



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 379 367**

51 Int. Cl.:

C07D 317/58 (2006.01) **C07F 7/08** (2006.01)
C07D 295/22 (2006.01) **C07D 213/42** (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **C07D 211/96** (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05826371 .6**

96 Fecha de presentación : **19.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1828160**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Derivados cíclicos de sulfonilamino y uso de los mismos como inhibidores de MMP.**

30 Prioridad: **21.12.2004 EP 04106814**
22.12.2004 US 638257 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es: **Merck Serono S.A.**
Centre Industriel
1267 Coinsins, Vaud, CH

72 Inventor/es: **Swinnen, Dominique;**
Bombrun, Agnès;
Gerber, Patrick y
Jorand-Lebrun, Catherine

74 Agente/Representante:
De Elzaburu Márquez, Alberto

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

DESCRIPCIÓN

Derivados cíclicos de sulfonilamino y uso de los mismos como inhibidores de MMP.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados cíclicos de sulfonilamino de la fórmula (I), a una composición farmacéutica de los mismos, a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades respiratorias y fibrosis, y a métodos de preparación de los mismos. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados cíclicos de sulfonilamino para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad o función de metaloproteinasas de matriz tales como gelatinasas y metaloelastasas.

15 **Antecedentes de la invención**

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) nombradas por su dependencia sobre un ion de metal (zinc) en el sitio activo.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) forman una subfamilia de metaloproteinasas que tiene como una de la principales funciones biológicas catalizar la rotura de tejido conjuntivo o matriz extracelular a través de su capacidad para hidrolizar varios componentes del tejido o matriz tales como colágenos, gelatinas, proteoglicanos, fibronectinas y elastina.

La familia de metaloproteinasas de matriz se divide además de acuerdo con su función y sustratos (*Visse et al., 2003, Circ. Res.*, 92, 827-839) y comprende collagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelisin (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), MMPs de tipo membrana (MT-MMP-1 a MT-MMP-6 y MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 y MMP-25), matrilisinas (MMP-7 y MMP-26) y otras MMPs no clasificadas tales como metaloelastasa (MMP-12), enamelisina (MMP-20), epilisisina (MMP-28), MMP-19, MMP-22 y MMP-23.

Aparte de su rol en la degradación de tejido conjuntivo, las MMPs están implicadas en la biosíntesis de TNF-alfa y en el procesamiento de proteólisis de post-traducción, o impartición de proteínas de membrana biológicamente importantes (*Hooper et al., 1997, Biochem J.*, 321, 265-279). Las MMPs, por ejemplo, contribuyen al crecimiento local y dispersión de lesiones malignas y, por lo tanto, han sido un objetivo para el desarrollo de fármacos anti-tumorales (*Fingleton et al., 2003, Expert Opin. Ther. Targets*, 7(3): 385-397). Trastornos tales como trastornos inflamatorios como artritis (*Clark et al., 2003, Expert Opin. Ther. Targets*, 7(1): 19-34), trastornos respiratorios tales como enfisema, aterosclerosis (*Galis et al., 2002, Circ. Res.*, 90:251-262), trastornos neurológicos tales como enfermedades degenerativas del sistema nervioso, esclerosis múltiple (*Leppert et al., 2001, Brain Res. Rev.*, 36:249-257), periodontitis (*Ingman et al., 1996, J. clin. Periodontol.*, 23:127-1132), trabajo de parto de pre-término (*Makrakis et al., 2003, J. Matern Fetal & Neonatal Medicine*, 14(3): 170-6) y se ha demostrado que la cicatrización de heridas está asociada con la expresión y/o actividad de MMPs.

Se ha desarrollado una amplia variedad de inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMPIs) (*Skiles et al., 2001, Current Medicinal Chemistry*, 8, 425-474; *Peterson, 2004, Heart Failure Reviews*, 9, 63-79; *Henrotin et al., 2002, Expert Opin. Ther. Patents*, 12(1): 29-43, documentos WO 2004/006926, WO 00/12478). Sin embargo, muchos MMPIs exhiben un síndrome musculoesquelético (tendonitis, fibroplasias, mielasia, artroalasia) como un efecto secundario limitador de dosis. Se ha propuesto que la inhibición de MMP-1 o MMP-14 pueda ser responsable de estos efectos.

Por lo tanto, existe una necesidad cada vez mayor de desarrollar inhibidores de metaloproteinasas de matriz con un perfil de especificidad bien definido.

Se han reseñado inhibidores específicos, especialmente hacia MMP-1, incluyendo inhibidores de MMP-13 (*Stotnicki et al., 2003, Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 6(5): 742-759), inhibidores de MMP-12 (documentos WO 01/83461; WO 03/070711), inhibidores de MMP-2 y MMP-9 (*Wada et al., 2002, J. Med. Chem.* 45, 219-232).

La alta relevancia de la vía de la metaloproteinasas en algunas enfermedades ampliamente diseminadas hace énfasis en la necesidad de desarrollar inhibidores, incluyendo inhibidores selectivos de MMPs tales como gelatinasas como MMP-2 y/o MMP-9 y/o MMP-12.

60 **Sumario de la invención**

Un objeto de la invención es proporcionar sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, enfermedades respiratorias, trabajo de parto de pre-término y fibrosis.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o prevención de esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis.

Es notablemente un objeto de la presente invención proporcionar compuestos químicos que sean capaces de modular, especialmente inhibir la actividad o función de metaloproteinasas de matriz tales como gelatinasas y/o elastasa en mamíferos, especialmente en seres humanos.

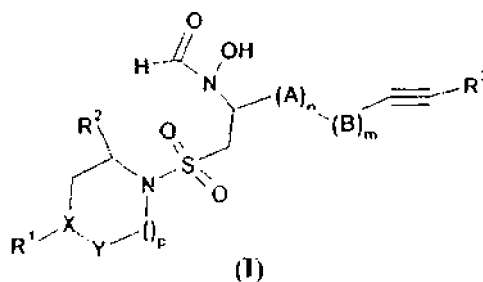
Además, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas seleccionadas de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, enfermedades respiratorias, trabajo de parto de pre-término y fibrosis.

Además, un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para hacer compuestos químicos de conformidad con la invención.

Además, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos útiles en dichos procedimientos para hacer compuestos químicos de conformidad con la invención.

Finalmente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, enfermedades respiratorias, trabajo de parto de pre-término y fibrosis.

En un primer aspecto, la invención proporciona derivados cíclicos de sulfonilamino de la fórmula (I):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p se definen en la descripción detallada.

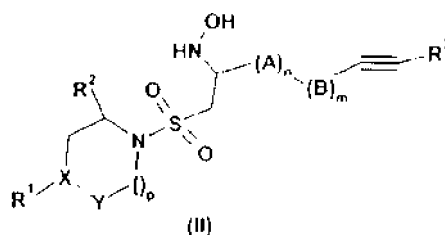
En un segundo aspecto, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I) para usarse como un medicamento.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un uso de un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, enfermedades respiratorias, trabajo de parto de pre-término y fibrosis.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

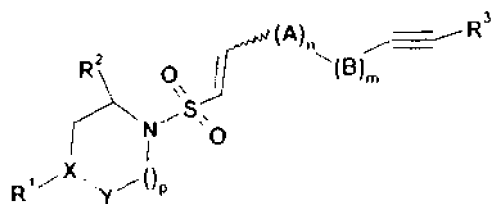
En un quinto aspecto, la invención proporciona métodos de síntesis de un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I).

En un sexto aspecto, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (II):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p se definen en la descripción detallada.

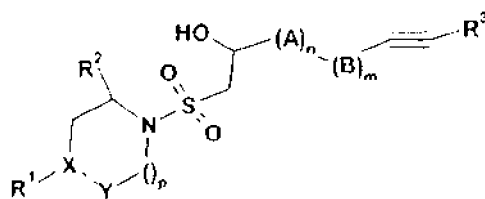
En un séptimo aspecto, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (III):



(III)

en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p están en la descripción detallada.

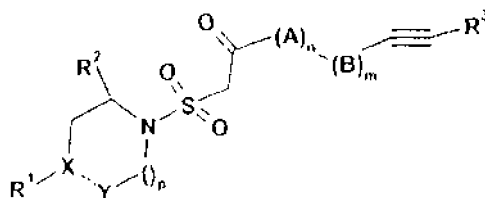
En un octavo aspecto, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (VIII):



(VIII)

en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p están en la descripción detallada.

En un noveno aspecto, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (VII):



(VII)

en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p están en la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de conformidad con la invención y se pretende que se apliquen uniformemente a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición expresamente expuesta de otra manera proporcione una definición más amplia.

El término “MMPs” se refiere a “metaloproteinasas de matriz”. Para revisiones recientes de MMPs, véase *Visse et al., 2003, anterior; Fingleton et al., 2003, anterior; Clark et al., 2003, anterior y Doherty et al., 2002, Expert Opinion Therapeutic Patents 12(5): 665-707.*

Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de dichas MMPs son:

Colagenasas: usualmente asociadas con enfermedades ligadas a la rotura de tejido basado en colágeno, v. gr., artritis reumatoide y osteoartritis:

MMP-1 (también conocida como colagenasa 1, o colagenasa de fibroblastos), sustratos: colágeno I, colágeno II, colágeno III, gelatina, proteoglicanos. Se cree que la sobre-expresión de esta enzima está asociada con enfisema, con hipoqueratosis y aterosclerosis, sobre-expresada sola en carcinoma papilar.

MMP-8 (también conocida como collagenasa 2, o collagenasa de neutrófilos), sustratos: colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno V, colágeno VII, colágeno IX, gelatina, cuya sobre-expresión puede conducir a úlceras crónicas no cicatrizantes.

- 5 MMP-13 (también conocida como collagenasa 3), sustratos: colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno IV, colágeno IX, colágeno X, colágeno XIV, fibronectina, gelatina, recientemente identificada como siendo sobre-expresada sola en carcinoma de mama e implicada en artritis reumatoide.

10 *Estromelisin*

- MMP-3 (también conocida como estromelisin 1), sustratos: colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno IX, colágeno X, laminina, nidogen, se cree que la sobre-expresión está implicada en aterosclerosis, aneurismas y restenosis.

15

Gelatinasas - se cree que la inhibición ejerce un efecto favorable sobre cáncer, en particular invasión y metástasis.

- 20 MMP-2 (también conocida como gelatinasa A, gelatinasa de 72 kDa, collagenasa de membrana basal, o proteoglicanasa), sustratos: colágeno I, colágeno II, colágeno IV, colágeno V, colágeno VII, colágeno X, colágeno XI, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen, se cree que está asociado con la progresión del tumor a través de la especificidad para el colágeno de tipo IV (alta expresión observada en tumores sólidos y se cree que está asociado con su capacidad para crecer, invadir, desarrollar nuevos vasos sanguíneos y metastasizar) y está implicado en inflamación pulmonar aguda y en síndrome de sufrimiento respiratorio (*Krishna et al., 2004, Expert Opin. Invest. Drugs, 13(3): 255-267*).

- 30 MMP-9 (también conocida como gelatinasa B, o gelatinasa de 92 kDa), sustratos: colágeno I, colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno VII, colágeno X, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen. Se cree que la enzima anterior está asociada con la progresión del tumor a través de especificidad para colágeno de tipo IV, que ha de ser liberado por los eosinófilos en respuesta a factores exógenos tales como contaminantes del aire, alérgenos y virus, que ha de estar implicado en la respuesta inflamatoria en esclerosis múltiple (*Opdenakker et al., 2003, The Lancet Neurology, 2, 747-756*) y asma y que ha de estar implicado en inflamación pulmonar aguda, síndrome de sufrimiento respiratorio, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD) y/o asma (*Krishna et al., 2004, anterior*). También se piensa que MMP-9 está implicada en accidente vascular cerebral (*Horstmann et al., 2003, Stroke 34(9), 2165-70*).

MMPs no clasificadas:

- 40 MMP-12 (también conocida como metaloelastasa, elastasa de macrófagos humanos, o HME), sustratos: fibronectina, laminina. Se cree que MMP-12 juega un papel en la inhibición del crecimiento del tumor y en la regulación de la inflamación tal como esclerosis múltiple (*Vos et al., 2003, Journal of Neuroimmunology, 138, 106-114*) y artritis reumatoide (*Liu et al., 2004, Arthritis & Rheumatism, 50(10), 3112-3117*). También se cree que MMP-12 juega un papel patológico en enfisema, COPD (*Belvisi et al., 2003, Inflamm. Res. 52; 95-100*), en aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

- 50 La expresión “trastorno asociado con MMP” se refiere a un trastorno que es tratable de conformidad con la invención y que abarca todos los trastornos en los cuales la expresión y/o actividad de por lo menos una MMP necesita ser reducida, independientemente de la causa de dichos trastornos. Esos trastornos incluyen, por ejemplo, los causados por degradación inapropiada de la matriz extracelular (ECM).

- 55 Ejemplos ilustrativos pero no limitantes de dichos trastornos asociados con MMP son: cáncer tal como cáncer de mama y tumores sólidos; trastornos inflamatorios tales como, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias y neuroinflamación tal como esclerosis múltiple; enfermedades pulmonares tales como trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda y síndrome de sufrimiento respiratorio agudo; trabajo de parto de pre-término; enfermedades dentales tales como enfermedad periodontal y gingivitis; enfermedades de las articulaciones y huesos tales como osteoartritis y artritis reumatoide; enfermedades del hígado tales como fibrosis hepática, cirrosis y enfermedad hepática crónica; enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, pancreatitis, lupus, glomerulosclerosis, fibrosis de la piel por esclerosis sistémica, fibrosis de post-radiación y fibrosis cística; patologías vasculares tales como aneurisma aórtico, aterosclerosis, hipertensión, cardiomiopatía e infarto de miocardio; restenosis; trastornos oftalmológicos tales como retinopatía diabética, síndrome de ojos secos, degeneración macular y ulceración de la córnea y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central tales como esclerosis lateral amiotrófica.

- 65 “Alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo y similares. Por analogía, “alquilo de C₁-C₁₂” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo grupos “alquilo de C₁-C₆” y grupos heptilo, octilo, nonilo, decanoilo, undecanoilo y

ES 2 379 367 T3

dodecanoilo y “alquilo de C₁-C₁₀” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 10 átomos de carbono, “alquilo de C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 8 átomos de carbono y “alquilo de C₁-C₅” se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 5 átomos de carbono.

5 “Heteroalquilo” se refiere a alquilo de C₁-C₁₂, preferiblemente alquilo de C₁-C₆, en donde por lo menos un carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de O, N o S, incluyendo 2-metoxietilo.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (v. gr., fenilo) o múltiples anillos condensados (v. gr., naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

10 “Alquil de C₁-C₆-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo de C₁-C₆, incluyendo metilfenilo, etilfenilo y similares.

15 “Aril de C₁-C₆-alquilo” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropilo, bencilo y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático de anillo condensado, bicíclico o tricíclico. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 20 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizini- lo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido [4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, 25 pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

“Alquil de C₁-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo de C₁-C₆, incluyendo metilfurilo y similares.

30 “Heteroaril-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furilmetilo y similares.

35 “Alquenilo de C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1 ó 2 sitios de instauración de alquenilo. Grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

“Alquenil de C₂-C₆-arilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquenilo de C₂-C₆, incluyendo vinilfenilo y similares.

40 “Aril-alquenilo de C₂-C₆” se refiere a grupos alquenilo de C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo fenilvinilo y similares.

“Alquenil de C₂-C₆-heteroarilo” se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo de C₂-C₆, incluyendo vinilpiridinilo y similares.

45 “Heteroaril-alquenilo de C₂-C₆” se refiere a alquenilo de C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinilvinilo y similares.

50 “Alquinilo de C₂-C₆” se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1-2 sitios de instauración de alquinilo, grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

55 “Cicloalquilo de C₃-C₈” se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (v. gr., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (v. gr., norbornilo). Cicloalquilo de C₃-C₈ incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

60 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de conformidad con la definición anterior, en el cual hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos escogidos del grupo que consiste en O, S, NR, estando R definido como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano y similares.

“Alquil de C₁-C₆-cicloalquilo” se refiere a grupos cicloalquilo de C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo de C₁-C₆, incluyendo metilciclopentilo y similares.

65 “Cicloalquil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo de C₃-C₈, incluyendo 3-ciclopentilpropilo y similares.

ES 2 379 367 T3

“Alquil de C₁-C₆-heterocicloalquilo” se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo de C₁-C₆, incluyendo 1-metilpiperazina y similares.

“Heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquil, incluyendo 4-metilpiperidilo y similares.

“Carboxi” se refiere al grupo -C(O)OH.

“Carboxi-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

“Acilo” se refiere al grupo -C(O)R, en donde R incluye “alquilo de C₁-C₁₂”, preferiblemente “alquilo de C₁-C₆”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril-alquilo de C₁-C₆”, “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, “cicloalquil de C₃-C₈-alquilo de C₁-C₅” o “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”.

“Acil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo acetilo, 2-acetietilo y similares.

“Acilarilo” se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

“Aciloxi” se refiere al grupo -OC(O)R, en donde R incluye H, “alquilo de C₁-C₆”, “alquenilo de C₂-C₆”, “alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “arilo-alquilo de C₁-C₆” o “heteroarilo-alquilo de C₁-C₆”, “aril-alquenilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo de C₂-C₆”, “aril-alquinilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”.

“Aciloxi-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo éster etílico de ácido propiónico y similares.

“Alcoxi” se refiere al grupo -O-R, en donde R incluye “alquilo de C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”. Grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

“Alcoxi-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alcoxi que tienen un sustituyente alquilo de C₁-C₆, incluyendo metoxi, metoxietilo y similares.

“Alcoxycarbonilo” se refiere al grupo -C(O)OR, en donde R incluye H, “alquilo de C₁-C₆” o “arilo” o “heteroarilo” o “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroalquilo”.

“Alcoxycarbonil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₅ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

“Aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR', en donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, incluyendo N-fenilformamida.

“Aminocarbonil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil-acetamida, N,N-dietil-acetamida y similares.

“Acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R', en donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo de C₁-C₆”, “alquenilo de C₂-C₆”, “alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, “aril-alquenilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo de C₂-C₆”, “aril-alquinilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”.

“Acilamino-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

“Ureido” se refiere al grupo -NRC(O)NRR'', en donde cada R, R', R'' es independientemente hidrógeno, “alquilo de C₁-C₆”, “alquenilo de C₂-C₆”, “alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, “aril-alquenilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo de C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, y en donde R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Ureido-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

ES 2 379 367 T3

“Carbamato” se refiere al grupo -NRC(O)OR' , en donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-arilo}$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”.

“Amino” se refiere al grupo -NRR' , en donde cada R, R' es independientemente hidrógeno o “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “arilo” o “heteroarilo” o “alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-arilo}$ ” o “alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-heteroarilo}$ ”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Amino-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, dietilaminometilo y similares.

