/acetonitrilo 60/40 como eluyente para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 377 (M^+ + H).

Ejemplo 10

Preparación de N-Hidroxi-5,5-dioxo-6-hidroxi-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-2,2-dimetilo-tiacepina-3-carboxamida



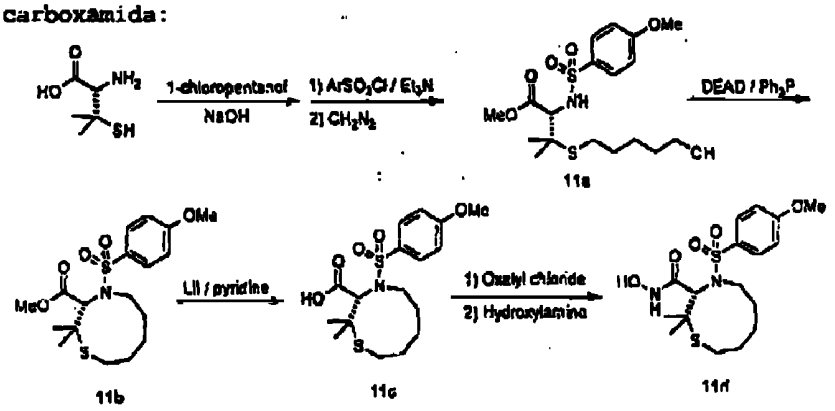
9h 10a

99

10a.N-Hidroxi-S,S-dioxo-6-hidroxi-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-2,2-dimetilo-tiacepina-3-carboxamida: El ácido hidroxámico 9h (1,30 g, 2,99 mmol) se disuelve en cloroformo (50 ml)y se agita la mezcla a temperatura ambiente. A 32% se añade una solución de ácido peracético (3,03 ml, 11,97 mmoles, 4,0 equiv)y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se elimina el solvente y el ácido peracético restantes a presión reducida para dejar el producto deseado como sólido blanco. Se recristaliza el sólido desde al acetonitrilo para dar al producto un sólido cristalino blanco. MS (ESI): 423 (M^+ H^+).

EJEMPLO 11

Preparación de 3(S)-N-Hidroxi-2,2-dimetilo-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-locatidro-1,4-tiazonina-3-carboxamida:



10C

11a Metilo N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-S-(2 hidroxipentilo)-D-penicilamina: Se agita la D-Penicilamina (5,0g, 33,5 mmol) en 2N NaOH (21,8 ml, 43,6 mmol, 1,3 equiv)a 0°C a una atmósfera de argón. Se añade lentamente por goteo una solución de 1-cloropentanol (4,92 g, 40,2 mmol, 1,2 equiv)en etanol (30 ml)a 0°C. Se agita la solución resultante durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla a pH ~6 con 1N HCl. Bajo presión se elimina el solvente para dejar un aceite espeso. Luego se disuelve el aducto de penicilamina en dioxano (100 ml) y agua (100ml) y se agita a temperatura ambiente. Se añade trietilamina (10,2g, 100 mmol, 3 equiv) a la mezcla de la reacción seguido por 4-cloruro de metoxifenilsulfonil (7,62g, 36,9 mmol, 1,1 equiv). Se agita la solución homogénea resultante a temperatura ambiente durante 18 horas y después se acidifica a pH ~ 2 con 1N HCl. Se vierte la solución en agua y se la extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos ($MgSO_4$)y se concentra a aceite bajo presión reducida. Se diluye el aceite resultante en metanol (20ml) y se agrega suficiente diazometano en éter dietílico para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla a presión reducida para dejar un aceite incoloro. Se purifica el éster de metil

resultante mediante cromatografía en sílice gelatinosa usando como eluyente 6/4 hexano/EtOAc. Se obtiene el producto deseado con aspecto de aceite claro e incolor . MS (ESI): 420 (M^+ +H), 437 M^+ +NH_4).

11b.Metilo3(S)-N-Hidroxi-2,2-dimetilo-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]octahidro-1,4-tiazonina-3-carboxilato: Se agita el éster de metilo 11a (2,1g, 5,0 mmol) en THF (50ml)a temperatura ambiente y luego se añade trifenilfosfina (1,58g 6,0mmol, 1,2 equiv) seguida por azodicarboxilato de dietilo (0,96 g, 5,50 mmol 1,1 equiv). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se elimina el solvente y se diluye el espeso aceite amarillo con cloruro de metileno y se añade sílice gelatinosa (15g). Se elimina el solvente para dejar un polvo blanco. Se coloca este polvo en una columna de cromatografía y se eluye con 8/2 hexano/EtCAc. Se obtiene el producto deseado como un aceite incoloro. MS (ESI): 402 (M^+ +H), 419 (M^+ NH_4).

11c.3(S)-N-Hidroxi-2,2-dimetilo-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]octahidro-1,4-tiazonina-3-ácido carboxílico: Se agita el éster de metilo 11b (0,44g, 1.10 mmol) en piridina (10ml)a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añade yoduro de litio (1,76g