“Amonio” se refiere a un grupo positivamente cargado $\text{-N}^+\text{RR'R'}$, en donde cada R, R', R' es independientemente “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-arilo}$ ” o “alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-heteroarilo}$ ”, o “cicloalquilo”, o “heterocicloalquilo”, y en donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo de heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

“Amonio-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinio y similares.

“Halógeno” se refiere a átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo.

“Sulfoniloxi” se refiere a un grupo $\text{-OSO}_2\text{-R}$, en donde R se selecciona de H, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, v. gr., un grupo $\text{-OSO}_2\text{-CF}_3$, “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”.

“Sulfoniloxi-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

“Sulfonilo” se refiere a un grupo $\text{-SO}_2\text{-R}$, en donde R se selecciona de H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, v. gr., un grupo $\text{-SO}_2\text{-CF}_3$, “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “arilo-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”.

“Sulfonil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

“Sulfinilo” se refiere a un grupo -S(O)-R , en donde R se selecciona de H, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, v. gr., un grupo -SO-CF_3 , “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”.

“Sulfinil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

“Sulfanilo” se refiere a grupos -S-R , en donde R incluye H, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” sustituido con halógenos, v. gr., un grupo -SO-CF_3 , “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”. Grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

“Sulfanil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” se refiere a grupos alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo $\text{-NRSO}_2\text{-R'}$, en donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ ”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” o “heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “aril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “heteroaril-alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “aril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_5$ ”, “heteroaril-alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ”, “cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”, “heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”.

“Sulfonilamino-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

5 “Aminosulfonilo” se refiere a un grupo -SO₂-NRR', en donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo de C₁-C₆”, “alquenilo de C₂-C₆”, “alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “aril-alquilo de C₁-C₆” o “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, “aril-alquenilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquenilo de C₂-C₆”, “aril-alquinilo de C₂-C₆”, “heteroaril-alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”.

10 “Aminosulfonil-alquilo de C₁-C₆” se refiere a grupos alquilo de C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexiloaminosulfonil)etilo y similares.

15 “Sustituido o no sustituido”: A menos que sea restringido de otra manera por la definición del sustituyente individual, los grupos anteriormente expuestos, como los grupos “alquenilo”, “alquinilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo”, “heterocicloalquilo”, etc., pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en “alquilo de C₁-C₆”, “alquenilo de C₂-C₆”, “alquinilo de C₂-C₆”, “cicloalquilo de C₃-C₈”, “heterocicloalquilo”, “aril-alquilo de C₁-C₆”, “heteroaril-alquilo de C₁-C₆”, “cicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆”, “amino” “amonio”, “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “ureido”, “arilo”, “carbamato”, “heteroarilo”, “sulfonilo”, “alcoxi”, “sulfanilo”, “halógeno”, “carboxi”, trihalogenometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y similares.

20 “Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refieren a sales o complejos de los compuestos de la fórmula (I) especificados más adelante. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se restringen a sales por adición de bases, formadas por reacción de compuestos de la fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal tales como las seleccionadas del grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (v. gr., calcio o magnesio), o con una alquilamina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfina, procaína, piperidina, piperazina y similares se contemplan como estando dentro del alcance de la presente invención.

30 También están comprendidas sales que se forman a partir de sales por adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos (v. gr., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), así como sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poli-galacturónico.

40 “Derivado farmacéuticamente activo” se refiere a cualquier compuesto que, al administrarse al receptor, es capaz de proporcionar, directamente o indirectamente, la actividad descrita en esta memoria. El término “indirectamente” también abarca profármacos que pueden ser convertidos en la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o metabolismo. Dicho profármaco está constituido por el compuesto de fármaco activo propiamente dicho y un grupo enmascarador químico.

45 “Exceso enantiomérico” (ee) se refiere a los producidos que se obtienen y pueden ser separados por una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende por lo menos un paso enantio-selectivo, por lo que se obtiene un suministro de un enantiómero del orden de por lo menos aproximadamente 52% ee.

50 Un “interferón” o “IFN”, como se usa aquí, pretende incluir cualquier molécula definida como tal en la bibliografía, que comprende, por ejemplo, cualesquiera tipos de IFNs mencionados en la sección de “Antecedentes de la invención” anterior. En particular, IFN- α , IFN- β e IFN- γ se incluyen en la definición anterior. IFN- β es el IFN preferido de conformidad con la presente invención. El IFN- β adecuado de conformidad con la presente invención está comercialmente disponible v. gr., como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering).

55 El término “interferón-beta (IFN-beta o IFN- β)”, como se usa aquí, pretende incluir interferón de fibroblastos, en particular de origen humano, como se obtiene por aislamiento de fluidos biológicos o como se obtiene por técnicas recombinantes de ADN de células hospedantes procaríóticas o eucarióticas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. Preferiblemente, IFN-beta significa Interferón beta-1a recombinante.

60 IFN- β adecuado de conformidad con la presente invención está comercialmente disponible v. gr., como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). El uso de interferones de origen humano es también preferido de conformidad con la presente invención. El término interferón, como se usa aquí, abarca sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos del mismo.

65 Rebif® (interferón- β recombinante) es el último desarrollo en terapia de interferones para la esclerosis múltiple (EM) y representa un avance significativo en el tratamiento. Rebif® es interferón (IFN)-beta 1a, producido a partir de líneas de células de mamífero. Se estableció que el interferón beta-1a dado por vía subcutánea tres veces por semana es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente-reemisora (RRMS). El interferón beta-1a puede tener

un efecto positivo sobre el curso de EM a largo plazo al reducir el número y la gravedad de las recaídas y al reducir la carga de la enfermedad y actividad de enfermedad como se mide por MRI.

La dosificación de IFN- β en el tratamiento de EM recurrente-reemisora de conformidad con la invención depende del tipo de IFN- β usado.

De conformidad con la presente invención, en los casos en los que el IFN es IFN- β -1b recombinante producido en *E. coli*, comercialmente disponible bajo la marca comercial Betaseron®, preferiblemente se puede administrar por vía subcutánea cada segundo día a una dosis de aproximadamente 250 a 300 μ g u 8 MEU a 9,6 MEU por persona.

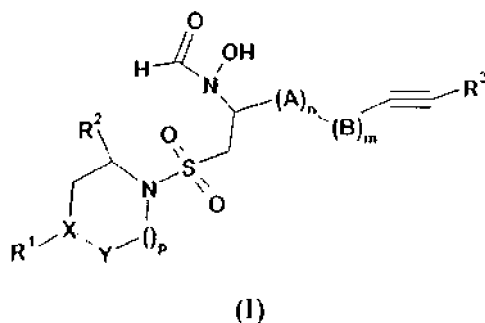
De conformidad con la presente invención, en los casos en los que IFN es IFN- β -1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada Avonex®, preferiblemente se puede administrar por vía intramuscular una vez por semana a una dosis de aproximadamente 30 μ g a 33 μ g o 6 MEU a 6,6 MEU por persona.

De conformidad con la presente invención, cuando IFN es IFN- β 1a recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercialmente disponible bajo la marca registrada Rebif®, preferiblemente se puede administrar por vía subcutánea tres veces por semana (TVS) a una dosis de 22 a 44 μ g o 6 MEU a 12 MEU por persona.

Compuestos de conformidad con la presente invención también comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales por adición de ácidos, formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato y/o para-toluensulfonato.

Ahora se ha encontrado que compuestos de la presente invención son moduladores de las metaloproteinasas de matriz tales como gelatinasas y elastasa, incluyendo MMP-2 y/o MMP-9, preferiblemente MMP-12. Cuando la enzima metaloproteinasas de matriz es inhibida por los compuestos de la presente invención, la o las MMPs inhibidas son incapaces de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles en el tratamiento y prevención de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, trabajo de parto de pre-término, enfermedades respiratorias y fibrosis.

En una realización, la invención proporciona derivados de la fórmula (I):



(I)

en donde:

A es -CR⁴R⁵, incluyendo gem-dimetilo;

B es -CR^{4'}R^{5'}, incluyendo metilenilo;

R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, halogenofenilo (v. gr., 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo), alcoxifenilo (v. gr., 4-((fenilmetil)oxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-(feniloxi)fenilo, 4-(etiloxi)fenilo, 3,4-dimetoxifenil), alquilo de C₁-C₆-fenilo opcionalmente sustituido (v. gr., 4-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo) y bifenilo opcionalmente sustituido (v. gr., 4-bifenil-4-ilo); heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como piridinilo (v. gr., piridin-2-ilo), alquil de C₁-C₆-piridinilo opcionalmente sustituido (v. gr., 5-trifluorometilpiridin-2-ilo) y halogenopiridinilo (v. gr., 5-cloropiridin-2-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo), piridiminilo opcionalmente sustituido (v. gr., pirimidin-2-ilo), benzodioxol opcionalmente sustituido (v. gr., 1,3-benzodioxol-5-ilo);

R² se selecciona de H; alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, incluyendo metilo; alqueno de C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquinilo de C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

ES 2 379 367 T3

R^3 se selecciona de H; -Si(alquilo de C_1-C_6)₃; amino-alquilo de C_1-C_6 , incluyendo 4-dietilaminometilo; alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, incluyendo etilo, propilo, butilo y pentilo; arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo sustituido tal como fenilo, halogenofenilo (4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo), alcoxifenilo (v. gr., 3-metoxifenilo), heteroaril opcionalmente sustituido-fenilo tal como oxadiazol-fenilo (v. gr., 1,2,4-oxadiazol-3-il-fenilo); heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como piridinilo (v. gr., piridin-3-ilo), benzodioxol opcionalmente sustituido (v. gr., 1,3-benzodioxol-5-ilo), quinolinilo opcionalmente sustituido (v. gr., 3-quinolin-3-ilo); aril opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 , incluyendo arilmetilo tal como fenilmetilo; heteroaril opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 ; cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 ; heterocicloalquil opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 , incluyendo morfolinometilo (v. gr., morfolin-4-ilmetilo) y pirrolidinilmetilo (v. gr., pirrolidin-1-ilmetilo); cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ se seleccionan independientemente de H; halógeno; alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, incluyendo metilo; alqueno de C_2-C_6 opcionalmente sustituido y alquino de C_2-C_6 opcionalmente sustituido;

X se selecciona de C, CH y N;

Y se selecciona de CH y CH_2 ; y el grupo $-X^-Y^-$ se selecciona de $-C=CH-$, $-CH-CH_2-$ y $-N-CH_2-$;

m se selecciona de 0, 1 y 2;

n se selecciona de 0 y 1;

p se selecciona de 1 y 2;

así como sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como 4-fluorofenilo, 4-bencloxfenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-((fenilmetil)oxi)fenilo, 4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-(feniloxi)fenilo, 4-(etiloxi)fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo y 4-bifenil-4-ilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo; incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como pirimidin-2-ilo e incluyendo benzodioxol opcionalmente sustituido tal como 1,3-benzodioxol-5-ilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^2 es H.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^3 se selecciona de arilo opcionalmente sustituido, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 1,2,4-oxadiazol-3-il-fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituido, incluyendo piridinilo opcionalmente sustituido tal como piridin-3-ilo; incluyendo benzodioxol opcionalmente sustituido tal como 1,3-benzodioxol-5-ilo; incluyendo quinolinilo opcionalmente sustituido tal como 3-quinolin-3-ilo e incluyendo benzodioxolilo opcionalmente sustituido tal como 1,3-benzodioxol-5-ilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^3 se selecciona de alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, incluyendo etilo, propilo, butilo y pentilo; arilo opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 , incluyendo 4-fenilmetilo, heteroarilo opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 , heteroarilo opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 ; cicloalquilo de C_3-C_8 opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 ; y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido-alquilo de C_1-C_6 , incluyendo morfolinometilo tal como morfolin-4-ilmetilo) y pirrolidinilmetilo tal como pirrolidin-1-ilmetilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^3 es H.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^3 es amino-alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, incluyendo dietilaminometilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde R^3 es -Si(CH₃)₃.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde Y es CH_2 .

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde X es CH e Y es CH_2 .

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde X es N e Y es CH_2 .

ES 2 379 367 T3

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde A es un gem-dimetilo.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde B es metilo.

5 En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I) en donde n es 0.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde m es 0.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde n es 1.

10 En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde m es 1.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde n y m son 1.

15 En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde p es 1.

En otra realización preferida, la invención proporciona derivados de la fórmula (I), en donde p es 2.

20 En una realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H o metilo, Y es CH₂; X, A, B, n, m, p y R³ son como se definió antes.

25 En otra realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H o metilo; Y es CH₂; p es 1; X, A, B, n, m y R³ son como se definió antes.

30 En otra realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H o metilo; X es N; Y es CH₂; p es 2; A, B, n, m y R³ son como se definió antes.

35 En otra realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H o metilo; A es C(CH₃)₂; B es CH₂; n y m son 1; X, Y, B, p y R³ son como se definió antes.

40 En otra realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H; X es N; Y es CH₂; n y m son 0; p es 1; R³ es como se definió antes.

45 En una realización preferida adicional, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H; X es N; Y es CH₂; n y m son 0; p es 1; y R³ se selecciona de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; aril-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

50 En otra realización preferida, la invención proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I), en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H; X es N; Y es CH₂; n y m son 0; p es 1; y R³ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

55 El derivado cíclico de sulfonilamino de la fórmula (I) de conformidad con la invención incluye, en particular, los seleccionados del siguiente grupo:

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

55 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(trimetilsilil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

hidroxi[1-([4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-fenil-2-propinil(hidroxi)formamida;

60 1-([4-(4-benciloxi)fenil]-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-octinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-4-fenil-2-butinil(hidroxi)formamida;

65 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(3-piridinil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

ES 2 379 367 T3

hidroxi[1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-3-(3-piridinil)-2-propinil]formamida;
hidroxi[3-(3-metoxifenil)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-propinil]formamida;
5 4-(dietilamino)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-butinil(hidroxi)formamida;
hidroxi(1-([4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)prop-2-in-1-il]formamida;
hidroxi{1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}formamida;
10 hidroxi(1-([4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)hex-2-in-1-il]formamida;
[1-([4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
15 hidroxi(1-([4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)oct-2-in-1-il]formamida;
hidroxi{1-([4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
[1-([4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
20 hidroxi{1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
{1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-[3-(metiloxi)fenil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;
25 [1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]hex-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-quinolin-3-ilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-([4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;
30 hidroxi(3-fenil-1-([4-piridin-2-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)prop-2-in-1-il]formamida;
hidroxi{3-fenil-1-([4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}formamida;
35 hidroxi{1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}formamida;
{1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]prop-2-in-1-il}hidroxi-
formamida;
40 hidroxi{1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
(1-([4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
45 hidroxi(1-([4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)oct-2-in-1-il]formamida;
hidroxi(1-([4-fenilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)oct-2-in-1-il]formamida;
50 [1-([4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
hidroxi{1-([4-[2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
hidroxi{1-([4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
55 [1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;
{4-(dietilamino)-1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]but-2-in-1-il}hidroxiformamida;
60 hidroxi{1-([4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
hidroxi{1-([4-[4-(feniloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;
[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]hept-2-in-1-il]hidroxiformamida;
65 {3-(2-fluorofenil)-1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;
{3-(4-fluorofenil)-1-([4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;

ES 2 379 367 T3

[1-({[4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
hidroxi[1-({[4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]formamida;
5 {3-(3-fluorofenil)-1-({[4-(4-metiloxi)fenil]piperidin-1-il} sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;
hidroxi{1-({[4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan-1-il} sulfonil)metil)oct-2-in-1-il}formamida;
10 {1-({[4-(4-etiloxi)fenil]piperazin-1-il} sulfonil)metil)oct-2-in-1-il}hidroxiformamida;
[1-({[4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-4-morfolin-4-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida;
15 [1-({[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
hidroxi{1-({[4-(3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il} sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}formamida;
20 hidroxi[1-({[4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida;
[1-({[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;
25 {1-({[4-(4-etiloxi)fenil]piperazin-1-il} sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}hidroxiformamida;
[1-({[4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;
{2,2-dimetil-5-fenil-1-({[4-(4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]pent-4-in-1-il}hidroxiformamida;
30 [1-({[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)hex-2-in-1-il]hidroxiformamida;
{1-({[4-(4-etiloxi)fenil]piperazin-1-il} sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il}hidroxiformamida;
35 [1-({[4-(3,4-dimetoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-({[4-(4-etiloxifenil)-1,4-diazepan-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxilformamida;
[1-({[(2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
40 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida;
45 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-in-1-il]hidroxiformamida;
[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-hept-4-in-1-il]hidroxiformamida.

50 En otra realización de la invención, se proporciona un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la fórmula (I) para usarse como un medicamento.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado cíclico de sulfonilamino de conformidad con la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente
55 aceptable del mismo.

En otra realización de la invención, se proporciona un uso de conformidad con la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; accidente
60 vascular cerebral, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, trabajo de parto de pre-término, enfermedades respiratorias incluyendo enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); y fibrosis, incluyendo fibrosis hepática y pulmonar, fibrosis pancreática y fibrosis hepática.

En otra realización de la invención, se proporcionan derivados de conformidad con la fórmula (I) para uso en la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad de la metaloproteínasa de matriz. Particularmente,
65 dicha metaloproteínasa de matriz se selecciona de MMP-2, MMP-9 y MMP-12. Preferiblemente, los compuestos de conformidad con la invención son inhibidores selectivos de metaloproteínasa MMP-12 sobre MMP-1.

10



20

25



40

45

50

55

60

65

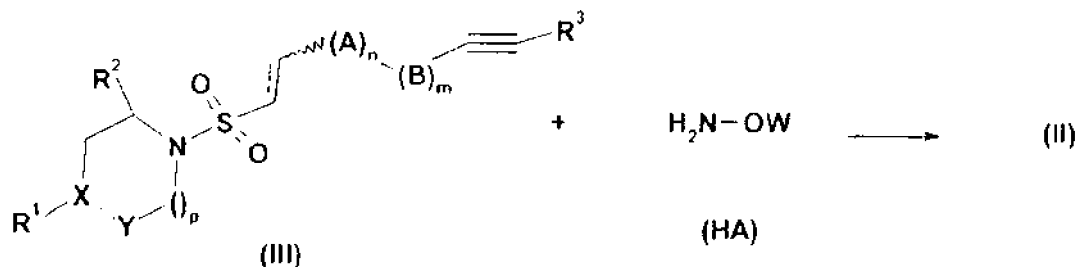
1-{[2-(hidroxi-amino)but-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;

ES 2 379 367 T3

1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 1-{[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;
 5 1-(2-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;
 10 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 15 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)but-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 20 3-[4-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-(hidroxiamino)but-1-in-1-il]quinolina;
 4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;
 25 1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-([2-(hidroxiamino)-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]but-3-in-1-il]sulfonil)piperazina;
 30 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;
 1-bifenil-4-il-4-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 35 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 2-(4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazin-1-il)pirimidina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-fenilpiperazina;
 40 1-(4-clorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(2-metoxifenil)piperazina;
 45 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(3-metoxifenil)piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-{[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}pent-2-in-1-amina;
 50 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-fenoxifenil)piperazina;
 55 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)oct-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[4-(2-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 1-{[4-(4-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 60 4-(4-clorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metilfenil)piperidina;
 65 1-{[4-(3-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan;

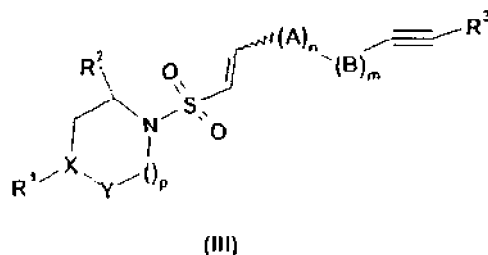
1-(4-etoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 4-[5-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-4-(hidroxiamino)pent-2-in-1-il]morfolina;
 1-(3-clorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-(3-metoxifenil)piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metilfenil)piperidina;
 1-(4-clorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(4-etoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-{[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(4-etoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(4-etoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-1,4-diazepan;
 (2R)-4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-2-metilpiperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-5-pirrolidin-1-il]pent-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 4-[7-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-6-(hidroxiamino)-5,5-dimetilhept-2-in-1-il]morfolina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetiloct-5-in-1-il]sulfonil}piperazina.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de las fórmulas (I) o (II) de conformidad con la invención, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de la fórmula (HA):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes; W se selecciona de H, bencilo, TMS, TBDMS y THP.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (III):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (III) seleccionado del grupo:

- 1-{[(1E)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 1-{[(1Z)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(2-pindinil)-4-{[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(2-piridinil)-4-{[(1Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- éter bencil-4-{4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil}fenílico;
- éter bencil-4-{4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil}fenílico;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-5-fenil-1-penten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-5-fenil-1-penten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{[(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{[(1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{[(1E)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{[(1Z)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;
- N,N-dietil-N-((4E)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-penten-2-inil)-amina;
- N,N-dietil-N-((4Z)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-penten-2-inil)-amina;
- 1-[(1E)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;

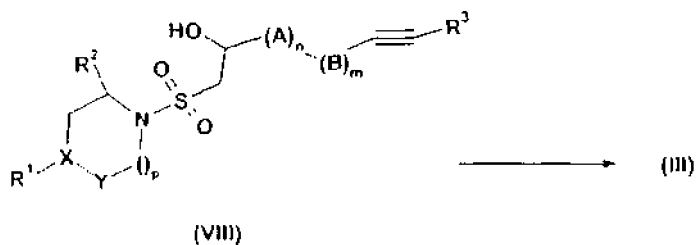
ES 2 379 367 T3

- 1-[(1Z)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
 4-(4-metoxifenil)-1-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperidina;
 5 1-[-hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
 1-(2-fluorofenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
 10 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 4-(4-fluorofenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
 15 4-(4-metoxifenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{-4-(3-metoxifenil)but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-[-hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 20 1-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 3-((3E)-4-{-4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}but-3-en-1-in-1-il)quinolina;
 25 4-(4-fluorofenil)-1-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperidina;
 1-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;
 1-(4-metoxifenil)-4-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 30 1-(4-fluorofenil)-4-(-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 1-(4-metoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 35 1-bifenil-4-il-4-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 1-(5-cloropindin-2-il)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 2-{-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazin-1-il}pirimidina;
 40 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-fenilpiperazina;
 1-(4-clorofenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 45 1-(2-metoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-(3-metoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il}sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 50 N,N-dietil-5-{-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il}sulfonil}pent-4-en-2-in-1-amina;
 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
 55 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-(4-fenoxifenil)piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-[-oct-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{-4-(2-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 60 1-{-4-(4-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 4-(4-clorofenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
 65 4-(4-metilfenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
 1-{-4-(3-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;

ES 2 379 367 T3

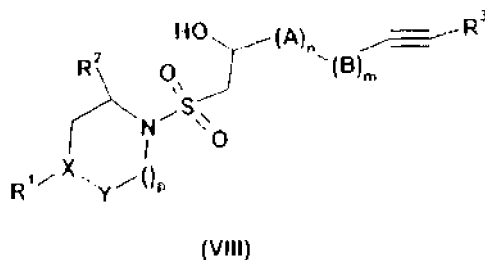
1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan;
 1-(4-etoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 5 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 4-(-5-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}pent-4-en-2-in-1-il)morfolina;
 1-(3-clorofenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 10 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-(3-metoxifenil)-4-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 15 4-(4-metilfenil)-1-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperidina;
 1-(4-clorofenil)-4-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 1-(4-etoxifenil)-4-{-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 20 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 1-{-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il}sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 25 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-[-hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il}sulfonil}-4-(4-etoxifenil)piperazina;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 30 1-(4-etoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-1,4-diazepan;
 (2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 35 1-{-3,3-dimetilhex-1-en-5-in-1-il}sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{-5-pirrolidin-1-ilpent-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
 4-(7-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-5,5-dimetilhept-6-en-2-in-1-il)-morfolina;
 40 1-{-3,3-dimetiloct-1-en-5-in-1-il}sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de las fórmulas
 45 (I), (II) o (III) de conformidad con la invención, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un reactivo tal como MsCl, TMSCl, DBU, HCl.



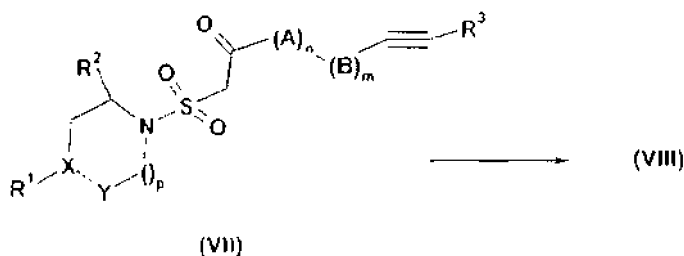
en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (VIII):



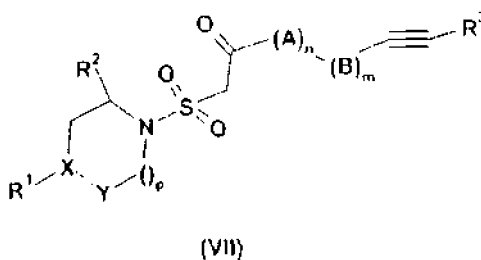
en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de las fórmulas (I), (II), (III) o (VIII) de conformidad con la invención, que comprende el paso de reducir el grupo cetona de un compuesto de la fórmula (VII) en presencia de un agente reductor tal como NaBH₄ en disolvente alcohólico como MeOH o EtOH.



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de conformidad con la fórmula (VII):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se definió antes.

Los compuestos de la invención han sido nombrados de conformidad con las normas usadas en el programa "ACD/Name" de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.06 Release).

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, trabajo de parto de pre-término, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, artritis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis hepática y pulmonar.

Compuestos de conformidad con la presente invención también comprenden sus tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos de conformidad con la fórmula (I) son sales ácidas de adición formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como clorhidrato, bromhidrato, sulfato o bisulfato, fosfato o hidrógeno-fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metansulfonato, bencensulfonato y/o *para*-toluensulfonato.

Los derivados ejemplificados en esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que en los casos en los que se den las condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), otras condiciones experimentales también se pueden usar a menos que se establezca otra cosa. Con-

diciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica, usando procedimientos de optimización de rutina.

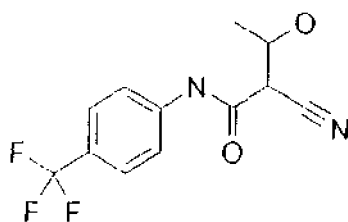
Cuando se utilizan como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo también están dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es consciente de una completa variedad de dichos compuestos de vehículo, diluyente o excipiente adecuados para formular una composición farmacéutica.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, especialmente enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple, solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, en donde el co-agente se selecciona, por ejemplo, de los siguientes compuestos:

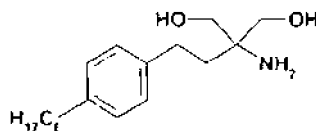
- (a) Interferones, v. gr., interferones pegilados o no pegilados, v. gr., administrados por vía subcutánea, intramuscular u oral, preferiblemente interferón beta;
- (b) Glatiramer, v. gr., en forma de acetato;
- (c) Inmunosupresores con actividad opcionalmente antiproliferativa/antineoplásica, v. gr., mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, o esteroides, v. gr., metilprednisona, prednisona o dexametasona, o agentes secretores de esteroides, v. gr., ACTH;
- (d) Inhibidores de adenosina desaminasa, v. gr., Cladribina;
- (e) Inhibidores de expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, v. gr., antagonistas de la integrina $\alpha 4/\beta 1$ VLA-4 y/o integrinas de alfa-4-beta-7, v. gr., natalizumab (ANTEGREN).

Co-agentes adicionales tales como agentes anti-inflamatorios (en particular para enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple) se describen a continuación:

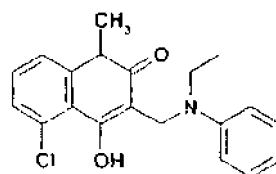
Un agente anti-inflamatorio adicional es teriflunomida que se describe en el documento WO 02/080897.



Un agente antiinflamatorio adicional es fingolimod que se describe en los documentos EP-727406, WO 2004/028251 y WO 2004/028251.

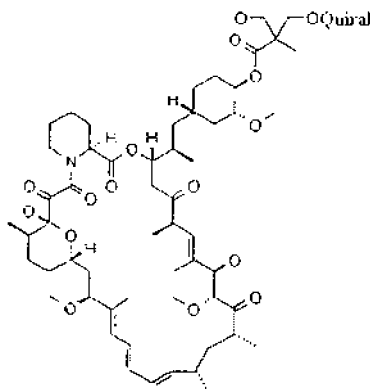


Un agente antiinflamatorio adicional es laquinimod que se describe en el documento WO 99/55678.

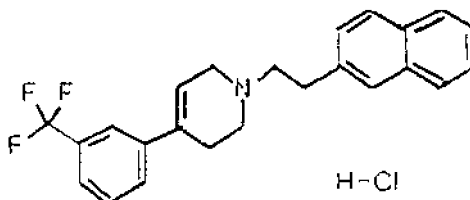


ES 2 379 367 T3

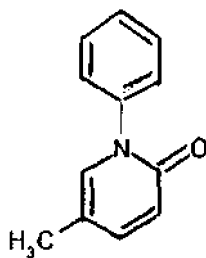
Aún un agente antiinflamatorio adicional es tensirolimus que se describe en el documento WO 02/28866.



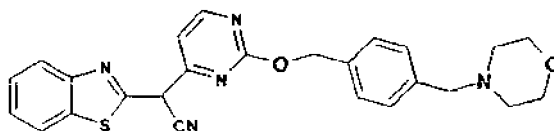
Aún un agente antiinflamatorio adicional es xaliprodeno que se describe en el documento WO 98/48802.



Aún un agente antiinflamatorio adicional es Deskar Pirfenidone que se describe en el documento WO 03/068230.



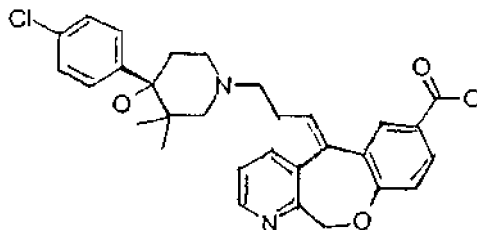
Aún un agente antiinflamatorio adicional es el derivado de benzotiazol siguiente que se describe en el documento WO 01/47920.



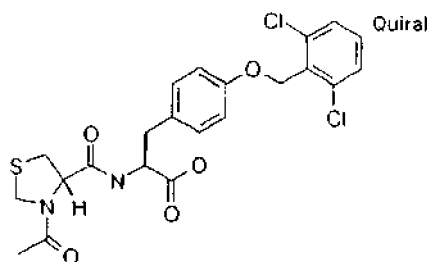
Aún un agente antiinflamatorio adicional es uno de los derivados de ácido hidroxámico descritos en el documento WO 03/070711.

ES 2 379 367 T3

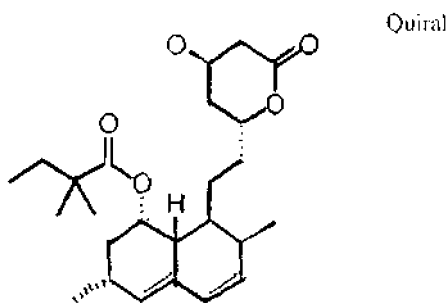
Aún un agente antiinflamatorio adicional es MLN3897 que se describe en el documento WO 2004/043965.



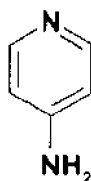
Aún un agente antiinflamatorio adicional es CDP323 que se describe en el documento WO 99/67230.



Aún un agente antiinflamatorio adicional es simvastatina que se describe en el documento WO 01/45698.



Aún un agente antiinflamatorio adicional es fampridina que se describe en el documento US 5.540.938.



Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente utilizado, se pueden colocar en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias del mismo, y en dicha forma se pueden utilizar como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenos, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elíxires o cápsulas rellenas con los mismos, todos ellos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosis unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo en proporción con el intervalo de dosis diario pretendido que se ha de utilizar.

Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de esta invención se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrada típicamente la determinará un médico, a la vista de las circunstancias pertinentes, incluyendo el estado que ha de ser tratado, la vía de administración escogida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por una diversidad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral puede adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosis unitaria para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Formas de dosis unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas, previamente medidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de la invención es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o, preferiblemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o soportes y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosis deseada.

Formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, saborizantes y similares. Formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

Composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato inyectables u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó antes, los derivados cíclicos de sulfonilamino de la fórmula (I) en dichas composiciones es típicamente un componente menor, frecuentemente oscila entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones oralmente administradas o inyectables son meramente representativos. Los compuestos de esta invención también se puede administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de suministro de fármaco de liberación sostenida. Materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania (por ejemplo, en la Parte 5) que se incorpora aquí por referencia.

Síntesis de compuestos de la invención

Los nuevos derivados de conformidad con la fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por varios enfoques sintéticos, usando tanto protocolos de química de fase de solución o de fase sólida o protocolos de fase de solución o sólida mixtos. Se describirán ejemplos de vías sintéticas.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

ac (acuoso), **h** (hora), **g** (gramo), **L** (litro), **mg** (miligramo), **MHz** (Megahertz), **min** (minuto), **mm** (milímetro), **mmol** (milimol), **mM** (milimolar), **p.f.** (punto de fusión), **eq.** (equivalente), **mL** (mililitro), **μL** (microlitro), **ACN** (acetonitrilo), **BINAP** (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno), **Boc** (ter-butoxicarbonilo), **BuLi** (butil-litio), **CDCl₃** (cloroformo deuterado), **CD₃OD** (metanol deuterado), **c-Hex** (ciclohexano), **DBU** (1,5-diazabicyclo(5,4,0)undec-5-eno), **DCC** (diciclohexilcarbodiimida), **DCM** (diclorometano), **DEA** (dietilamina), **DEAD** (azodicarboxilato de dietilo), **DIC** (diisopropilcarbodiimida), **DIEA** (diisopropiletilamina), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (sulfóxido de dimetilo), **DMSO-d₆** (sulfóxido de dimetilo deuterado), **EDC** (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), **EtOAc** (acetato de etilo), **ESI** (ionización por electroaspersión), **Et₂O** (éter dietílico), **EtOH** (etanol), **FA** (ácido fórmico), **Fmoc** (9-fluorenilmetoxycarbonilo), **HATU** (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), **HPLC** (cromatografía de líquidos de alto rendimiento), **i-PrOH** (2-propanol), **LC** (cromatografía de líquidos), **LDA** (diisopropilamida de litio), **LiHMDS** (hexametil de litio), **MeOH** (metanol), **EM** (espectrometría de masas), **MsCl** (cloruro de mesilo), **MTBE** (éter metiléter-butílico), **MW** (irradiación de microondas), **NMM** (N-metil-morfolina), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **OMs** (O-mesilo), **O-Piv** (O-pivaloilo), **OPfp** (O-pentafluorofenol), **OTs** (O-tosilo), **t.a.** (temperatura ambiente), **SPE** (extracción de fase sólida), **TBDMS** (ter-butildimetilsililo), **TBTU** (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), **TEA** (triethylamina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **THP** (tetrahidropirano), **CCD** (cromatografía de capa delgada), **TMAD** (N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida), **TMS** (trimetilsililo), **TMSCl** (cloruro de trimetilsililo), **TsCl** (cloruro de tosilato), **UV** (ultravioleta), **Z** (benciloxycarbonilo).

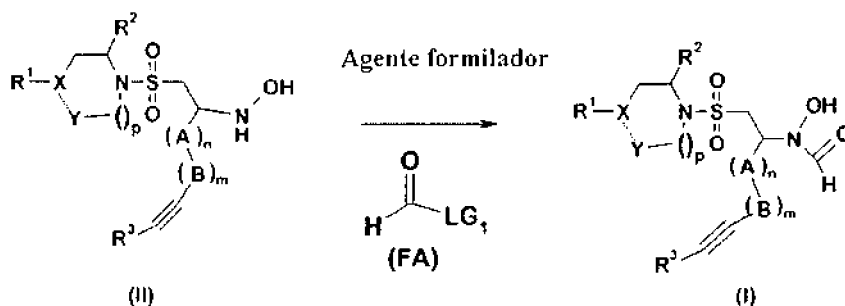
Enfoques de síntesis

Generalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener por la formilación de un compuesto de la fórmula (II), en donde R¹, R², R³, X, Y, A, B, n y m se definen como antes (Esquema 1 siguiente).

Los protocolos generales para dicha formilación se dan más adelante en los ejemplos, y el uso de agentes de formilación bien conocidos por los expertos en la técnica tal como los agentes de formilación de la fórmula (FA), en donde LG₁ es un grupo seleccionado de OH, -OAc, -O-Piv, -OCH₂CN, -OCH₂CF₃, -O-fenilo y OPfp.