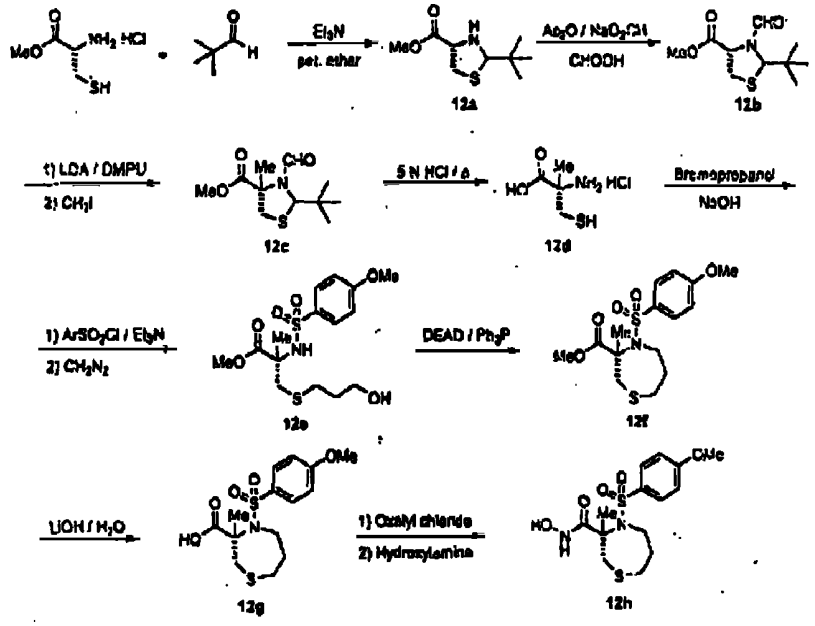
13,3mmol, 12 equiv) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 5 horas. Se enfría la mezcla de la solución a temperatura ambiente y luego se acidifica con 1N HCl. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y después se secan los extractos orgánicos (NA_2SO_4) y se concentra a aceite a presión reducida. Se purifica el aceite en una columna de cromatografía usando 1/1 hexano/EtOAc como eluyente para que el producto deseado sea un aceite amarillo claro. MS (ESI): 388 (M^++H), 405 (M^+NH_4).

11d.3(S)-N-Hidroxi-2,2-dimetilo-4-[(4-metoxifenilo)sulfonil]octahidro-1,4-tiazonina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico de 11c (392g, 1,01mmol) en diclorometano (10ml) a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de oxalil (0,263g 2,07mmol, 2,05 equiv) y DMF (73,9 mg, 1,01 mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (3,3g, 47,5mmol, 4 equiv) en THF (50ml) y agua (10ml) a 0°C. Se añade trietilamina (616g, 6,06mmol, 6 equiv) y se agita la solución resultante a 0°C durante 15 minutos. Después se agrega la solución de cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar toda la noche la mezcla resultante a temperatura ambiente. Luego se

acidifica la mezcla de la reacción con 1N HCl y a continuación se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se concentran a sólido bajo presión reducida. Luego se recristaliza el sólido a partir de CH_3CN para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 378 ($M^+ NH_4$), 361 ($M^+ +H$).

EJEMPLO 12

Preparación de N-Hidroxi-2-metilo-4N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-tiacepina-3-carboxamida:



12a 4(S)-Metilo2-tert-butilo-1,3-tiazolidina-4-carboxilato: Se agita el hidrocloruro de éster metilo D-Cysteína (12,9g, 75,2mmol) y trimetilacetaldeido (7,12g, 82,7mmol) en éter de petróleo (150ml)a temperatura ambiente y después se añade trietilamina (8,37g, 82,7mmol)por goteo durante cinco minutos. Se agita la solución hetereogénea resultante durante 16 horas a reflujo y se elimina el agua con ayuda de una trampa Dean-Stark. Se enfría la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se filtra. Se enjuagan los residuos con éter dietílico. Se concentra el filtrado resultante para dejar 14,87g (97%) del producto deseado como aceite amarillo claro.

12b.2S,4S-Metilo2-tert-butilo-1,3-tiazolidina-3formilo-4-carboxilato(2): Se agita la tiazolidina(14,8g, 72,8mmol)en ácido fórmico (110ml)y formato de sodio (5,45g, 80mmol,1,1equiv) a 0°C luego se añade por goteo el anhídrido acético (22,3g 218mmol, 3equiv) durante un periodo de 45 minutos. Después se calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se la agita durante la noche. Se concentra la mezcla a presión reducida para dejar un aceite amarillo. Se neutraliza cuidadosamente el aceite una solución de bicarbonato de sodio saturada y se lo extrae con éter dietílico (3 x 200ml). Se secan los

extractos de éter combinados (NA_2SO_4) y se concentra a aceite a presión reducida. El aceite (13,2g, 79%) se cristaliza al estar estancado.

12c.2S,4S-Metilo2-tert-butilo-1,3-tiazolidina-3-formilo-4-metilo-4-carboxilato (3): Se añade una solución de n-butilitio (1,6M, 2,58ml, 41,2mmol, 106equiv) por goteo a una solución fría (-78°C) de diisopropilamina (5,9g, 58,4mmol, 1,5equiv) en THF (180ml). Se agita la solución resultante a 78°C durante 10 minutos. El DMPU (1,3-dimetilo-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona, 27ml) se agrega a continuación y se agita la solución ahora azul a -78°C durante 1 h. Se enfría la mezcla de la reacción a -90°C y después se añade lentamente la tiazolidina (9,0g, 38,9mmol) en THF (10ml). Se agita la mezcla por un periodo adicional de 0,75 horas a -90°C y se añade yoduro de metilo (6,63g, 46,7mmol, 1,2equiv) durante 5 minutos. Se agita la mezcla de reacción a -90°C por 2 horas, y se calienta a temperatura ambiente. Se elimina el solvente para dejar un aceite que se vierte en una solución salina (200ml) y se extrae con éter dietílico (3. x 200ml). Se secan los extractos orgánicos combinados (NA_2SO_4) y se concentra a aceite a presión reducida. Se purifica el aceite mediante cromatografía en sílice gelatinosa usando 9/1 hexano/EtOAc

como eluyente. Se obtiene el producto (5,90g, 62%) como aceite claro e incoloro.