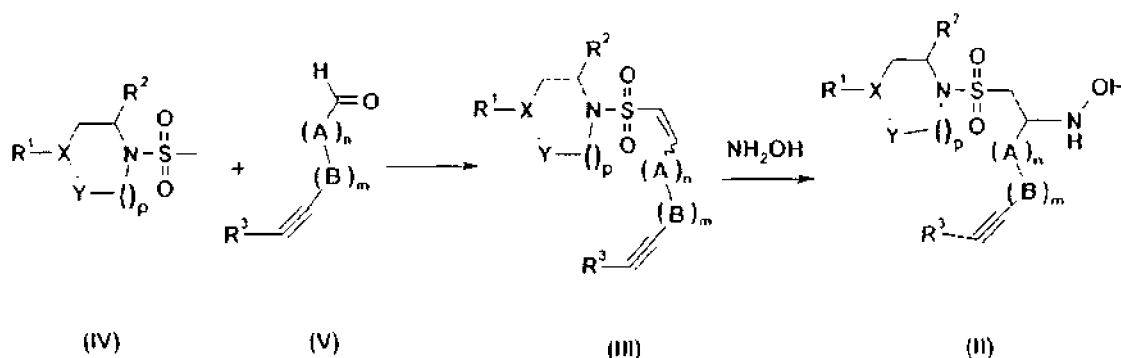
Por ejemplo, el agente de formulación se puede obtener haciendo reaccionar ácido fórmico con anhídrido acético.

Esquema 1



Un procedimiento preferido para preparar un compuesto de la fórmula (II) consiste en hacer reaccionar hidroxilamina con un compuesto de la fórmula (III), en donde R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m y p son como se definió antes, en un disolvente adecuado como THF a una temperatura entre 0°C y 100°C (Esquema 2 siguiente).

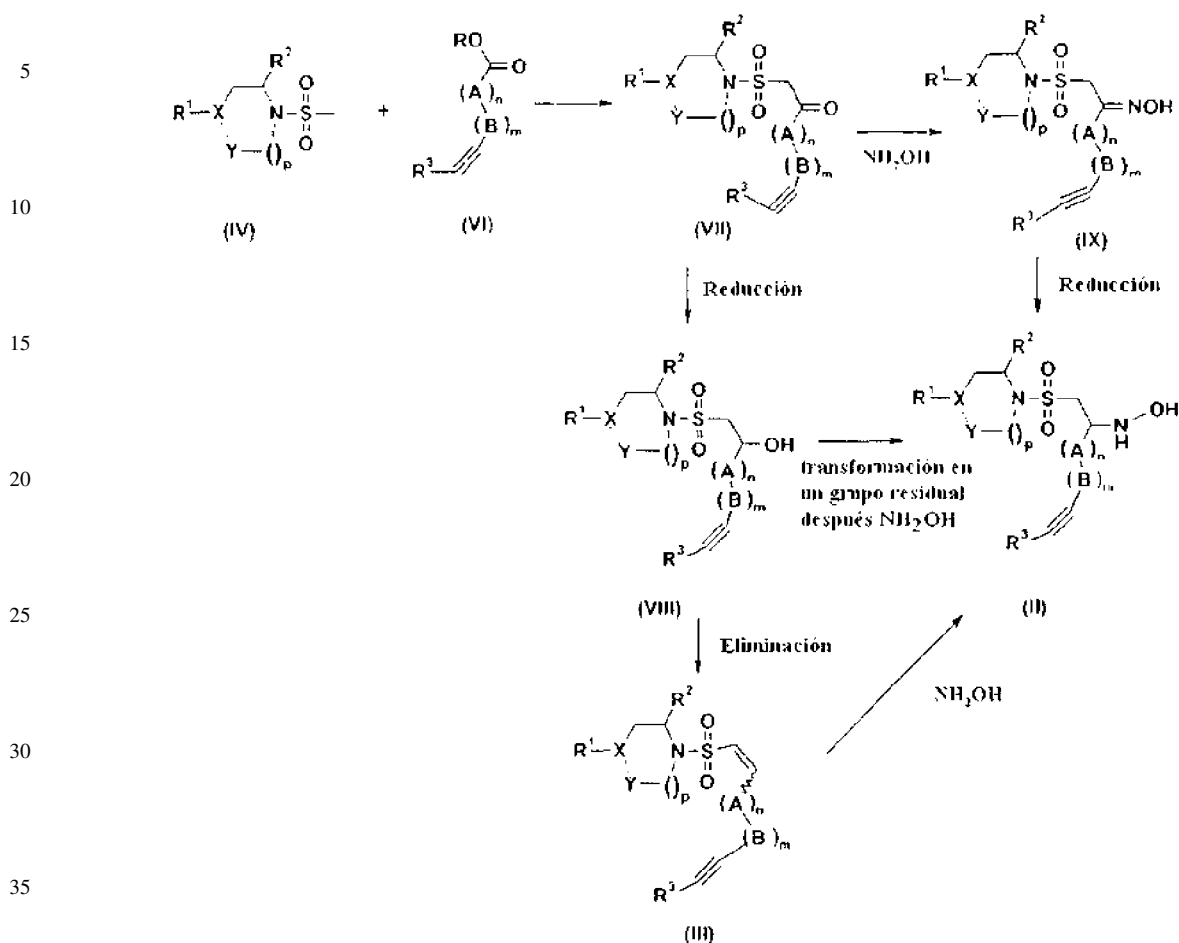
Esquema 2



Un compuesto de la fórmula (III) se puede obtener por reacción de una sulfonamida de la fórmula (IV), en donde R¹, R², X y Y son como se definió antes, con un aldehído de la fórmula (V), en donde R³, A, B, n, m y p son como se definió antes. Condiciones preferidas implican la metalación de una sulfonamida de la fórmula (IV) con una base como, pero sin limitarse a LiHMDS, LDA o BuLi, seguida por la reacción de la sulfonamida metalada resultante con un clorofosfato tal como CIPO(OEt)₂ y un aldehído de la fórmula (V) en un disolvente adecuado tal como THF. Otras condiciones pueden implicar la metalación de una sulfonamida de la fórmula (IV) con una base seguida directamente por la reacción de la sulfonamida metalada resultante con un aldehído de la fórmula (V) en presencia o no de un aditivo tal como TMSCl, MsCl o TsCl.

Una vía alternativa para la preparación de compuestos de la fórmula (II) puede ser la reacción inicial de una sulfonamida de la fórmula (IV), que ha sido primero metalada como se describió antes, con un éster de la fórmula (VI), en donde R es un alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈ o bencilo, y R³, A, B, n y m se definen como antes para conducir a una cetona de la fórmula (VII), en donde R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m y p son como se definió antes (Esquema 3 siguiente).

Esquema 3



Compuestos de la fórmula (II) pueden resultar de la reacción de una cetona de la fórmula (VII) con hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como DCM, seguido por la reducción quimioselectiva de la oxima formada de la fórmula (IX), en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, A, B, n, m y p son como se definió antes. El agente reductor preferido para esta transformación puede ser, por ejemplo, NaBH_3CN .

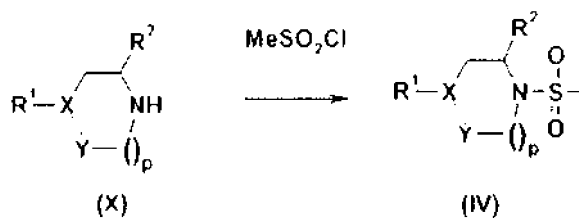
Alternativamente, una cetona de la fórmula (VII) puede ser reducida quimioselectivamente en presencia de un agente reductor (tal como NaBH_4 en disolvente alcohólico como MeOH o EtOH) a un alcohol de la fórmula (VIII), en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, A, B, n, m y p son como se definió antes (Esquema 3 anterior).

El grupo alcohol del alcohol de la fórmula (VIII) se puede eliminar para dar un alqueno de la fórmula (III) por reacción con una base tal como NaOH, DBU, DIEA o en presencia de MsCl, TMSCl o TsCl. Un compuesto de la fórmula (II) se puede entonces obtener haciendo reaccionar hidroxilamina con un alqueno de la fórmula (III), en donde R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, A, B, n, m y p son como se definió antes, en un disolvente adecuado como THF a una temperatura entre 0°C y 100°C (Esquema 3 anterior).

Una vía complementaria para la preparación de compuestos de la fórmula (II) puede resultar de la transformación del grupo hidroxilo de un alcohol de la fórmula (VIII) en un grupo residual tal como OM, OTs, Cl, Br o I, siguiendo condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, seguido por su desplazamiento con hidroxilamina. De manera similar, un alcohol de la fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con fosfinas (v. gr., PPh_3 , $\text{P}(\text{nBu})_3$) en presencia de derivados diazodicarboxílicos tales como DEAD, TMAD e hidroxilamina o derivados de hidroxilamina (tales como BocO-NHBoc, ZO-NHZ, en donde Z es benciloxicarbonilo).

Compuestos intermedios de la fórmula (IV) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (X), en donde X, Y, R^1 , R^2 y p son como se definió antes con cloruro de mesilo en condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica (Esquema 4 siguiente).

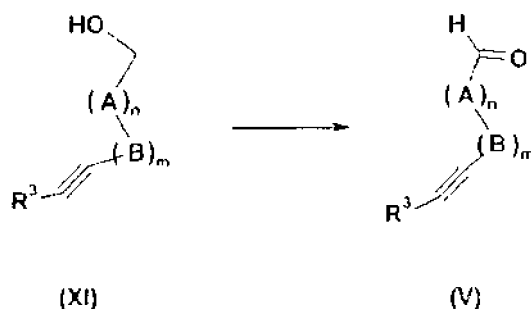
Esquema 4



Compuestos intermedios de la fórmula (X) están comercialmente disponibles o se pueden preparar usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos intermedios de la fórmula (X), en donde X es un átomo de carbono, se pueden preparar siguiendo el procedimiento descrito en *Wustrow et al, Synthesis, 1991, 993*. Compuestos intermedios de la fórmula (X), en donde X es un átomo de nitrógeno, se pueden preparar siguiendo el procedimiento descrito en *Brenner et al, Tetrahedron, 2002, 58(34), 6913-6924* o en *Tetrahedron Letters, 1996, 37(26), 4463-4466*.

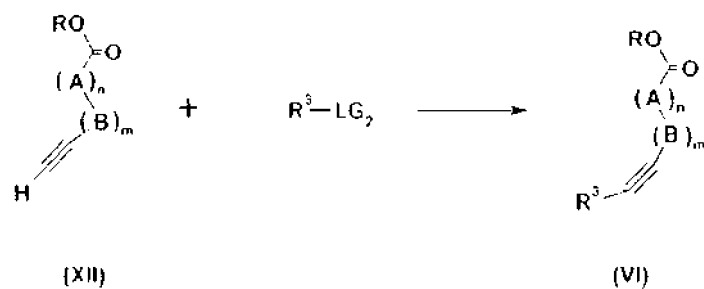
Compuestos intermedios de la fórmula (V) están comercialmente disponibles o se pueden obtener por métodos y condiciones bien conocidos por los expertos en la técnica. Un método preferido para obtener compuestos intermedios de la fórmula (V) consiste en la oxidación de un alcohol de la fórmula (XI), en donde A, B, m, n y R³ son como se definió antes, usando condiciones de oxidación bien conocidas por los expertos en la técnica (tales como reactivo de Dess-Martin o MnO₂ cuando m y n son 0) (Esquema 5 siguiente).

Esquema 5



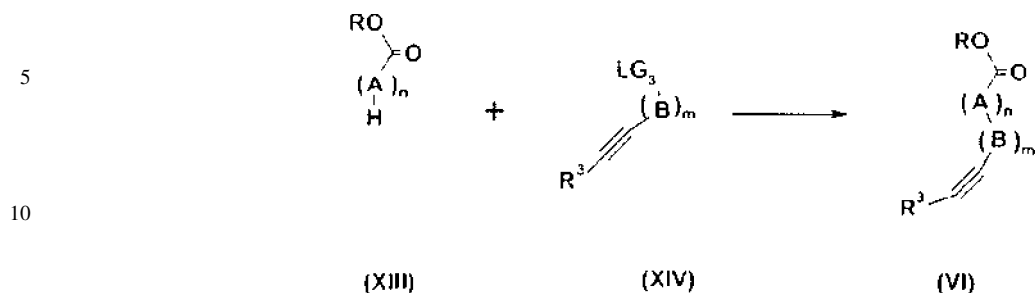
Compuestos intermedios de la fórmula (VI) están comercialmente disponibles o se pueden obtener por métodos y condiciones bien conocidos por los expertos en la técnica. Un método preferido para obtener compuestos intermedios de la fórmula (VI) con por lo menos m o n no es 0 y R³ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (XII), en donde A, B, n y m son como se describió antes y R es un alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo o bencilo con R³-LG₂, en donde R³ es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido y LG₂ es un halógeno o -OSO₂CF₃, en presencia de un catalizador de Pd(0) (Esquema 6 siguiente).

Esquema 6



Otro método preferido para obtener compuestos intermedios de la fórmula (VI), en donde n y m son 1, consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) en donde A y R se definen como antes y n es 1, con un compuesto de la fórmula (XIV) en donde LG₃ es un grupo residual tal como OMs, OTs, Cl, Br o I, m es 1, y R³ y B son como se definió antes. Condiciones preferidas implican la metalación del compuesto intermedio (XIII) con una base tal como, pero sin limitarse a LiHMDS, LDA o BuLi, en un disolvente adecuado tal como THF (Esquema 7 siguiente).

Esquema 7



15 De conformidad con un procedimiento general adicional, los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en compuestos alternativos de la fórmula (I), utilizando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la técnica.

20 Compuestos de la fórmula (I) y sus precursores de las fórmulas (II) y (VIII) contienen por lo menos un centro quiral, y todas las formas ópticamente activas individuales y combinaciones de éstas se describen como realizaciones individuales y específicas de la invención, así como sus racematos correspondientes. Los procedimientos esbozados en los Esquemas anteriores, en particular los Esquemas 1 y 2, dan compuestos de la fórmula (I) y sus precursores de las fórmulas (II) y (VIII) en forma racémica o como mezclas de diastereómeros, en casos en los que están presentes centros quirales adicionales. Los estereoisómeros puros se pueden obtener de las mezclas usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, separación de isómeros por HPLC quiral o formación de derivados diastereoisoméricos que tienen especies auxiliares ópticamente activas convenientes, seguida de separación y después escisión de las especies auxiliares (véase, por ejemplo, *Basha et al, 1994, J. Org. Chem., 59, 6103-6106*).

30 En lo que sigue, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos, que no se considera que sean vistos como limitantes del alcance de la invención.

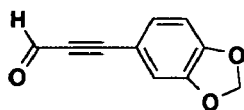
35 Se usaron los siguientes reactivos/resinas comercialmente disponibles: alcohol propargílico (de Fluka), óxido de manganeso(IV) o MnO_2 (de Aldrich), 4-dietilamino-2-butil-1-ol (de Aldrich), 3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (de GFS), 2-bromopirimidina (de Aldrich), yoduro de cobre(I) o CuI (de Aldrich), éster bencílico de ácido 2,2-dimetilbut-3-inoico (de Betapharma), diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazina (de Aldrich), cloruro de metansulfonilo (de Fluka), 1-(2-piridil)piperazina (de Aldrich), clorhidrato de 1-[4-(benciloxi)fenil]piperazina (de EmkaChem), 1-(4-metoxifenil)piperazina (de Chess), bis(trimetilsilil)amida de litio (de Aldrich), clorofosfato de dietilo (de Aldrich), hidroxilamina (de Aldrich), anhídrido acético (de Fluka), ácido fórmico (de Fluka), 3-trimetilsililpropinal (de ABCR), fenilpropionaldehído (de Fluka), 2-octinal (de Aldrich), isobutirato de etilo (de Aldrich), 4-(4-metoxifenil)piperidina (de Astatech), 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (de Emkachem), HCl de 4-(4-fluorofenil)piperidina (de Astatech), 1-(bifenil-4-il)piperazina (de Apollo), 1-(2-pirimidil)piperazina (de Emkachem), 1-(4-clorofenil)piperazina (de Acros), 1-(3-metoxifenil)piperazina (de Chess), 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (de Maybridge), 1-[4-trifluorometil]pirimidin-2-il]-1,4-diazepan (de Acros), 4-(4-clorofenil)piperidina (de Astatech), 4-(4-metilfenil)piperidina (de Astatech), 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan (de Fluorochem), 1-(4-etoxifenil)piperazina (de Emkachem), 1-(5-bromopiridin-2-il)piperazina (de J&W Pharmlab), 1-(1,3-benzodioxol-5-il)piperazina (de Fluorochem), clorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina (de Fluorochem), 1-bromoetoxibenceno (de Aldrich), 1,4-diazepan (de Aldrich), 1-bromo-4-fluorobenceno (de Aldrich), (R)-2-metilpiperazina (de Astatech), butiraldehído (de Aldrich), 2-hexin-1-ol (de Aldrich), 3-quinolin-3-il-prop-2-in-1-ol (de Chembridge), 3-hidroxiprop-1-inil)benzonitrilo (de Maybridge), 1-(metilsulfonil)-4-fenilpiperazina (de Ambinter), 1-(2-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (de Ambinter), 1-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (de Ambinter), 1-(2-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (de Ambinter), 4-dietilamino-2-butil-1-ol (de Aldrich), 2-heptin-1-ol (de Aldrich), 3-(3-fluorofenil)prop-2-in-1-ol (de Apollo), 1-(3-clorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (de Ambinter).

55 Los datos de HPLC en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. Columnas de HPLC: columna C_8 Waters Xterra® MS de 50 mm x 4,6 mm a un flujo de 2 mL/min, 8 min gradiente de TFA al 0,1% en H_2O a TFA al 0,07% en CH_3CN .

60 Las HPLC preparativas se obtuvieron con una columna C_8 10 μm Waters Xterra® Prep MS de 300 mm x 30 mm; detección de UV (254 nm y 220 nm); flujo: 30 mL/min. Los datos de EM proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron como sigue: Espectro de masas: LC/EM Waters ZMD (ESI). Las CG/EM se obtuvieron con un cromatógrafo de gases Agilent 6890; Columna: DB-1 HS, 10 m x 0,1 mm D.I. x 0,1 μm ; Gas portador: Helio a 45 cm/s a 50°C (0,6 mL/min); modo de flujo constante; Horno: 50°C 1 min; 50°C/min a 330°C, sostenido durante 5 min. Inyector: 250°C, 0,2 μL . Detector: Agilent 5973 MSD; línea de transferencia a 325°C, El SIM. Los datos de 1H -RMN proporcionados en los ejemplos que se describen a continuación se obtuvieron con una máquina de RMN Bruker DPX-300 MHz. Experiencias bajo irradiación de microondas se realizaron usando el optimizador Emrys Optimizer (de Biotage, previamente Personal Chemistry) a la potencia de 300 W.

Compuesto intermedio A1

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propinal

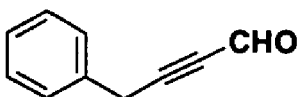
**Compuesto intermedio A1**

A una solución de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)prop-2-in-1-ol (242 mg, 1,37 mmol, obtenida como se describe en *Nugent et al, 1987 J. Am. Chem. Soc, 109, 2788*) en DCM anhidro (12 mL) se añadió MnO_2 (2,70 g, 31,1 mmol) en porciones durante 2 h. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante una hora adicional, después se filtró sobre un lecho de Celite y los filtrados se evaporaron bajo presión reducida para dar 123 mg (51%) del compuesto del título como un sólido pardo.

HPLC, R_t : 2,76 min (pureza: 98,9%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,37 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H).

Compuesto intermedio A2

Fenil-2-butinal

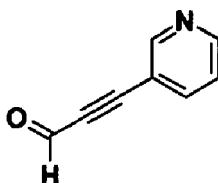
**Compuesto intermedio A2**

4-Fenil-2-buten-1-ol (550 mg; 3,76 mmol, obtenido como se describe en *Bull. Soc. Chim. Fr, 1954, 816*) se disolvió en DCM (10 mL) y se añadió MnO_2 (1,64 g; 18,8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. y la reacción se vigiló por CCD (EtOAc/c-Hex 10/90, tinción con yodo). MnO_2 se añadió regularmente (1,64 g; 18,8 mmol; tres veces). MnO_2 se separó por filtración sobre un lecho de celite. Después de lavar el celite con DCM, los filtrados se concentraron después bajo presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía instantánea sobre sílice (gradiente EtOAc/c-Hex 5:95 a 30:70) dio el compuesto del título como un aceite naranja (60 mg, 11% de rendimiento).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 3,80 (s, 2H).

Compuesto intermedio A3

3-(3-piridinil)-2-propina

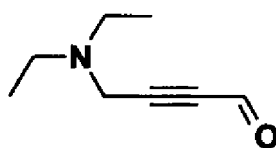
**Compuesto intermedio A3**

A una solución de 3-(3-piridinil)-2-propin-1-ol (250 mg, 1,88 mmol, obtenida como se describe en *J. Org. Chem. 1998, 63, 1109-1118*) en DCM anhidro (10 mL) bajo argón se añadió MnO_2 (3,66 g, 42 mmol) en porciones durante 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una hora adicional. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluyó con cHex/EtOAc (2:1 después 1:1) para dar 43 mg (17%) del compuesto del título como un polvo amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,46 (s, 1H), 8,85 (dd, $J = 2,1, 0,8$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,0, 5,0, 0,8$ Hz, 1H).

Compuesto intermedio A4

4-(dietilamino)-2-butinal

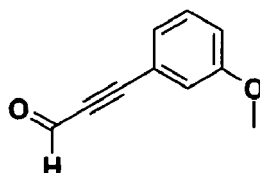
**Compuesto intermedio A4**

A una solución de 4-dietilamino-2-butin-1-ol (1,00 g, 7,08 mmol) en DCM anhidro (60 mL) se añadió MnO_2 (20 g, 230 mmol) en porciones durante una hora. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante dos horas adicionales, después se filtró sobre un lecho de Celite. Los filtrados se evaporaron bajo presión reducida para dar 352 mg (36%) del compuesto del título como un aceite naranja (352 mg, 36% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,58 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Compuesto intermedio A5

3-(3-metoxifenil)-2-propina

**Compuesto intermedio A5**

A una solución de 3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (500 mg, 3,08 mmol) en DCM anhidro (20 mL) bajo argón se añadió MnO_2 (7,8 g, 90 mmol) en porciones durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una hora adicional. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se separó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (cHex:EtOAc, gradiente 9:1 a 4:1) dio 122 mg (25%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

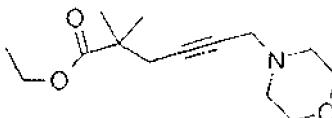
HPLC, R_t : 2,9 min (pureza: 99,9%). ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,43 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 7,7, 1,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,05 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 1,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Compuesto intermedio A6

2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-inal

Paso a)

Formación de 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-inoato de etilo



A una solución de isobutirato de etilo (530 μL ; 4,08 mmol) en THF (5 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (7,30 mL; solución 1,00 M en THF; 7,30 mmol) a -78°C . La mezcla se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 30 min. Después se canuló sobre una suspensión de clorhidrato de 4-(4-clorobut-2-in-1-il)morfolina (preparado como se describe por Gómez *et al*, 1997 *Tetrahedron*, 53(50): 17201-17210; 714 mg; 3,40 mmol) en THF (5 mL) mantenido a -78°C . La mezcla de reacción se dejó en el baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta t.a. Después de 3 h, se extinguió con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación del crudo por

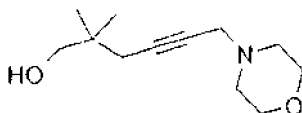
ES 2 379 367 T3

cromatografía instantánea sobre sílice (gradiente DCM:MeOH 100:0 a 90:10) dio el compuesto del título como un aceite incoloro (600 mg, 70% de rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 4,11 (qd, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (m, 4H), 3,31 (t, J = 2,1 Hz, 0,6H), 3,25 (m, 1,4H), 2,52 (m, 4H), 2,43 (t, J = 2,3 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso b)

Formación de 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-in-1-ol

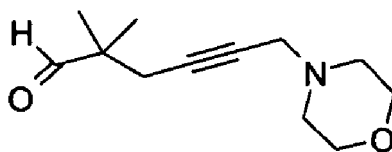


A una solución de 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-inoato de etilo (380 mg; 1,50 mmol) en THF (5 mL) a 0°C se añadió LiAlH₄ (2,25 mL; solución 1,00 M en THF; 2,25 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y se extinguió con agua (80 µL), 80 µL de NaOH al 15% (80 µL) y agua (3 x 80 µL). La suspensión así obtenida se filtró después a través de una almohadilla de celite y se enjuagó varias veces con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 302 mg del compuesto del título como un aceite naranja (307 mg, 97% de rendimiento).

CG/EM, m/z: 211, R_t: 4,13 min.

Paso c)

Formación de 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-inal (A6)



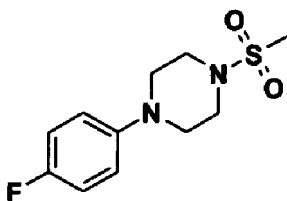
Intermedio A6

A una solución de cloruro de oxalilo (152 µL; 1,74 mmol) en DCM (4 mL) a -78°C se añadió una solución de DMSO (237 µL; 3,34 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó durante 5 min antes de la adición de una solución de 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-in-1-ol (307 mg; 1,45 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se agitó nuevamente a -78°C durante 15 min y se añadió TEA (1,05 mL). Después, se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada y salmuera. Se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (303 mg, cuantitativo).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,51 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

Compuesto intermedio B1

1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina



Compuesto intermedio B1

A una suspensión de diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazina (2,53 g; 10,0 mmol; 1,0 eq.) en DCM anhidro (50 mL) se añadió TEA (3,33 g; 33,0 mmol; 3,3 eq.) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Una solución 1 N de cloruro de metansulfonilo (1,26 g; 11,0 mmol; 1,1 eq.) en DCM (11 mL) se añadió gota a gota. Después de 20 min a 0°C,

ES 2 379 367 T3

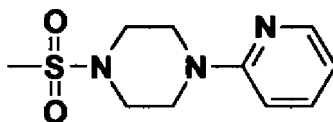
la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar un polvo blanco. La cristalización en EtOAc dio un sólido blanco (1,98 g, 76% de rendimiento).

HPLC, R_t : 2,3 min (pureza: 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,08-6,83 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,85 (s, 3H).

Compuesto intermedio B2

1-(metilsulfonyl)-4-(2-piridinil)piperazina



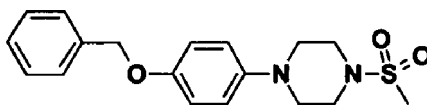
Compuesto intermedio B2

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(2-piridil)piperazina (3,59 g, 22 mmol, 1,0 eq.) como un polvo blanco (3,14 g, 65% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,22 (d, 4,3 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 2,82 (s, 3H).

Compuesto intermedio B3

1-[4-(benciloxi)fenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina



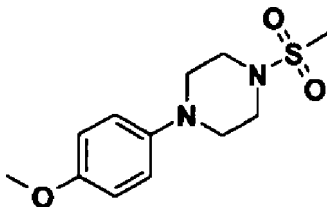
Compuesto intermedio B3

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de clorhidrato de 1-[4-(benciloxi)fenil]piperazina (2,0 g, 6,56 mmol, 1 eq.) como un polvo blanco (1,85 g, 82% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,2 min (pureza: 99,8%). LC/EM, $\text{M}^+(\text{ESI})$: 347,1, $\text{M}^-(\text{ESI})$: 345,0.

Compuesto intermedio B4

1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina

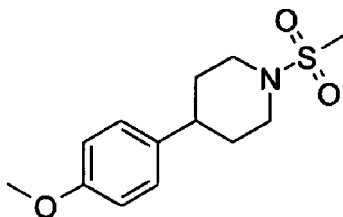


Compuesto intermedio B4

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)piperazina (1920 mg, 10,0 mmol), como un polvo blanquecino (2180 mg, 81% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,2 min (pureza: 99,8%). LC/EM, $\text{M}^+(\text{ESI})$: 271,1. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,91 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,82 (s, 3H).

Compuesto intermedio B5

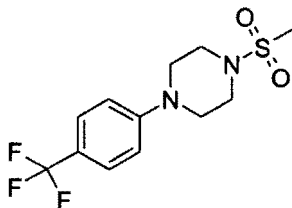
4-(4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina**Compuesto intermedio B5**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 4-(4-metoxifenil)piperidina (2,0 g) como un polvo blanco (2,2 g, 78,11%).

HPLC, R_t : 3,04 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 270,1.

Compuesto intermedio B6

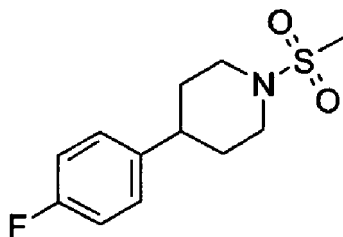
1-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina**Compuesto intermedio B6**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (2,3 g) como un polvo amarillo (2,34 g, 76% de rendimiento).

HPLC, R_t : 3,56 min (pureza: 99,9%).

LC/EM, M^+ (ESI): 309,1.

Compuesto intermedio B7

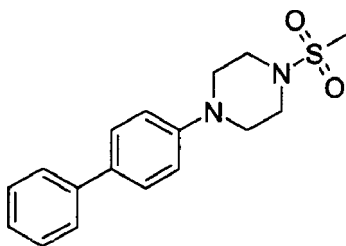
4-(4-fluorofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina**Compuesto intermedio B7**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 4-(4-fluorofenil)piperidina.HCl (2,15 g) como un polvo color beige (1,79 g, 70% de rendimiento).

HPLC, R_t : 3,18 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 258,1.

Compuesto intermedio B8

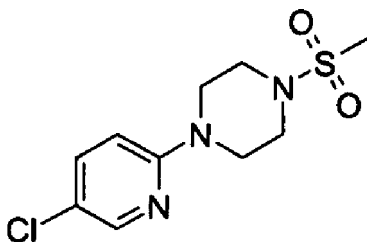
1-[1,1'-bifenil]-4-il-4-(metilsulfonyl)piperazina**Compuesto intermedio B8**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(bifenil-4-il)piperazina (1,79 g), como un polvo blanco (2,12 g, 89% de rendimiento).

HPLC, R_t : 3,60 min (pureza: 99,8%).

LC/EM, M^+ (ESI): 317,2.

Compuesto intermedio B9

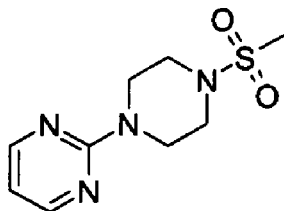
1-(5-cloropiridin-2-il)-4-(metilsulfonyl)piperazina**Compuesto intermedio B9**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(5-cloro-2-piridinil)piperazina (preparada como se describe por Swanson *et al*, 2005, *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(6), 1857-1872, 395 mg, 2 mmol) como un polvo color beige (379 mg, 69% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,60 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 276,2.

Compuesto intermedio B10

2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]pirimidina**Compuesto intermedio B10**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(2-pirimidil)piperazina (2,10 g) como un polvo blanco (2,49 g, 80% de rendimiento).

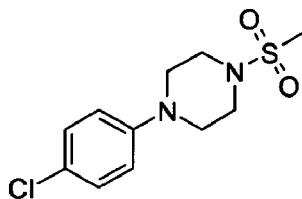
HPLC, R_t : 1,14 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 243,3.

ES 2 379 367 T3

Compuesto intermedio B11

1-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina



Compuesto intermedio B11

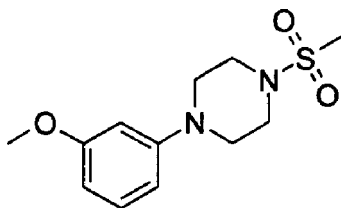
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-clorofenil)piperazina (1,97 g, 10 mmol) como un polvo blanco (2,08 g, 75% de rendimiento).

HPLC, R_t : 3,02 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 275,2.

Compuesto intermedio B12

1-(3-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina



Compuesto intermedio B12

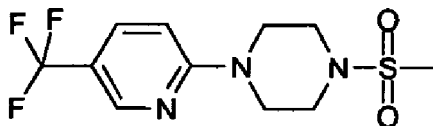
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(3-metoxifenil)piperazina (2,27 g) como un polvo blanco (2,58 g, 81% de rendimiento).

HPLC, R_t : 2,13 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 271,3.

Compuesto intermedio B13

1-(metilsulfonyl)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina



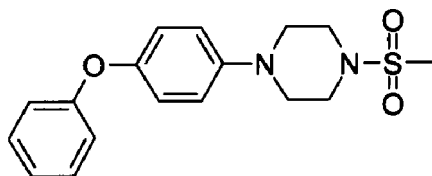
Compuesto intermedio B13

A una solución de 1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina (23 g, 0,099 mmol) y TEA (42 mL, 0,298 mol) en diclorometano seco (400 mL) mantenido a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metansulfonilo (12,6 g, 0,109 mmol) durante un período de 20 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se recrystalizó en éter de petróleo:EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título como un sólido (27 g, 87% de rendimiento).

CCD: R_f = 0,75 (cloroformo:MeOH; 9:1).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,82 (3H, s), 3,32 (4H, m), 3,79 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9 Hz), 8,42 (1H, s).

Compuesto intermedio B14

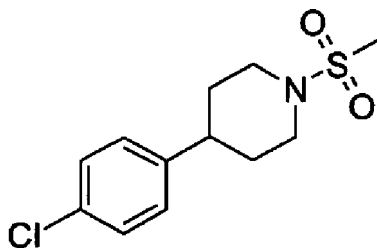
1-(metilsulfonyl)-4-(4-fenoxifenil)piperazina**Compuesto Intermedio B14**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-fenoxifenil)piperazina (preparado como se describe por Kiritsy *et al.*, 1978, en *Journal of Medicinal Chemistry*, 21(12), 1301-1307; 1,0 g; 3,93 mmol) como un polvo color beige (1,16 g, 89% de rendimiento).

HPLC, R_t : 2,38 min (pureza: 99,7%).

LC/EM, M^+ (ESI): 333,1, M^- (ESI): 331,2.

Compuesto intermedio B15

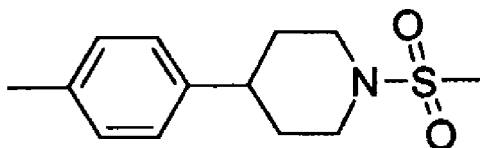
4-(4-clorofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina**Compuesto intermedio B15**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 4-(4-clorofenil)piperidina (700 mg; 3,02 mmol), como un polvo amarillo (473 mg, 57% de rendimiento).

HPLC, R_t : 3,80 min (pureza: 97,5%).

LC/EM, M^+ (ESI): 274,1.

Compuesto intermedio B16

4-(4-metilfenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina**Compuesto intermedio B16**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 4-(4-metilfenil)piperidina (700 mg; 3,02 mmol), como un sólido blanco (769 mg, 53% de rendimiento).

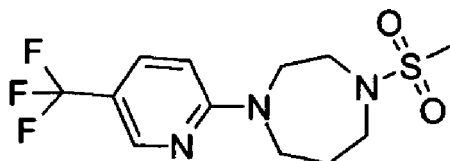
HPLC, R_t : 3,69 min (pureza: 97,7%).

LC/EM, M^+ (ESI): 254,1.

ES 2 379 367 T3

Compuesto intermedio B17

1-(metilsulfonyl)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan



Compuesto intermedio B17

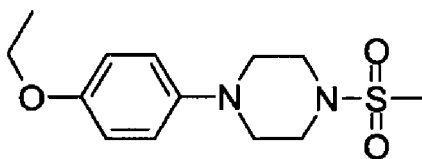
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-[5-(trifluorometil)pirid-2-il]-1,4-diazepan (500 mg; 2,04 mmol), como un polvo blanquecino (472 mg, 72%).

HPLC, R_t : 2,09 min (pureza: 99,9%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,39 (s ancho, 1H), 7,64 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Compuesto intermedio B18

1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina



Compuesto intermedio B18

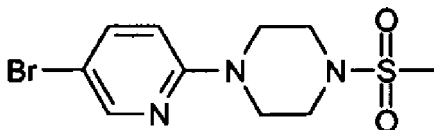
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-etoxifenil)piperazina (2,0 g, 9,7 mmol), como un polvo color beige (2,55 g, 92%).

HPLC, R_t : 1,74 min (pureza: 99,5%).

LC/EM, M^+ (ESI): 285,1.

Compuesto intermedio B19

1-(5-bromopiridin-2-il)-4-(metilsulfonyl)piperazina

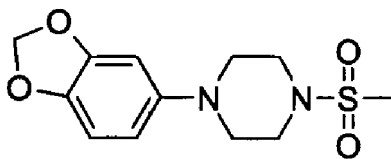


Compuesto intermedio B19

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(5-bromopiridin-2-il)piperazina (28 g, 0,116 mol), como un sólido color beige (29 g, 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,82 (3H, s), 3,33 (4H, t), 3,67 (4H, t), 6,59 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,58-7,59 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Compuesto intermedio B20

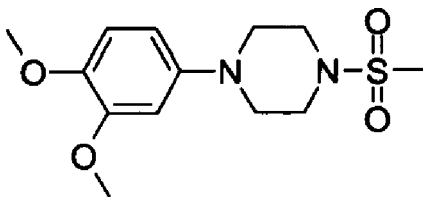
1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(metilsulfonyl)piperazina**Compuesto intermedio B20**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(1,3-benzodioxol-5-il)piperazina (638 mg; 3,09 mmol) como un polvo color beige (527 mg, 60% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,63 min (pureza: 100%).

LC/EM, M^+ (ESI): 285,1.

Compuesto intermedio B21

1-(3,4-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina**Compuesto intermedio B21**

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de clorhidrato de 1-(3,4-dimetoxifenil)piperazina (2,0 g; 7,73 mmol), como un polvo blanco (1,89 g, 81% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,58 min (pureza: 99,6%).