12d. (S)-2-hidrocloruro de metilcisteina (4): Se agrega el éster de metilo (6,0g, 24,6mmol) a 5N HCl (110ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo por 3 dias. Después se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el solvente bajo presión reducida para dejar 3,62g (87%) de un sólido amarillo.

12e MetiloN-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-S-(2hidroxietilo)-2-metilo-D-cisteina (5): Se agita la D-Penicilamina (14,9g, 0,1mmol) en 2N NaOH (65ml, 0,13mmol, 1,3equiv) a °C a una atmósfera de argón. Se añade lentamente por goteo una solución de 2-bromopropanol (15g, 0,12mmol, 1,2equiv) en etanol (100ml) a 0°C. Se agita la solución resultante durante la noche a temperatura ambiente y luego se acidifica la mezcla a pH ~6 con 1N HCl. Bajo presión se elimina el solvente para dejar un aceite espeso. Luego se disuelve el aducto de penicilamina en dioxano (200ml) y agua (200ml) y se agita a temperatura ambiente. Se añade trietilamina (29,8g, 0,295mol, 3equiv) a la mezcla de la reacción seguido por 4-cloruro de metoxifenilsulfonil (22,3g, 0,108mmol, 1,1equiv). Se agita la solución homogénea resultante a temperatura ambiente durante 18

horas y después se acidifica a pH - 2 con 1N HCl. Se vierte la solución en agua y se la extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos ($MgSO_4$) y se concentra a aceite bajo presión reducida. Se diluye el aceite resultante en metanol (30ml) y se agrega suficiente diazometano en éter dietílico para formar una solución amarilla. Se concentra la mezcla a presión reducida para dejar un aceite incoloro. Se purifica el éster metílico resultante mediante cromatografía en sílice gelatinosa usando como eluyente 1/1 hexano/EtOAc. Se obtiene el producto deseado con aspecto de aceite claro e incoloro.

12f.Metilo2-metilo-4N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]tiacepina-3-carboxilato (6): Se agita el éster de metilo (10,8g, 28,6mmol) en THF (200ml) a temperatura ambiente y luego se añade trifenilfosfina (9,0g 34,3mmol, 1,2equiv) seguida por azodicarboxilato de dietilo (5,48g, 31,5mmol 1,1equiv). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se elimina el solvente y se diluye el espeso aceite amarillo con cloruro de metileno y se añade sílice gelatinosa (30g). Se elimina el solvente para dejar un polvo blanco. Se coloca este polvo en una columna de cromatografía y se eluye con 8/2 hexano/EtOAc. Se obtiene

el producto deseado como un aceite incoloro. MS (ESI): 360 (M^++H), 377 (M^+ NH_4).

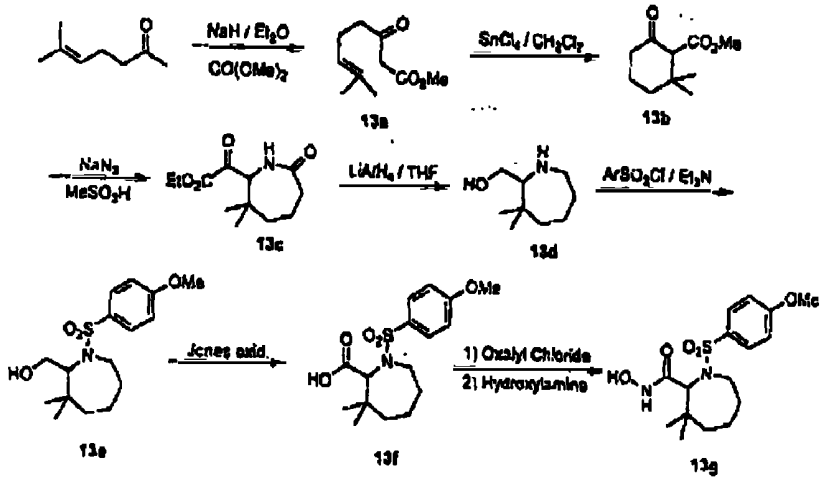
12g.2-Metilo-4N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-tiacepina-3-ácido carboxílico: Se agita el éster de metilo (9,5g, 26,4mmol) en piridina (150ml)a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se añade yoduro de litio (42,4g 317mmol, 12equiv)y se calienta la solución resultante a reflujo durante 3 horas. Se enfria la mezcla de la solución a temperatura ambiente y luego se acidifica con 1N·HCl. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y después se secan los extractos orgánicos (NA_2SO_4) y se concentra a aceite a presión reducida. Se purifica el aceite en una columna de cromatografía usando 1/1 hexano/EtOAc como eluyente para que el producto deseado sea un aceite amarillo claro.

12h.N-Hidroxi-2-metilo-4N-[(4-metoxifenilo)sulfonil]-tiacepina-3-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico (4,1g, 11,8mmol) en diclorometano (50ml)a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de oxalil (3,09g 24,3mmol, 2,05equiv)y DMF (0,87mg, 11,8mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (3,3g, 47,5mmol, 4equiv) en THF (50ml) y agua (10ml) a 0°C. Se añade trietilamina (7,16g, 70,8mmol,

6equiv) y se agita la solución resultante a 0°C durante 15 minutos. Después se agrega la solución de cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar toda la noche la mezcla resultante a temperatura ambiente. Luego se acidifica la mezcla de la reacción con 1N HCl y a continuación se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se concentran a sólido bajo presión reducida. Luego se recristaliza el sólido a partir de CH_3CN/H_2O para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 378 (M^+ NH_4), 361 (M^+ +H).