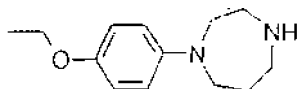
LC/EM, M^+ (ESI): 301,1.

Compuesto intermedio B22

1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan

Paso a)

Formación de diclorhidrato de 1-(4-etoxifenil)-1,4-diazepan

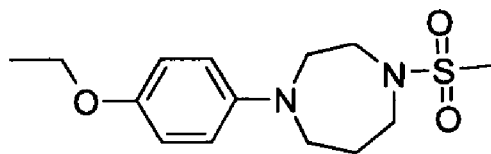


Una solución de homopiperazina (2,74 g), 4-bromofenol (5,0 g) y ter-butoxido de sodio (3,6 g) se preparó en tolueno anhidro (50 ml). Argón se hizo burbujear en la solución durante 5 min, después se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (280 mg) y (+/-)-BINAP (620 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido pardo oscuro, que se recogió en DCM y se adsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílice (DCM/MeOH) dio el compuesto original como un aceite amarillo. La precipitación en Et_2O de la sal de diclorhidrato mediante la adición de una solución 1 M de HCl en Et_2O en exceso dio 1,06 g (15%) del compuesto del título como un polvo color beige.

LC/EM, M^+ (ESI): 221,2.

Paso b)

Formación de 1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan



Compuesto intermedio B22

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de diclorhidrato de 1-(4-etoxifenil)-1,4-diazepan (250 mg; 0,85 mmol), como un sólido naranja (141 mg, 55% de rendimiento).

HPLC, R_t : 1,59 min (pureza: 94,7%).

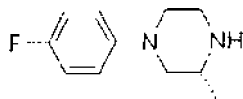
LC/EM, M^+ (ESI): 299,2.

Compuesto intermedio B23

(2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina

Paso a)

Formación de (3R)-1-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazina

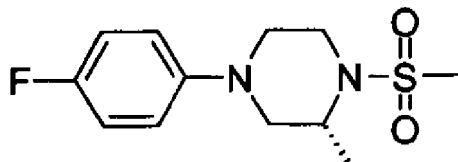


A una mezcla de 1-bromo-4-fluorobenceno (5,0 g, 0,0285 mol), (R)-2-metilpiperazina (3,15 g, 0,0313 mol) y terbutóxido de sodio (4 g, 0,042 mol) en tolueno seco (100 mL) bajo nitrógeno se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,25 g, 0,0011 mol) seguido por BINAP (0,75 g, 0,0012 mol). La mezcla de reacción se sometió después a reflujo durante 18 h y se enfrió hasta t.a. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del crudo por cromatografía sobre sílice (cloroformo:MeOH, 8:2) dio el compuesto del título como un líquido (2,5 g, 46% de rendimiento).

CCD: R_f : 0,25 (cloroformo/MeOH: 9/1).

Paso b)

Formación de (2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(metilsulfonyl)piperazina



Compuesto intermedio 23

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto intermedio B1, pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-(3R)-metilpiperazina (500 mg; 2,57 mmol), como un sólido amarillo (458 mg, 65% de rendimiento).

HPLC, R_t : 2.85 min (pureza: 96,9%).

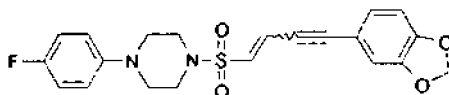
LC/EM, M^+ (ESI): 273,1.

Ejemplo 1

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil-2-propinil(hidroxi)formamida (1)

Paso a)

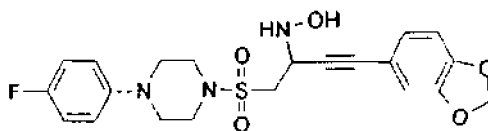
Formación de una mezcla de 1-[(1E)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil-4-(4-fluorofenil)piperazina y 1-[(1Z)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil-4-(4-fluorofenil)piperazina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 175 mg; 0,68 mmol) en THF (5 mL), se añadió lentamente a -78°C bajo atmósfera inerte bis(trimetilsilil)amida de litio (1,49 mL; solución 1,00 M en tolueno; 1,49 mmol). La mezcla se agitó después a -78°C durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió clorofosfato de dietilo (98 µl; 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora adicional. Se canuló una solución de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-propinal (compuesto intermedio A1, 124 mg; 0,71 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió solución de cloruro de amonio acuosa saturada y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc:c-Hex, 10:90 a 30:70) dio los compuestos del título (171 mg del isómero E y 23 mg del isómero Z, 69% de rendimiento total). Isómero E: HPLC, R_t: 4,56 min (pureza: 93,0%). LC/EM, M⁺(ESI): 415,2. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,79-7,00 (m, 6H), 6,78 (dd, J = 11,5, 3,6 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,19 (m, 4H); isómero Z: HPLC, R_t: 4,33 min (pureza: 96,6%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,08 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,83-6,93 (m, 5H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42 (AB, A = 41 Hz, J = 11 Hz, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

Paso b)

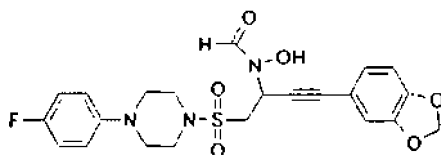
Formación de N-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil-2-propinil]hidroxilamina



1-[(1E)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil-4-(4-fluorofenil)piperazina (171 mg; 0,41 mmol) se disolvió en THF (6 mL) y se añadió una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (0,70 mL; 11,87 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 h. THF se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 148 mg de una espuma blanca. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (EtOAc:c-Hex, 50:50) dio el compuesto del título como una espuma blanca (150 mg, 81% de rendimiento). HPLC, R_t: 3,39 min (pureza: 83,7%). LC/EM, M⁺(ESI): 448,1. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,85-6,94 (m, 6H), 6,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,49 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 14,1, 7,9 Hz, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,30 (dd, J = 14,1, 4,5 Hz, 1H), 3,16 (m, 4H).

Paso c)

Formación de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonyl)metil)-2-propinil(hidroxi)formamida



(1)

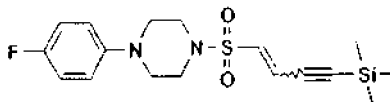
Anhídrido acético (1,00 mL; 10,59 mmol) se añadió gota a gota a ácido fórmico (5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. 1 mL de esta solución se añadió después a una solución de N-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonyl)metil)-2-propinil]hidroxilamina (150,0 mg; 0,34 mmol) en THF (3 mL) y ácido fórmico (0,7 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó después a sequedad, el residuo se disolvió en MeOH y se calentó a 60°C durante 3 h. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtró. Éste se volvió a disolver en EtOAc y se precipitó nuevamente en pentano, se filtró y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1) (80 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC, R_t : 3,58 min (pureza: 96,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 476,3, M^- (ESI): 474,3. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,55 (s, 0,5 H), 9,12 (s, 0,5 H), 8,1 (m, 1H), 6,90-7,09 (m, 7H), 6,05 (s, 2H), 4,81 (s, 0,5H), 4,61 (s, 0,5H), 3,62 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

Ejemplo 2

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonyl)metil)-3-(trimetilsilil)-2-propinil(hidroxi)formamida (2)

Paso a)

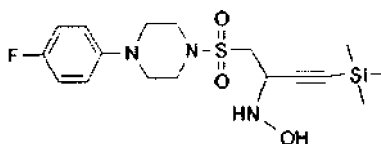
Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonyl]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonyl]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (compuesto intermedio B1, 258 mg, 201,0 mmol, 1,0 eq.) y 3-trimetilsililpropinal (13 mg, 1,05 mmol, 1,05 eq.) como un polvo blanco (240 mg, 65% de rendimiento). HPLC R_t : 5,03 min (pureza: 99,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 367,1. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,07-6,86 (m, 4H), 6,60 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 0,26 (s, 9H).

Paso b)

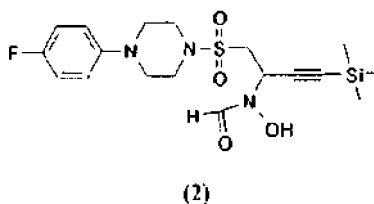
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butenil]sulfonyl]piperazina



El compuesto del título (2) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonyl]piperazina (240 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq.), como un polvo blanco (161 mg, 62% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,89 min (pureza: 96,0%). LC/EM, M^+ (ESI): 400,1. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,13-6,84 (m, 4H), 5,35 (s ancho, 2H), 4,35 (dd, $J = 4,35$ Hz, $J = 8,23$ Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 0,22 (s, 9H).

Paso c)

Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(trimetilsilil)-2-propinil(hidroxi)formamida



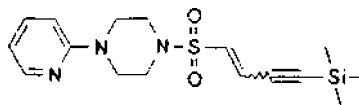
El compuesto del título (2) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butenil]sulfonil]piperazina (40 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) como un aceite incoloro. HPLC, R_t : 3,80 min (pureza: 61,3%). LC/EM, M^+ (ESI): 428,0.

Ejemplo 3

Hidroxi[1-([4-2-piridinil]-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(trimetilsilil)-2-propinil]formamida (3)

Paso a)

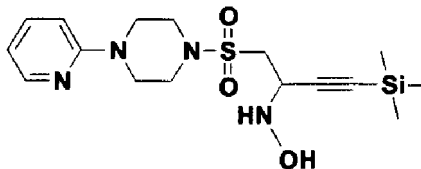
Formación de una mezcla de 1-(2-piridinil)-4-[[1(E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina y 1-(2-piridinil)-4-[[1(Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(metilsulfonil)-4-(2-piridinil)piperazina (compuesto intermedio B2, 1291 mg, 5,0 mmol, 1,0 eq.) y 3-trimetilsililpropinal (1325 mg, 10,5 mmol, 1,05 eq.) como un polvo parduzco (1901 mg, 54% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,11 min (pureza: 97,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 350,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,23 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,76-6,62 (m, 2H), 6,61-6,55 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,35-3,36 (m, 4H), 0,25 (s, 9H).

Paso b)

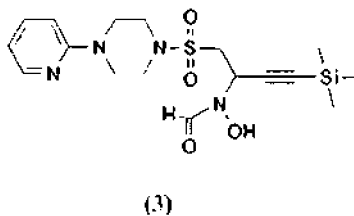
Formación de 1-[[2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butenil]sulfonil]-4-(2-piridinil)piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(2-piridinil)-4-[[1(E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina (349 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) como un aceite incoloro (306 mg, 80% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,08 min (pureza: 94,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 383,3. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,22 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,76 (s ancho, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,62 (s ancho, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,73-3,52 (m, 5H), 3,49-3,34 (m, 4H), 3,29-3,15 (m, 1H), 0,16 (s, 9H).

Paso c)

Formación de hidroxil-1-([4-(2-piridinil)-1-piperazinil]sulfonil)metil-3-(trimetilsilil)-2-propinil]formamida



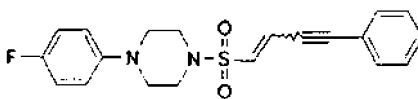
El compuesto del título (3) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-([2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butilil]sulfonil)-4-(2-piridinil)piperazina (650 mg, 1,61 mmol, 1,0 eq.) como un polvo blanco (192 mg, 57% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,33 min (pureza: 98,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 411,2.

Ejemplo 4

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazininsulfonil]metil-3-fenil-2-propinil(hidroxi)formamida (4)

Paso a)

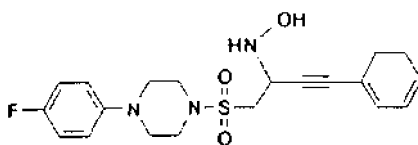
Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 1291 mg, 5,0 mmol, 1,0 eq.) y fenilpropionaldehído (683 mg, 5,25 mmol, 1,05 eq), como un polvo blanco (820 mg, 44% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,71 min (pureza: 98,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 371,1. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,35-7,08 (m, 5H), 6,83-6,53 (m, 5H), 6,38 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,97 (m, 4H).

Paso b)

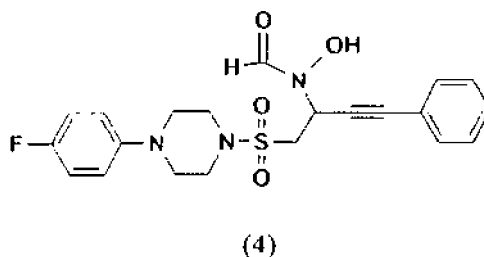
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[2-(hidroxiamino)-4-fenil-3-butilil]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina (800 mg, 2,16 mmol, 1,0 eq.) como un polvo blanco (665 mg, 76% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,51 min (pureza: 98,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 404,1. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,62-7,51 (m, 2H), 7,50-7,31 (m, 3H), 7,16-6,90 (m, 4H), 5,81 (s ancho, 1H), 5,06 (s ancho, 1H), 4,65 (dd, J = 4,5 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 17,7 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,45 (dd, J = 4,5 Hz, J = 14,2 Hz, 1H), 3,30 (m, 4H).

Paso c)

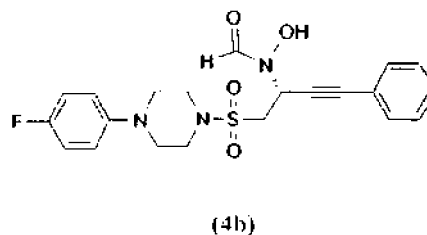
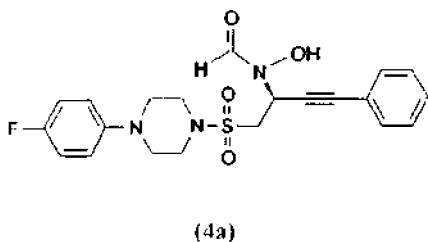
Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-fenil-2-propinil(hidroxi)formamida



El compuesto del título (4) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-(4-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-fenil-3-butilil]sulfonil}piperazina (650 mg, 1,61 mmol, 1,0 eq.), como un polvo blanco (512 mg, 74% de rendimiento). HPLC, R_f : 3,71 min (pureza: 98,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 432,2, M^- (ESI): 430,0. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,27 (s ancho, 0,35H), 7,97 (s ancho, 0,65H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 3H), 6,87-6,61 (m, 4H), 5,60 (s ancho, 0,45H), 5,08 (s ancho, 0,55H), 3,75-3,41 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 2,96 (m, 4H).

Ejemplos 4a, 4b

[(1S)-1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (4a) y [(1R)-1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (4b)



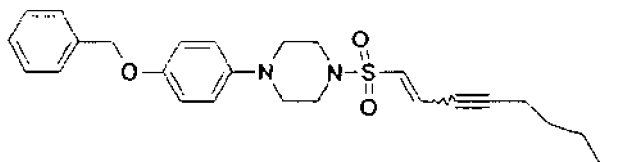
Los dos enantiómeros de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-fenil-2-propinil(hidroxi)formamida (preparada como en el Ejemplo 4) se separaron por HPLC quiral usando una columna CHIRALPACK AD semi-preparativa ($\text{MeOH}:\text{i-PrOH}:\text{FA}$, 50:50:0,1, flujo = 10 mL/min). Primer compuesto (presumiblemente enantiómero R): HPLC, R_t : 3,67 min (pureza: 98,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 432,2, M^- (ESI): 430,0; HPLC quiral (CHIRALPACK AD-H), R_t = 9,17 min ($\text{hexano}:\text{EtOH}:\text{DEA}$, 50:50:0,1, flujo = 1 mL/min). Segundo compuesto (presumiblemente enantiómero S): HPLC, R_t : 3,61 min (pureza: 95,5%). LC/EM, M^+ (ESI): 432,2, M^- (ESI): 430,2; HPLC quiral (CHIRALPACK AD-H), R_t = 12,8 min ($\text{hexano}:\text{EtOH}:\text{DEA}$, 50:50:0,1, flujo = 1 mL/min).

Ejemplo 5

1-([4-(4-(benciloxi)fenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida (5)

Paso a)

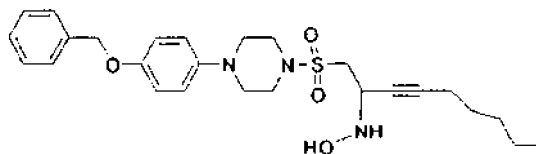
Formación de una mezcla de éter bencil-4-(4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil)fenílico y éter bencil-4-(4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil)fenílico



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-[4-(benciloxi)fenil]-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B3, 346 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y 2-octinal (130 mg, 1,05 mmol, 1,05 eq.), como un sólido blanco (238 mg, 55% de rendimiento). HPLC, R_t : 5,27 min (pureza: 84,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 453,4. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,48-7,28 (m, 5H), 6,95-6,83 (m, 4H), 6,61 (m, 0,35H), 6,56 (m, 0,65H), 6,45 (s, 0,65H), 6,41 (s, 0,35H), 5,01 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45-1,15 (m, 6H), 0,90 (m, 3H).

Paso b)

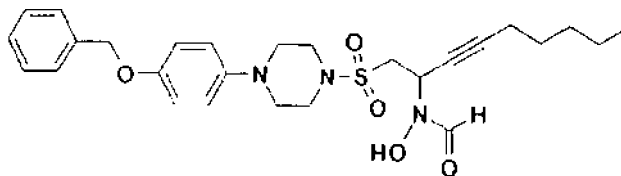
Formación de 1-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[2-(hidroxiamino)-3-noninil]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de éter bencil 4-[4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil]fenílico (238 mg, 0,53 mmol, 1 eq.) como un sólido blanco (211 mg, 83% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,89 min (pureza: 60,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 486,3. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,44-7,27 (m, 5H), 6,95-6,83 (m, 4H), 5,36 (s ancho, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,60-3,43 (m, 5H), 3,16 (m, 5H), 2,20 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,45-1,24 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).