EJEMPLO 13

Preparación de N-Hidroxi-1-(4-metoxifenilsulfonil)-3,3-dimetilo-hexahidro-1H-acepina-2-carboxamida



13a. Metilo 7-metilo-3-oxo-6-octeonato: Se añade bajo argón hidruro sódico (17,44g, 436mmol) en una botella seca y se enjuaga varias veces con hexano para eliminar el aceite mineral. Se añade una solución de dimetilcarbonato (35,66g, 396mmol)en éter (60ml). Se agita la suspensión y se calienta a reflujo. Luego, se agrega por goteo 6-metilo-5-hepten-2-uno (25,2g, 198mmol)hasta que el hidrógeno comienza a emitir. Se añade la quetona restante muy lentamente durante un período de varias horas en reflujo. Una vez terminado, se agita la solución durante 2 horas adicionales, y después se deja inactiva a temperatura ambiente toda la noche. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añade con procaución una solución de metanol (40ml) en éter (200ml). La reacción permanece en el baño durante 1 hora hasta que no haya más burbujeo. Después se agite la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la suspensión resultante en hielo (320g) y HCl concentrado (80ml). Se extrae varias veces la solución con éter, se lavan las capas orgánicas con bicarbonato de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Se concentra a presión reducida para que se forme un aceite. Se logra purificar mediante la destilación; el producto es destilado a 75°C a 90°C. Se obtiene un producto

como aceite amarillo pálido. MS(ESI): 185 (M^++H), 202 (M^+ NH_4).

13b. Metilo 2,2-dimetilo-6-oxo-ciclohexanocarboxilato: Se disuelve el éster metílico de **13a** (16,3g, 88,6mmol) en cloruro de metileno (600ml) y se enfría a 0°C. A continuación se añade cloruro estánnico (34,5g, 132,8mmol). Se agita la mezcla de reacción toda la noche a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con éter (1000ml) y se lava con 1N HCl y agua varias veces; se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo presión extraida. Se purificó el residuo en sílice gelatinosa usando eluentes de hexano: acetato etílico (95:5). MS (ESI): 185 (M^++H), 202 (M^+ +NH_4).

13c. 6,6-Dimetilo-7-carbometoxi-tetrahidro-2(3H)-acepinona: Se disuelve el éster de ceto de **13b** (7,3g, 39,7mmol) en cloroformo (180ml) y se enfría a 0°C.Se agrega ácido metanosulfónico (38,1g, 397mmol) seguido por azida sódica. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calienta a reflujo por 5 horas. Se añade hielo a la reacción y se agita varios minutos, seguido por el agregado de hidróxido de amonio hasta que la reacción queda básica. Después se extrae la mezcla con cloruro de metileno, y se secan las capas

orgánicas ($MgSO_4$). Se concentra a aceite bajo presión reducida. MS (ESI): 200 (M^++H).

13d.2-Hidroximetilo-3,3-dimetilo-hexahidro-1H-acepina: Se disuelve la cetona de 13c (3,75g, 18,9mmol) en THF (100ml)a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Lentamente se añade a la mezcla de reacción hidruro de aluminio litio (1,5g 37,7mmol, 2equiv). Se calienta la reacción a reflujo por 5 horas. Se enfria la mezcla mediante el agregado lento y por goteo de acetato etilico hasta que cesa el burbujeo. Luego se añade agua (1,5ml) a la solución. Se añade un 15% de NaOH (1,5ml) y agua (3,0ml).Se filtra la mezcla resultante heterogénea y se diluye la capa orgánica restante con agua y se extrae con éter. Se secan las capas orgánicas sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. MS (ESI): 158 (M^++H).

13e.1-[(4-metoxifonil)sulfonil]-2-Hidroximetilo-3,3-dimetilo-hexahidro-1H-acepina: Se disuelve el alcohol de 13d (2,9g, 18,9mmol) en una mezcla de agua 1:1 y p-dioxano (100ml)y se agrega cloruro de 4-metoxifenilsulfonil (4,7g, 22,6mmol) y trietilamina (7,86ml, 56,5mmol). Se agita la mezcla toda la noche. Se apacigua la mezcla y se acidifica con 1N HCl a un pH ~2. Después se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Se purifica el compuesto

con cromatografía de sílice gelatinosa usando hexano: acetato etílico (3:2) como eluyente. MS (ESI): 328 (M^++H), 345 (M^+ +NH_4).

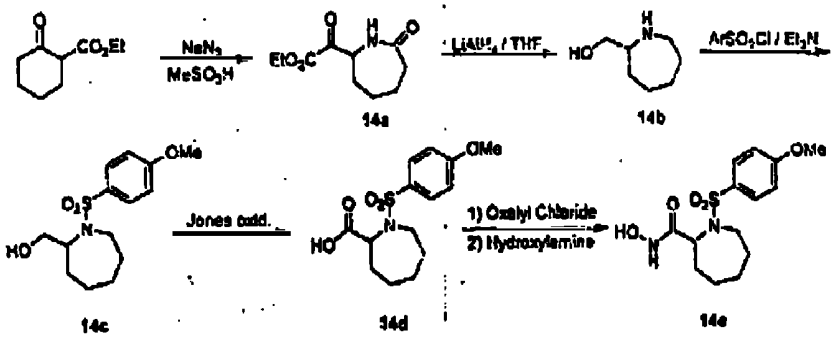
13f.1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3,3dimetilo-hexahidro-1H-acepina-2-ácido carboxílico: Se disuelve el alcohol de 13e (0,40g, 1,22mmol)en acetona (50ml) y se añade un reactivo Jones 8N recientemente preparado hasta que la solución conserve un color anaranjado/marrón, en contraste con el verde. Se agita la mezcla de la reacción durante la noche. Se añade isopropanol para enfriar el exceso de reactivo Jones y un sólido verde se precipita fuera de la solución. Se filtra el sólido a través de celita y se concentra el líquido bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava con agua varias veces. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se continúa con el producto sin mayor purificación. MS (ESI): 342 (M^++H), 359 (M^+ +NH_4).

13g.N-Hidroxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3,3-dimetil-hexahidro-1H-acepina-2-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico de 13f (0,37g, 1,07mmol) en diclorometano (10ml)a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de oxalil (0,28g 2,2mmol, 2,05equiv)y DMF (0,08mg, 4,15mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente

durante 30 minutos. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (0,3g, 4,28mmol, 4equiv) en THF (10ml) y agua (2ml) a 0°C. Se añade trietilamina (0,65g, 6,42mmol, 6equiv) y se agita la solución resultante a 0°C durante 15 minutos. Después se agrega la solución de cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar toda la noche la mezcla resultante a temperatura ambiente. Luego se acidifica la mezcla de la reacción con 1N HCl y a continuación se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se concentran a sólido bajo presión reducida. Luego se recristaliza el sólido a partir de CH_3CN/H_2O para obtener el producto deseado como un polvo blanco. MS (ESI): 357 (M^+ +H).

EJEMPLO 14

Preparación de N-Hidroxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-hexahidro-1H-acepina-2-carboxamida



14a. 7-Carboxmetoxi-tetrahidro-2(3H)-acepinona: Se disuelve el carboxilato etílico 2-ciclohexanono (15,0g 88,12mmol) en cloroformo (200ml) y se enfría a 0°C. Se añade el ácido metanosulfúrico (8,47g 881,2mmol) así como también azida sódica. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calienta a reflujo por 5 horas. Se añade hielo a la mezcla de reacción y se agita la solución resultante durante varios minutos. Se añade hidróxido de amonio hasta que la reacción queda básica. Después se extrae la mezcla con cloruro de metileno, y se secan las capas orgánicas ($MgSO_4$). Se concentra a aceite bajo presión reducida. MS (ESI): 186 (M^+ +H).

14b.2-Hidroximetilo-hexahidro-1H-acepina: Se disuelve la amida de 14a (5,0g, 27,0mmol) en THF (100ml)a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Con precaución se añade hidruro de aluminio litio (2,0g 54,0mmol, 2equiv). Se calienta la reacción a reflujo por 5 horas. Se enfría la mezcla mediante el agregado lento y por goteo de acetato etílico hasta que cesa el burbujeo de la mezcla. Luego se añade agua (2,0ml) a la solución. Se añade un 15% de NaOH (2,0ml) y agua (5,0ml).Se filtra la mezcla heterogénea resultante y se diluye la capa orgánica restante con agua y

se extrae con éter. Se secan las capas orgánicas sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida.

14c.1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-hidroximetil-hexahidro-1H-acepina: Se disuelve el alcohol de 14b (3,0g, 23,5mmol) en una mexcla 1:1 de agua y p-dioxano (100ml) y se añade un cloruro 4-metoxifenilsulfonil (5,8g, 28,2mmol) y trietilamina (9,8ml, 70,5mmol). Se deja agitando la solución toda la noche. Se añade 1N HCl para enfriar y acidificar la reacción a un pH-2. Se diluye con agua y se elimina con cloruro de metileno. Se secan las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el compuesto con cromatografía de sílice gelatinosa usando hexano: acetato etílico (2:1) como eluyente. MS (ESI): 300 (M^++H), 317 (M^++NH_4).

14d.1-[(4-motoxifenil)sulfonil]-hexahidro-1H-acepina-2-ácido carboxílico: Se disuelve el alcohol de 14c (1,3g, 4,35mmol) en acetona (100ml) y se añade un reactivo Jones 8N recientemente preparado hasta que la solución conserve un color anaranjado/marrón, en contraste con el verde. Se agita la mezcla reultante durante la noche. Se añade isopropanol para enfriar el exceso de reactivo Jones y un sólido verde se precipita fuera de la solución. Se filtra

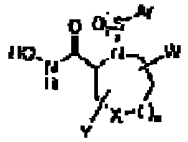
el sólido a través de celita y se concentra el líquido bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava con agua varias veces. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se continúa con el producto sin mayor purificación. MS (ESI): 314 (M^++H), 331 (M^++NH_4).

14e.N-Hidroxi-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-hexahidro-1H-acepina-2-carboxamida: Se agita el ácido carboxílico de 14d (1,11g, 3,56mmol) en diclorometano (25ml)a temperatura ambiente y luego se añade cloruro de oxalil (0,93g 7,2mmol, 2,05equiv)y DMF (0,260mg, 3,56mmol). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. En un frasco separado, se agita hidrocloruro de hidroxilamina (0,99g, 14,24mmol, 4equiv) en THF (15ml) y agua (8ml) a 0°C. Se añade trietilamina (2,15g, 21,4mmol, 6equiv) y se agita la solución resultante a 0°C durante 15 minutos. Después se agrega la solución de cloruro ácido a la solución de hidroxilamina a 0°C y se deja agitar toda la noche la mezcla resultante, a temperatura ambiente. Luego se acidifica la mezcla de la reacción con 1N HCl y a continuación se extrae con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se concentran a sólido bajo presión reducida. Luego se recristaliza el sólido a partir

de CH3CN/H2O para obtener un polvo blanco. MS (ESI): 429 (M+H).

EJEMPLOS 15-101

Los siguientes compuestos (donde W es oxo) se realizan con los métodos descritos y ejemplificados anteriormente.