Paso c)

Formación de 1-[(4-[4-(benciloxi)fenil]-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-octinil(hidroxi)formamida



(5)

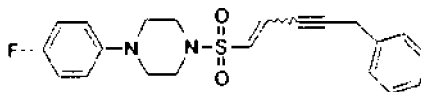
El compuesto del título (5) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-[4-(benciloxi)fenil]-4-[[2-(hidroxiamino)-3-noninil]sulfonil]piperazina (160 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq.) como un sólido rosa (70 mg, 41% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,15 min (pureza: 93,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 514,4, M^- (ESI): 512,2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,41 (s ancho, 0,37H), 8,11 (s ancho, 0,63H), 7,45-7,27 (m, 5H), 6,96-6,83 (m, 4H), 5,55 (s ancho, 0,5H), 5,00 (s ancho, 2,5H), 3,80-3,56 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,40-1,24 (m, 4H), 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 6

1-[(4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-4-fenil-2-butilil(hidroxi)formamida (6)

Paso a)

Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-5-fenil-1-penten-3-inil]sulfonil]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-5-fenil-1-penten-3-inil]sulfonil]piperazina

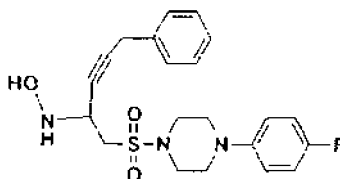


A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 107,5 mg; 0,42 mmol) en THF (10 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,92 mL; solución 1 M en tolueno; 0,92 mmol) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Después se añadió clorofosfonato de dietilo (60 μL ; 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min adicionales. Una solución de 4-fenil-2-butinal (compuesto intermedio A2, 60 mg; 0,42 mmol) en THF (3 mL) se canuló después y la mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 h. Después, la mezcla se extinguió con solución de NH_4Cl saturada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del crudo (190 mg) por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc/c-Hex 10-90 después 20:80) dio los compuestos del título (133 mg del isómero E y 28 mg del isómero Z, 98% de rendimiento total). Isómero E: HPLC, R_t : 4,68 min (pureza: 94,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 385,2, M^- (ESI): 383,2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,30 (m, 5H), 6,81-6,89 (m, 4H), 6,63 (dt, $J = 15,3$, 2,2 Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,15 (m, 4H); isómero Z: HPLC, R_t : 4,41 min (pureza: 76%). LC/EM, M^+ (ESI): 385,2, M^- (ESI): 383,2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (m, 5H), 6,99 (m, 4H), 6,36 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,13 (m, 4H).

ES 2 379 367 T3

Paso b)

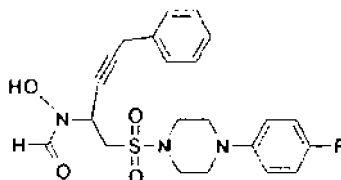
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-5-fenil-3-pentinil]sulfonil]piperazina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-5-fenil-3-pentinil]sulfonil]piperazina (155 mg; 0,40 mmol) en THF (8 mL) se añadió hidroxilamina (0,71 mL; 12,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Después, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del crudo (135 mg) por cromatografía instantánea sobre sílice dio el compuesto del título (50 mg, 30% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,84 min (pureza: 94,5%). LC/EM, M^+ (ESI): 418,3, M^- (ESI): 416,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,22-7,31 (m, 5H), 7,01 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,53-3,60 (m, 5H), 3,20-3,27 (m, 5H). ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,30 (m, 5H), 6,95 (m, 4H), 6,32 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,07 (dt, $J = 16,1, 7,4$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,91 (m, 4H).

Paso d)

Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-4-fenil-2-butilil(hidroxi)formamida



(6)

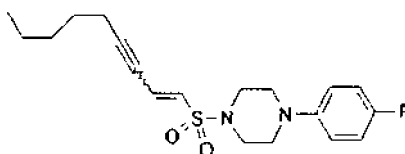
El compuesto del título (6) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso d), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-5-fenil-3-pentinil]sulfonil]piperazina (50 mg, 0,12 mmol), como un aceite amarillo (40 mg, 75% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,72 min (pureza: 85,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 446,3, M^- (ESI): 444,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,44 (s ancho, 0,4H), 8,10 (s ancho, 0,6H), 7,36-7,20 (m, 5H), 7,05-6,85 (m, 4H), 5,62 (s ancho, 0,5H), 5,10 (s ancho, 0,5H), 3,62 (s, 2H), 3,55-3,25 (m, 5H), 3,15 (s ancho, 5H).

Ejemplo 7

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida (7)

Paso a)

Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina

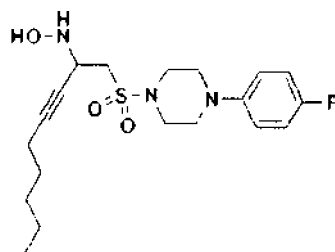


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 258 mg, 1,0 mmol) y 2-octinal (130 mg, 1,05 mmol), como un sólido naranja. (261 mg, 72% de rendimiento). HPLC, R_t : 5,17 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 365,3, M^- (ESI): 363,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,04-6,86 (m, 4H), 6,63 (m, 0,35H), 6,56 (m, 0,65H), 6,45 (s, 0,65H), 6,40 (s, 0,35H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,45-1,15 (m, 4H), 0,90 (m, 3H).

ES 2 379 367 T3

Paso b)

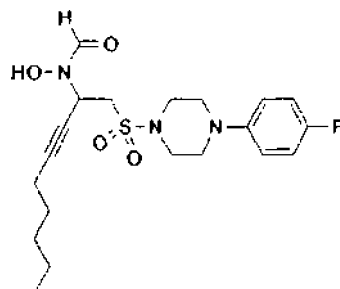
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-3-noninil]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de bencil-1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina (264 mg, 0,72 mmol, 1,0 eq.), como un sólido blanco (169 mg, 69% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,54 min (pureza: 73,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 398,2, M^- (ESI): 396,2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,97 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 4H), 0,88 (m, 3H).

Paso c)

Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida



(7)

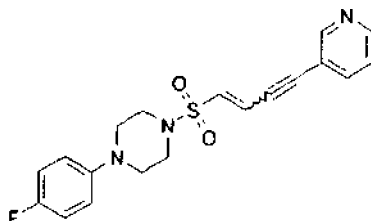
El compuesto del título (7) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida (162 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq.), como un sólido naranja. (110 mg, 63% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,87 min (pureza: 99,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 426,3, M^- (ESI): 424,2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,41 (s ancho, 0,4H), 8,08 (s ancho, 0,6H), 6,97 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,55 (s ancho, 0,36H), 5,01 (s ancho, 0,64H), 3,82-3,55 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 4H), 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 8

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(3-piridinil)-2-propinil(hidroxi)formamida (8)

Paso a)

Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[[1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[[1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina



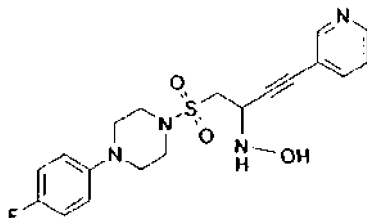
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 75 mg, 0,29 mmol) y 3-(3-piridinil)-2-propinal (compuesto intermedio A3, 40 mg, 0,30 mmol), como un polvo amarillo pálido (40 mg, 37% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,1 min (pureza: 94,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 372,2, M^- (ESI): 370,0. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (m, 1H),

ES 2 379 367 T3

8,61 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,18 (m, 4H).

Paso b)

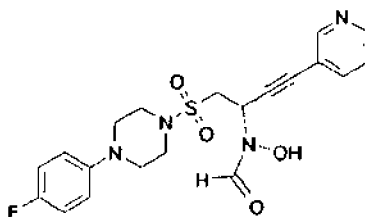
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-([2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil)piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-([(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil)piperazina (36 mg, 0,1 mmol), como un polvo amarillo pálido (15 mg, 38% de rendimiento). HPLC, R_t: 1,9 min (pureza: 94,7%). LC/EM, M⁺(ESI): 405,2.

Paso c)

Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(3-piridinil)-2-propinil(hidroxi)formamida



(8)

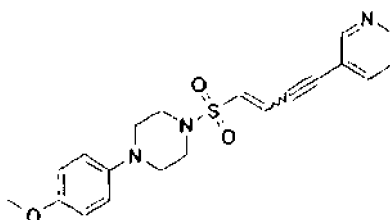
El compuesto del título (8) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-([2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil)piperazina (15 mg, 0,04 mmol) como un polvo amarillo pálido (6,4 mg, 40% de rendimiento). HPLC, R_t: 2,1 min (pureza: 99,0%). LC/EM, M⁺(ESI): 433,3, M⁻(ESI): 431,1. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,66-8,44 (m, 2,6H), 8,15 (s ancho, 0,4H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,05-6,86 (m, 4H), 5,91 (s ancho, 0,6H), 5,31 (s ancho, 0,4H), 3,95-3,65 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 6H), 3,20 (m, 4H).

Ejemplo 9

Hidroxi[1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(3-piridinil)-2-propinil]formamida (9)

Paso a)

Formación de una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-4-([(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil)piperazina y 1-(4-metoxifenil)-4-([(1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil)piperazina



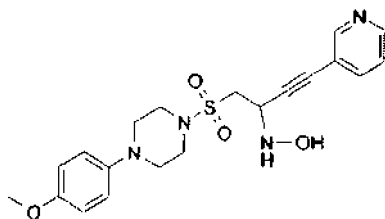
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B4, 338 mg, 1,25 mmol) y 3-(3-piridinil)-2-propinal (compuesto intermedio A3, 246 mg, 1,88 mmol), como un polvo amarillo (31 mg, 6,5% de rendimiento).

ES 2 379 367 T3

HPLC, R_t : 2,4 min (pureza: 88,1%). LC/EM, M^+ (ESI): 384,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,72 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04-6,85 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,17 (m, 4H).

Paso b)

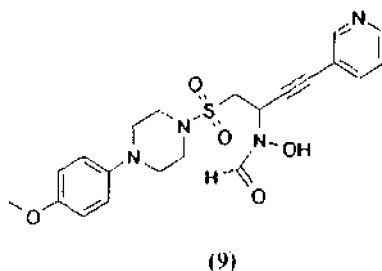
Formación de 1-([2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil)-4'(4-metoxifenil)piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-([1(E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil]sulfonil)piperazina (27 mg, 0,07 mmol), como un polvo blanco (15 mg, 51% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,5 min (pureza: 97,1%). LC/EM, M^+ (ESI): 417,3. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,71 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,75 (s ancho, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,9, 4,7$ Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,58 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (dd, $J = 14,2, 8,2$ Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,34 (dd, $J = 14,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,17 (m, 4H).

Paso c)

Formación de hidroxil[1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-3-(3-piridinil)-2-propinil]formamida



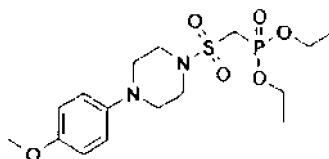
El compuesto del título (9) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-([2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil)-4-(4-metoxifenil)piperazina (15 mg, 0,04 mmol), como un polvo amarillo pálido (11 mg, 70% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,6 min (pureza: 99,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 445,3, M^- (ESI): 443,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,64 (s ancho, 1H), 8,60-8,44 (m, 1,6H), 8,15 (s ancho, 0,4H), 7,76 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 5,93 (s ancho, 0,6H), 5,13 (s ancho, 0,4H), 4,00-3,65 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,49 (m, 6H), 3,16 (m, 4H).

Ejemplo 10

Hidroxil[3-(3-metoxifenil)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-propinil]formamida (10)

Paso a)

Formación de fosfonato de dietil[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil]metilo



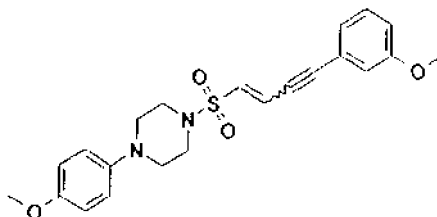
A una solución de 1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B4, 338 mg; 1,25 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tolueno (2,75 mL, 2,75 mmol) a -20°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 30 min. Después se añadió clorofosfato de dietilo (180 μL ; 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a -20°C durante 4 horas adicionales. Se añadió una

ES 2 379 367 T3

solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y los disolventes se separaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílice (cHex:EtOAc, gradiente 80:20 a 0:100) dio 255 mg (50%) del compuesto del título como un polvo amarillo. HPLC, R_t : 2,22 min (pureza: 99,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 407,3, M^- (ESI): 405,2. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,87 (m, 4H), 4,26 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Paso b)

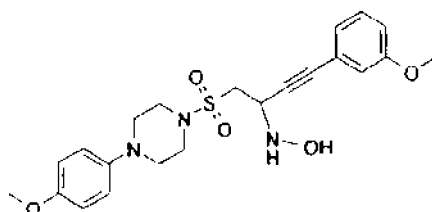
Formación de una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-4-[(1E)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina y 1-(4-metoxifenil)-4-[(1Z)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina



A una solución de fosfonato de {[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}metilo (250 mg, 0,62 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tolueno (0,74 mL, 0,74 mmol) a -10°C bajo una atmósfera inerte. Después de 15 min, se añadió una solución de 3-(3-metoxifenil)-2-propinal (117 mg, 0,74 mmol, compuesto intermedio A5) en THF anhidro (0,7 mL). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y los disolventes se separaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílice (cHex:EtOAc, gradiente 80:20 a 50:50) dio 172 mg (67%) del compuesto del título como un polvo blanco. HPLC, R_t : 4,1 min (pureza: 99,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 413,3. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,29 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02-6,85 (m, 6H), 6,83 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (m, 4H), 3,18 (m, 4H).

Paso c)

Formación de 1-[[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)-3-butenil]sulfonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina

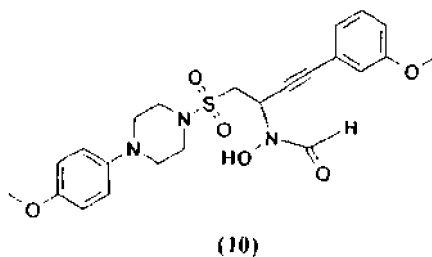


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-[(1E)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina (91 mg, 0,22 mmol), como una espuma blanca (126 mg, 71% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,9 min (pureza: 99,1%). LC/EM, M^+ (ESI): 446,4. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,21 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,99-6,85 (m, 6H), 5,91 (s ancho, 1H), 5,08 (s ancho, 1H), 4,54 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (dd, $J = 14,3, 8,3$ Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,35 (dd, $J = 14,3, 4,2$ Hz, 1H), 3,16 (m, 4H).

ES 2 379 367 T3

Paso d)

Formación de hidroxil[3-(3-metoxifenil)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-propinil]formamida



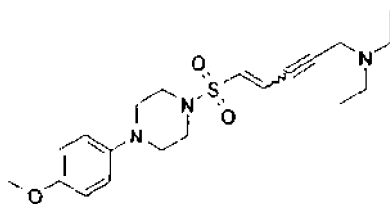
El compuesto del título (10) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)-3-butilil]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina (123 mg, 0,8 mmol, 1 eq), como una espuma rosa (131 mg, 95% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,0 min (pureza: 99,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 474,3, M^- (ESI): 472,1. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,47 (s ancho, 0,4H), 8,17 (s ancho, 0,6H), 7,22 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,03 (m, 1H), 6,98-6,81 (m, 6H), 5,81 (s ancho, 0,5H), 5,28 (s ancho, 0,5H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

Ejemplo 11

4-(dietilamino)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-butilil(hidroxi)formamida (11)

Paso a)

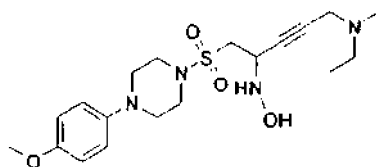
Formación de una mezcla de N,N-dietil-N-((4E)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-penten-2-inil)amina y N,N-dietil-N-((4Z)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-penten-2-inil)amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B4, 450 mg, 1,66 mmol) y 4-(dietilamino)-2-butilal (compuesto intermedio A4, 347 mg, 2,5 mmol), como un polvo amarillo (391 mg, 60% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,0 min (pureza: 93,3%). LC/EM, M^+ (ESI): 392,3. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,94-6,84 (m, 4H), 6,63 (dt, $J = 15,0$, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,58 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Paso b)

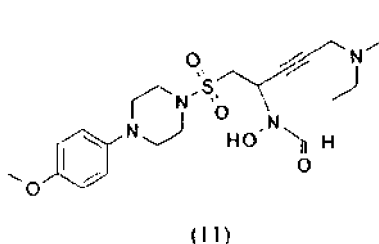
Formación de N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-2-pentin-1-amina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de N,N-dietil-N-((4E)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-4-penten-2-inil)amina (391 mg, 1 mmol, 1 eq.), como un aceite amarillo (165 mg, 39% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,50 min (pureza: 53,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 425. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,95-6,81 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 3,76 (s ancho, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 5H), 3,18-3,05 (m, 4H), 2,53 (q, 4H, $J = 7,1$ Hz), 1,05 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz).

Paso c)

Formación de 4-(dietilamino)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-butilil(hidroxi)formamida



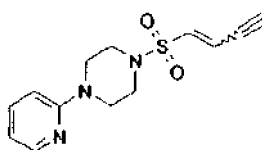
El compuesto del título (11) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)-2-pentin-1-amina (163 mg, 0,38 mmol), como una espuma amarilla pálida (70 mg, 40% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,5 min (pureza: 99,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 453,3, M^- (ESI): 451,2. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,34 (s ancho, 0,5H), 8,19 (s ancho, 0,5H), 7,01 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 5,70 (s ancho, 0,5H), 5,38 (s ancho, 0,5H), 3,80 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 12

Hidroxi(1-([4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil)prop-2-in-1-il)formamida (12)

Paso a)

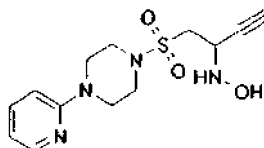
Formación de una mezcla de 1-[(1E)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina y 1-[(1Z)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina



A una solución de 1-(2-piridinil)-4-[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil]piperazina (preparada como en el Ejemplo 3, paso a; 174,8 mg; 0,50 mmol; 1,0 eq.) en THF (4 mL) a -20°C se añadió una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio (0,75 mL; 0,75 mmol; 1,50 eq). Después de 1 h, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar un aceite pardo. La purificación sobre gel de sílice (EtOAc/c-Hex 40/60) dio el producto del título como un aceite incoloro (30 mg, 21%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,01 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,50-6,21 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,20 (s, 1H), 3,05 (m, 4H).

Paso b)

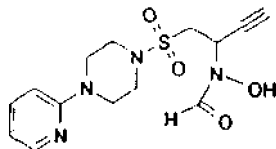
Formación de 1-([2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il]sulfonil)-4-piridin-2-ilpiperazina



A una solución de 1-[(1E)-1-buten-3-inilsulfonil]-4-(2-piridinil)piperazina (30 mg; 0,11 mmol; 1,00 eq.) en THF (3 mL) se añadió una solución acuosa de hidroxilamina (50%, 0,10 mL; 1,62 mmol; 15,0 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante 4 h. La evaporación de los disolventes (la rotavaporización dio un aceite). La purificación sobre gel de sílice (50/50 hasta 70/30 AcOEt-c-Hex) dio un aceite incoloro (15 mg, 44% de rendimiento). LC/EM, M^+ (ESI): 311,1, M^- (ESI): 309,0.