	Y	X	W	Ar	n
Ejemplo 15	3,3-(CH2)2	S	O	4-NO2-C6H4-	1
Ejemplo 16	3,3-(CH2)2	S	H	4-i-BuO-C6H4-	1
Ejemplo 17	3,3-(CH2)2	S	H	4-(C5H5)O-C6H4-	1
Ejemplo 18	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-F-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 19	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-Cl-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 20	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-Br-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 21	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-Me-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 22	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-MeO-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 23	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-CN-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 24	3,3-(CH2)2	S	H	4-(4-Me2N-C6H4)O-C6H4-	1
Ejemplo 25	3,3-(CH2)2	S	H	4-EtO-C6H4-	1
Ejemplo 26	3,3-(CH2)2	S	H	4-i-PrO-C6H4-	1

Ejemplo 27	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-n-PrO-C_6H_4-	1
Ejemplo 28	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	2-CH_3-4-Br-C_6H_3-	1
Ejemplo 29	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-C_6H_5-C_6H_4-	1
Ejemplo 30	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-F-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 31	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-Cl-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 32	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-Br-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 33	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-Me_2N-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 34	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-CN-C_6H_4)-C_6H_4-	1
Ejemplo 35	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-MeO-C_6H_4)-C_6H_4-	1
Ejemplo 36	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(4-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 37	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(3-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 38	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(2-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 39	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	$C_6H_5CH_2CH_2$-	1
Ejemplo 40	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	$C_6H_5CH_2$-	1
Ejemplo 41	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	(4-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 42	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	(2-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 43	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(C_6H_{11})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 44	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(C_6H_{11})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 45	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-(C_6H_{13})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 46	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	4-($CH_3OCH_2CH_2$)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 47	3,3-$(CH_3-)_2$	S	H	5-(2-piridinil)-2-tienil-	1

Ejemplo 48	3,3-$(CH_3)_2$	S	H	5-(3-isoxazolil)-2-tienil-	1
Ejemplo 49	3,3-$(CH_3)_2$	S	H	5-(2-metiltio)-pirimidin-4-yl)-2-tienil-	1
Ejemplo 50	3,3-$(CH_3)_2$	S	H	5-(3-(1-metilo-5(trifluorometil)pirazolil)-2-tienil-	1
Ejemplo 51	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-NO_2-C_6H_4-	1
Ejemplo 52	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-i-BuO-C_6H_4-	1
Ejemplo 53	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(C_6H_5)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 54	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-F-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 55	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Cl-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 56	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Br-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 57	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Me-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 58	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-MeO-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 59	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-CN-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 60	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Me_2N-C_6H_4)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 61	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-EtO-C_6H_4	1
Ejemplo 62	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-i-PrO-C_6H_4	1
Ejemplo 63	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-n-PrO-C_6H_4	1
Ejemplo 64	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	2-CH_3-4-Br-C_6H_3-	1

Ejemplo 65	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-C_6H_5-C_6H_4-	1
Ejemplo 66	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-F-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 67	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Cl-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 68	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Br-C_6H_5)-C_6H_4-	1
Ejemplo 69	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-Me_2N-C_6H_4)-C_6H_4-	1
Ejemplo 70	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-CN-C_6H_4)-C_6H_4-	1
Ejemplo 71	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-MeO-C_6H_4)-C_6H_4-	1
Ejemplo 72	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(4-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 73	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(3-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 74	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(2-C_5H_4N)O-C_6H_4-	1
Ejemplo 75	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	$C_6H_5CH_2CH_2$-	1
Ejemplo 76	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	$C_6H_5CH_2$-	1
Ejemplo 77	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	(4-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 78	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	(2-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 79	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	$C_6H_5CH_2CH_2$-	1
Ejemplo 80	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	$C_6H_5CH_2$	1
Ejemplo 81	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	(4-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 82	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	(2-C_5H_4N)CH_2CH_2-	1
Ejemplo 83	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(C_6H_{11})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 84	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(C_6H_{11})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 85	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-(C_6H_{11})O-C_6H_4-	1
Ejemplo 86	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	4-($CH_3OCH_2CH_2$)O-C_6H_4-	1

Ejemplo 87	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	5-(2-piridinil)-2-tienil-	1
Ejemplo 88	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	5-(3-isoxazolil)-2-tienil-	1
Ejemplo 89	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	5-(2-metiltio)-pirimidin-4-yl)-2-tienil-	1
Ejemplo 90	3,3-$(CH_3)_2$	SO_2	H	5-(3-(1-metilo-5(trifluorometil)pirazolil)-2-tienil-	1
Ejemplo 91	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(C_6H_5)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 92	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-F-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 93	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-Cl-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 94	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-Br-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 95	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-Me-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 96	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-MeO-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 97	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-CN-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 98	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-Me_2N-C_6H_4)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 99	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(4-C_5H_4N)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 100	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(3-C_5H_4N)O-C_6H_4$-	1
Ejemplo 101	3,3-$(CH_3)_2$	CH_2	H	4-$(2-C_5H_4N)O-C_6H_4$-	1

Métodos:

Los Ejemplos 15-50 fueron preparados en analogía con el Ejemplo 1, utilizando el cloruro de sulfonil funcionalizado. Estos cloruros usados para preparar los ejemplos precedentes pueden ser adquiridos a través de vías comerciales, o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, el cloruro 4-fenoxifenilsulfonil, usado para la preparación del Ejemplo 17, fue elaborado siguiendo a R. J. Cremlyn et al in *Aust. J. Chem.*, 1979, 32, 445.52.

Los Ejemplos 51-90 se preparan por oxidación del sulfuro (se encuentra en los Ejemplos 15-50). La oxidación se desarrolla de forma análoga al Ejemplo2.

Los Ejemplos 91-101 se preparan en forma análoga al Ejemplo 13 usando apropiadamente el cloruro de sulfonil funcionalizado.

Ejemplos de composiciones y métodos de uso

Los compuestos de la invención son de utilidad para preparar composiciones para el tratamiento de enfermedades, etc. Los siguientes ejemplos de composición y métodos no constituyen el límite de la invención, sino que ofrecen al especialista una guía para preparar y utilizar los

compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. En cada caso los compuestos fórmula I pueden ser substituidos por el compuesto ejemplo que se indica, con resultados similares.

Los métodos de uso ejemplificados no limitan la invención, sino que guian al especialista en el uso de los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. El especialista notará que los ejemplos son una guía y pueden ser modificados según el cuadro y el paciente.

Ejemplo A

Una composición para un comprimido de administración oral, según esta invención, se realiza con:

Componente	Cantidad
Ejemplo 2ª	15mg
Lactosa	120mg
Almidón de maiz	70mg
Talco	4mg
Estearato de magnesio	1mg

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un sujeto humano de sexo femenino de 60kg de peso (132lbs), que sufre de artritis reumatoidea, recibe tratamiento según un método de esta invención. Específicamente, durante 2 años, se le administra en forma oral un régimen de 3 comprimidos diarios.

Al finalizar el tratamiento, se examina al paciente y se observa que la inflamación se ha reducido y ha mejorado la movilidad sin el dolor concomitante.

Ejemplo B

Una cápsula para administración oral, según esta invención, se realiza con:

Componente	Cantidad (%w/w)
Ejemplo 1	15%
Polietilenglicol	85%

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un sujeto humano de sexo masculino de 90kg de peso (198lbs), que sufre de ósteoartritis, recibe tratamiento según un método de esta invención. Específicamente, durante 5 años, se le administra diariamente en forma oral una cápsula de 70mg del Ejemplo 3.

Al finalizar el tratamiento, se examina al paciente mediante ortoscopia y se observa que la erosión/fibrilación del cartílago articular no ha avanzado más.

Ejemplo C

Una composición de base salina para administración local, según esta invención, se realiza con:

Componente	Cantidad (%w/w)
Ejemplo 1	5%
Alcohol polivinílico	15%
Solución salina	80%

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un paciente con abrasión córnea profunda se aplica la gota en cada ojo dos veces al día. Se acelera la cicatrización sin dejar secuelas visuales

Ejemplo D

Una composición tópica para administración local, según esta invención, se realiza con:

Componente	Cantidad (%w/w)
Compuesto del Ejemplo 2b	0,20

Cloruro de benzalconio	0,02
Timerosal	0,002
d-Sorbitol	5,00
Glicina	0,35
Esencias aromáticas	0,075
Agua purificada	q.s.
Total=	100.00
Total=	100,00

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un paciente que sufre quemaduras químicas se aplica la composición con cada cambio de vestimenta (b.i.d.). Disminuyen notoriamente las cicatrices.

Ejemplo E

Una composición para aerosol de inhalación, según esta invención, se realiza con:

Componente	Composición (%w/v)
Compuesto del Ejemplo 2c	5.0
Alcohol	33.0
Ácido ascórbico	0,1
Mentol	0,1

Sacarina sódica	0,2
Propulsante (F12,F114)	q.s.
Total=	100,0

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un paciente que sufre de asma se rocía 0,01ml en la boca mientras inhala, por medio de un actuador de bomba. Los síntomas del asma disminuyen.

Ejemplo F

Una composición oftálmica tópica, según esta invención, se realiza con:

Componente	Composición (%w/v)
Compuesto del Ejemplo 1	0,10
Cloruro de benzoalconio	0,01
EDTA	0,05
Celulosa hidroxietílica (NATROSOL M ®)	0,50
Metabisulfito sódico	0,10
Cloruro de sodio (0,9%)	q.s.
Total=	100,0

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Un sujeto humano de sexo masculino de 90 kilos de peso (198lbs), que sufre ulceraciones de la córnea recibe tratamiento según un método de esta invención. Específicamente, durante 2 años, se le administra una solución salina de 10mg del Ejemplo 5 dos veces al día en el ojo afectado.

Ejemplo G

Una composición para administración parenteral, se realiza con:

Componente	Cantidad
Ejemplo 2b	elementos 100 mg/ml
Elemento:	
Buffer de citrato sódico con	
(porcentaje por peso del elemento):	
lecitina	0,48%
celulosa carboximetílica	0,53%
povidona	0,50%
parabeno metílico	0,11%
parabeno propílico	0,011

Se mezclan esos ingredientes, formando una suspensión. Se administra aproximadamente 2,0ml de la suspensión, vía inyectable a un sujeto humano que presenta un tumor prometastásico. El lugar de la inyección se yuxtapone con el tumor. Esta dosis se repite dos veces al día, durante 30 días aproximadamente. Luego de 30 días, los síntomas de la enfermedad ceden, y la dosis se disminuye gradualmente para mantener al paciente.

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Ejemplo H

Una composición de enjuague bucal se prepara con:

Componente	%w/v
Ejemplo 2c	3,00
Alcohol SDA 40	8,00
Sabor	0,08
Emulsionantes	0,08
Fluoruro sódico	0,05
Glicerina 10,00	
Endulzante	0,02
Ácido benzoico	0,05
Hidróxido sódico	0,20

Colorante	0,04
Agua	balance al 100%

Un paciente que padece enfermedades de las encias usa 1ml del enjuague bucal tres veces al dia para evitar más degeneración oral.

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Ejemplo I

Una composición de una tableta se prepara con:

Componente	%w/w
Ejemplo 2a	0,01
Sorbitol	17,50
Manitol	17,50
Almidón	13,60
Endulzante	1,20
Sabor	11,70
Color	0,10
Jarabe de maiz	balance al 100%

Un paciente usa la tableta para evitar que se afloje un implante en el maxilar.

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la Fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Ejemplo J

Composición de la goma de mascar

Componente	%w/v
Ejemplo 1	0,03
Cristales de sorbitol	38,44
Base de goma Paloja-T	20,0
Sorbitol (70% solución acuosa)	22,00
Manitol	10,00
Glicerina	7,56
Sabor	1,00

Un paciente mastica la goma de mascar para evitar que se afloje la dentadura.

También se utilizan otros compuestos cuya estructura respeta la fórmula (I) con resultados significativamente similares.

Ejemplo K

Componentes	%w/v
Agua USP	54,656
Metilparabeno	0,05
Propilparabeno	0,01

Goma de xanteno	0,12
Goma Guar	0,09
Carbonato de calcio	12,38
Antiespumante	1,27
Sacarosa	15,0
Sorbitol	11,0
Glicerina	8,0
Alcohol bencilico	0,2
Ácido citrico	0,15
Refrigerante	0,00688
Sabor	0,0645
Colorante	0,0014

El Ejemplo 1 se prepara mezclando primero 80 kg de glicerina y todo el alcohol bencílico, y calentándolo a 65C. Luego se agrega y se mezcla el metilparabeno, propilparabeno, agua, goma de xanteno y goma guar. Se los mezcla 12 minutos aproximadamente con un mezclador en linea Silverson. Después se agrega con lentitud los siguientes ingredientes y en este orden: la glicerina restante, el sorbitol, el antiespumante C, el carbonato de calcio, el ácido citrico y la sacarosa. Se debe combinar los sabores y los refrigerantes por separado y luego se los agrega a los demás ingredientes. Mezclar alrededor de 40 minutos.

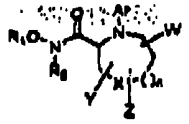
El paciente toma la fórmula para evitar un arrebato de colitis.

Todas las referencias hechas aquí se incorporan por referencia.

Si bien se han descrito algunas disposiciones de la invención, resultará obvio para el especialista que se pueden realizar numerosas modificaciones a la invención sin que ésta pueda perder su espíritu o su alcance. En las demandas agregadas se intenta cubrir todas las modificaciones que estén dentro del alcance de la presente invención.

RESUMEN

Esta invención presenta compuestos de fórmula



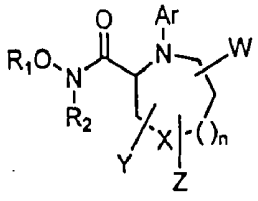
como se describen en las demandas, o un isómero óptico, diastereómero o enanciómero, o una sal farmacéuticamente aceptable, o amida bionidrolizable, éster, o imida, como inhibidores útiles de las metaloproteasas.

También aparecen reveladas composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y cuadros caracterizados por la actividad de la metaloproteasa, mediante el uso de estos compuestos o las composiciones farmacéuticas que los contienen.

239

REIVINDICIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

donde
R_1 es H;
R_2 es Hidrógeno, alquilo o acilo;
Ar es COR_3 ó SO_2R_4; y
R_3 es alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino y alquilarilamino;
R_4 es alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarlio, substituido o no substituido;
X es CH_2, O, S, SO, SO_2 ó NR_5, donde R_5 es independientemente escogido de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, arilo, SO_2R_6, COR_7, CSR_8, $PO(R_9)_2$ ó puede opcionalmente formar un anillo con W; y
R_6 es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino;
R_7 es hidrógeno, alcoxi, ariloxi, heteroarlioxi, alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino y alquilarilamino;
R_8 es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino;
R_9 es alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo;

W es hidrógeno una o más porciones alquilo inferiores o es un puente alquileno, arileno o heteroarileno entre dos carbonos adyacentes o no adyacentes (para formar así un anillo fundido);
Y es independientemente uno o más de hidrógeno, hidroxi, SR_{10}, SOR_4, SO_2R_4, alcoxi, amino, donde amino es de la fórmula $NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} son independientemente escogidos de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, arilo, SO_2R_6, COR_7, CSR_8, $PO(R_9)_2$ y R_{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo;
Z es 0, una porción espiral o un grupo oxo substituido en el anillo heterocíclico;
n es 1-3.
Esta estructura también incluye un isómero, diestereómero o enantiómero óptico, para la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o amida biohidrolizable, éster o imida de ellos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde X es O, S, SO, SO_2 ó NR_5, donde R_5 es independientemente escogido de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, arilo, SO_2R_7, COR_8, CSR_9.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar es SO_2R_4 y R_4 es alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo substituido o no substituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde Ar es fenilo o fenilo substituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde Ar es fenilo substituido y la substitución es con hidroxi, alcoxi, nitro o halo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde Ar es substituido con metoxi, bromo, nitro y butoxi.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde Ar es substituido en la posición orto o para relativa con el sulfonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es uno o más de hidrógeno o alquilo C_1 a C_4.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde W es alquilo C_1 a C_4 geminado.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z es una porción oxo substituida en el anillo heterocíclico.

11. Una composición farmacéutica que contiene:

    a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la reivindicación 1; y
    b) un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que contiene:

    a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la reivindicación 4; y
    b) un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que contiene:

    a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la reivindicación 5; y
    b) un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que contiene:

    a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la reivindicación 9; y
    b) un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica que contiene:

    a) una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la reivindicación 10; y
    b) un portador farmacéuticamente aceptable.