Paso c)

Formación de hidroxil(1-[(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil}prop-2-in-1-il}formamida

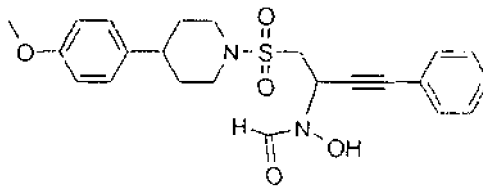


(12)

Anhídrido acético (25 mg; 0,24 mmol; 5,0 eq.) se añadió a ácido fórmico frío (0°C) (111 mg; 2,42 mmol; 50,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h, después se añadió una solución 1 M de 1-[[2-(hidroxiamino)-3-butilil]sulfonil]-4-(2-piridinil)piperazina (15 mg; 0,05 mmol; 1,0 eq.) en THF. Después de 4 h, los disolventes se evaporaron y el producto crudo se purificó sobre gel de sílice (80/20 de EtOAc/c-Hex) para dar el compuesto del título (12) como un aceite incoloro (2,3 mg, 14% de rendimiento). LC/EM, M⁺(ESI): 339,2, M⁻(ESI): 337,1.

Ejemplo 13

Hidroxil[1-([4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida (13)



(13)

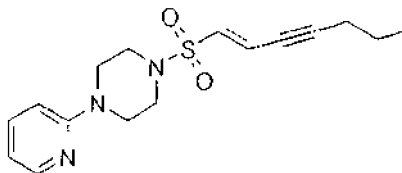
Una solución de 4-(4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B5; 100 mg, 0,37 mmol) se preparó en THF anhidro (3 mL) y se enfrió a 0°C. Una solución de LiHMDS (1 M en THF, 0,8 mL, 0,82 mmol) se añadió gota a gota. Después de 5 minutos, se añadió clorofosfato de dietilo (54 µL, 0,37 mmol). Después de 5 min, se añadió 3-fenilpropionaldehído (55 µL, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después, se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (0,33 mL) y la mezcla bifásica resultante se calentó a 60°C durante 2,5 horas. Se añadió salmuera (5 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y los disolventes se separaron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo. Una mezcla de ácido fórmico (1,05 mL) y anhídrido acético (260 mL) se agitó a 0°C durante 30 min, después se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recogió en MeOH (4 mL) y se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite amarillo, que se recogió en EtOAc (5 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x5 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se separó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (gradiente cHex:EtOAc 2:1 a 1:2) dio el compuesto del título como una espuma naranja (53 mg, 32% de rendimiento). HPLC, R_t: 4,0 min (pureza: 96,3%). LC/EM, M⁺(ESI): 443,3, M⁻(ESI): 441,1.

Ejemplo 14

Hidroxi(1-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil)hex-2-in-1-il)formamida (14)

Paso a)

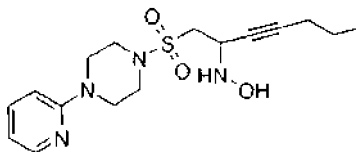
Formación de 1-[(1E)-hept-1-en-3-in-1-il]sulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(metilsulfonil)-4-(2-piridinil)piperazina (compuesto intermedio B2, 502 mg; 2,08 mmol) y butiraldehído (200 mg; 2,08 mmol) como un polvo blanco (246 mg, 37% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,48 min (pureza: 98,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 320,3, M^- (ESI): 318,3. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,16 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,56 (dt, J = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,23 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (td, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 1,5 (sx, J = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Paso b)

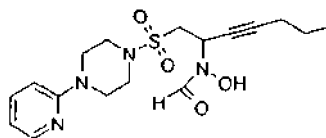
Formación de 1-[[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-[(1E)-hept-1-en-3-in-1-il]sulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina (246 mg; 0,77 mmol) como un aceite incoloro (158 mg, 58% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,21 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 353,3. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,16 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,5 (s ancho, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,51 (dd, J = 14,1, 7,7 Hz, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,15 (dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 2,12 (td, J = 7,1, 2,1 Hz, 2H), 1,47 (sx, J = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Paso c)

Formación de hidroxi(1-[(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil)hex-2-in-1-il)formamida

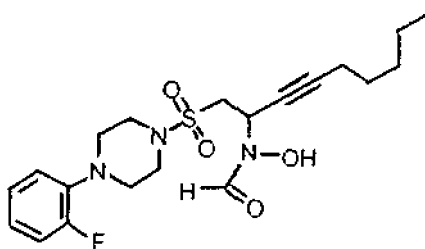


(14)

A una solución de 1-[[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina (157 mg; 0,45 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de formato de acetilo (200 mg, preparado como se describe por *Kolle et al.*, 1983, *Helvetica Chimica Acta*, 66(8), 2760-8) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró bajo presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc:c-Hex, gradiente de 50:50 a 100:0) dio el compuesto del título como una espuma blanca (90 mg, 53% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,04 min (pureza: 97,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 381,3, M^- (ESI): 379,2. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,39 (s ancho, 0,4H), 8,18 (m, 1H), 8,08 (s ancho, 0,6H), 7,48 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 5,53 (s ancho, 0,4H), 5,01 (s ancho, 0,6H), 3,63 (m, 5H), 3,36 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,49 (sx, J = 7,2 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 15

[1-[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (15)

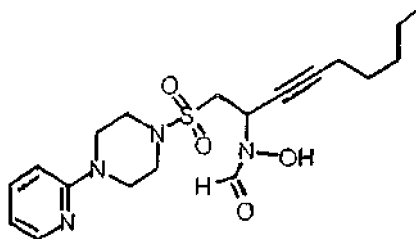


(15)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(2-fluorofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (300 mg; 1,16 mmol) y 1-octinal (0,17 ml, 1,22 mmol), como un aceite naranja (102 mg, 20% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,12 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 426,3, M^- (ESI): 424,2.

Ejemplo 16

Hidroxil-1-[[4-(2-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]formamida (16)

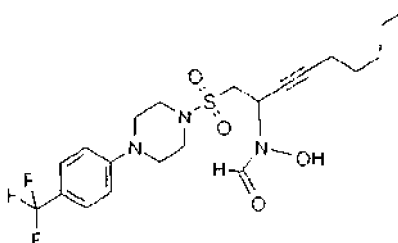


(16)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonyl)-4-(2-piridinil)piperazina (compuesto intermedio B2; 300 mg; 1,24 mmol) y 2-octinal (0,19 mL; 1,31 mmol), como un aceite naranja (104 mg, 20% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,35 min (pureza: 95,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 409,3, M^- (ESI): 407,1.

Ejemplo 17

Hidroxil-N-{1-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]formamida (17)

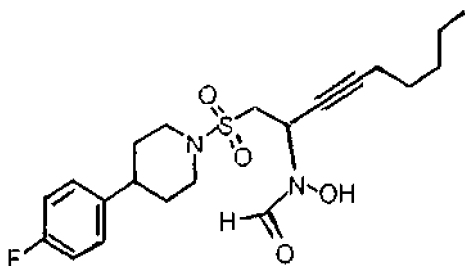


(17)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina (compuesto intermedio B6; 300 mg; 0,97 mmol) y 2-octinal (0,15 mL; 1,02 mmol) como un sólido naranja (124 mg, 26% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,50 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 476,2.

Ejemplo 18

[1-([4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]sulfonyl)metil]oct-2-in-1-il]-N-hidroxi-formamida (18)

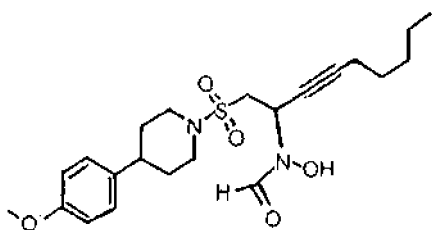


(18)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-fluorofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina (compuesto intermedio B7; 300 mg; 1,17 mmol) y 2-octinal (0,17 mL; 1,22 mmol), como sólido blanco (35 mg, 7% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,31 min (pureza: 98,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 425,3, M^- (ESI): 423,1.

Ejemplo 19

Hidroxi[1-([4-(4-metiloxifenil)piperidin-1-il]sulfonyl)metil]oct-2-in-1-il]formamida (19)



(19)

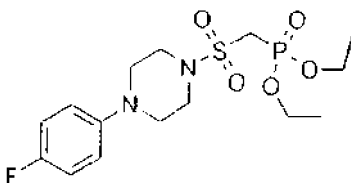
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)piperidina (compuesto intermedio B5; 300 mg; 1,11 mmol) y 2-octinal (0,17 mL; 1,17 mmol), como un sólido naranja (54 mg, 11% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,24 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 437,3; M^- (ESI): 435,2.

Ejemplo 20

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metil]-3-(3-metiloxifenil)prop-2-in-1-il]hidroxi-formamida (20)

Paso a)

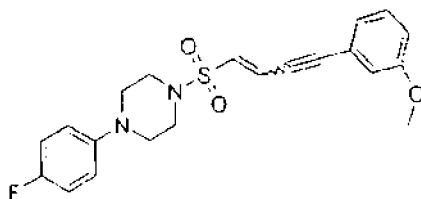
Formación de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metilo)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (10,3 g; 40,0 mmol) como un polvo blanco (11,0 g, 70% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,88 min (pureza: 98,9%).

Paso b)

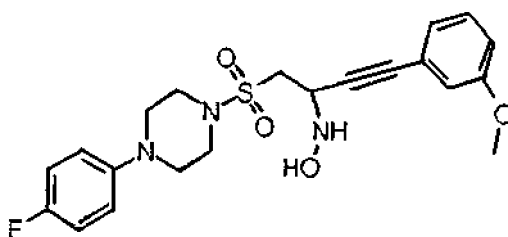
Formación de una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-4-[[1(1E)-4-(3-metiloxifenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil]piperazina y 1-(4-fluorofenil)-4-[[1(1Z)-4-(3-metiloxifenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil]piperazina



Una suspensión de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metilo) (404 mg; 1,02 mmol), alcohol 3-metoxifenilpropargílico (compuesto intermedio A5; 249 mg; 1,54 mmol), MnO_2 (890 mg; 10,2 mmol), hidróxido de litio (74 mg; 3,1 mmol) y tamices moleculares (4A, 150 mg) en THF (5 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 2500 s. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc:c-Hex, 5:95) para dar el compuesto del título como un sólido pardo-anaranjado (335 mg, 82% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,60 min (pureza: 93,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 401,2. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7,23 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83-6,95 (m, 6H), 6,80 (d, $J = 15,3$ Hz, 0,95H), 6,60 (d, $J = 15,3$ Hz, 0,95H), 6,46 (AB, $J = 11,1$, 33,5 Hz, 0,1H), 3,80 (s, 2,85H), 3,78 (s, 0,15H), 3,35 (m, 4H), 3,17 (m, 4H).

Paso c)

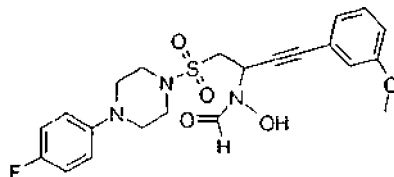
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)but-3-in-1-il]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-[[4-(3-metoxifenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil]piperazina (335 mg; 0,84 mmol), como un aceite amarillo (349 mg, 96% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,47 min (pureza: 75%). LC/EM, M^+ (ESI): 434,2.

Paso d)

Formación de [1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-3-(3-metiloxifenil)prop-2-in-1-il]hidroxiformida

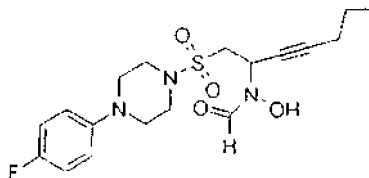


(20)

Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)but-3-in-1-il]sulfonil]piperazina (349 mg; 0,81 mmol) y formato de acetilo (preparado como se describe por Koller *et al*, 1983, anterior 8; 0,58 mL de una solución 1,39 M en THF; 0,81 mmol) se agitó a t.a. durante 1 h. THF se separó bajo presión reducida y se reemplazó por MeOH. La solución se calentó a 60°C durante 1 h y se concentró bajo presión reducida. La purificación del crudo por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc:c-Hex 60:40 a 100:0) dio el compuesto del título como un aceite naranja (90 mg, 24% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,69 min (pureza: 99,3%). LC/EM, M^+ (ESI): 462,3. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,45 (s ancho, 0,4H), 8,13 (s ancho, 0,6H), 7,19 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 7H), 5,80 (s ancho, 0,4H), 5,25 (s ancho, 0,6H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s ancho, 1H), 3,44 (m, 6H), 3,14 (m, 4H).

Ejemplo 21

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)hex-2-in-1-il]hidroxiformamida (21)

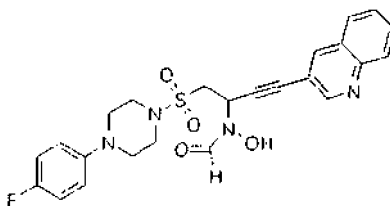


(21)

Una suspensión de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metilo (preparado en el Ejemplo 20, paso a); 428 mg; 1,09 mmol), 2-hexin-1-ol (179 μ l; 1,63 mmol), MnO_2 (943 mg; 10,9 mmol), hidróxido de litio (78 mg; 3,3 mmol) y tamices moleculares (4A, 150 mg) en THF (5 mL) se calentó en el microondas a 150°C durante 2500 s. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y volvió a disolver en THF (4 mL). Se añadió hidroxilamina (1,8 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. THF se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 396 mg de un aceite incoloro. La formulación se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, paso b). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (125 mg, 29% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,25 min (pureza: 98,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 398,2. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,40 (s ancho, 0,4H), 8,07 (s ancho, 0,6H), 6,87-6,99 (m, 4H), 5,52 (s ancho, 0,4H), 5,02 (s ancho, 0,6H), 3,13-3,80 (m, 11H), 2,17 (m, 2H), 1,52 (sx, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 22

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)-3-quinolin-3-ilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (22)

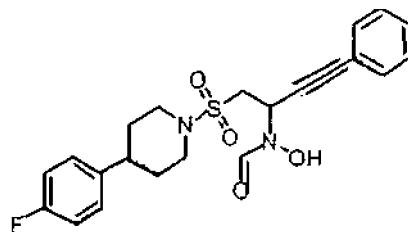


(22)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metilo (399 mg; 1,01 mmol) y 3-quinolin-3-ilprop-2-in-1-ol (278 mg; 1,52 mmol) como un polvo amarillo (110 mg, 32% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,08 min (pureza: 98,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 483,3. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 0,6H), 8,12 (s, 0,4H), 7,77 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 5,95 (s ancho, 0,6H), 5,35 (s ancho, 0,4H), 3,75 (m, 1H), 3,52 (m, 6H), 3,19 (m, 4H).

Ejemplo 23

[1-([4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (23)

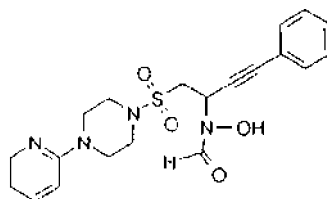


(23)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-fluorofenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B7; 386 mg; 1,5 mmol) y fenilpropionaldehído (235 mg, 1,8 mmol), como un polvo amarillo (228 mg, 35% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,06 min (pureza: 99,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 431,3, M^- (ESI): 429,1.

Ejemplo 24

Hidroxi(3-fenil-1-[[4-(2-piridin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil]prop-2-in-1-il]formamida (24)

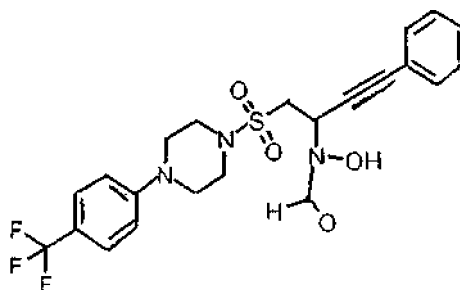


(24)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(2-piridinil)-1-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B2; 362 mg; 1,5 mmol) y fenilpropionaldehído (235 mg, 1,8 mmol), como un polvo amarillo (66 mg, 11% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,93 min (pureza: 97,5%). LC/EM, M^+ (ESI): 415,2, M^- (ESI): 413,1.

Ejemplo 25

Hidroxi(3-fenil-1-[[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil]metil]prop-2-in-1-il]formamida (25)



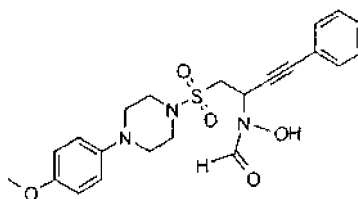
(25)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(2-piridinil)-1-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B6; 462 mg; 1,5 mmol) y fenilpropionaldehído (235 mg, 1,8 mmol), como un polvo color beige (209 mg, 29% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,27 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 482,2.

ES 2 379 367 T3

Ejemplo 26

Hidroxi[1-([4-(4-metiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida (26)

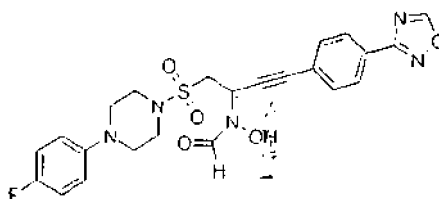


(26)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (compuesto intermedio B4; 405 mg; 1,5 mmol) y fenilpropionaldehído (235 mg, 1,8 mmol), como un polvo amarillo (75 mg, 11% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,88 min (pureza: 99,26%). LC/EM, M^+ (ESI): 444,3, M^- (ESI): 442,1.

Ejemplo 27

1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metil]-3-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]prop-2-in-1-il]hidroxiformamida (27)

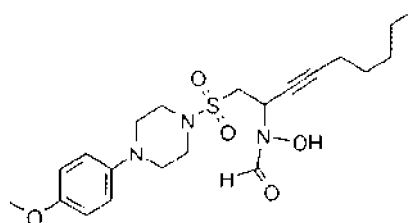


(27)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metilo) (preparado en el Ejemplo 20, paso a); 468 mg; 1,19 mmol) y 3-hidroxiprop-1-ynil)benzonitrilo (279 mg; 1,78 mmol) como una espuma amarilla (84 mg, 14% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,57 min (pureza: 94,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 500,2, M^- (ESI): 498,1. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,76 (s, 1H), 8,47 (s ancho, 0,4H), 8,16 (s ancho, 0,6H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,85-6,99 (m, 4H), 5,85 (s ancho, 0,4H), 5,28 (s ancho, 0,6H), 3,4-3,9 (m, 7H), 3,20 (m, 4H).

Ejemplo 28

Hidroxi[1-([4-(4-metiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metil]oct-2-in-1-il]formamida (28)



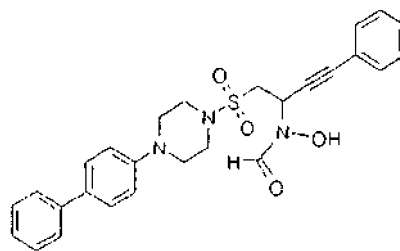
(28)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-metoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (compuesto intermedio B4; 300 mg; 1,11 mmol) y 2-octinal (0,17 mL; 1,17 mmol), como un sólido blanco (77 mg, 16% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,25 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 438,3, M^- (ESI): 436,1.

ES 2 379 367 T3

Ejemplo 29

(1-[[[4-bifenil-4-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (29)

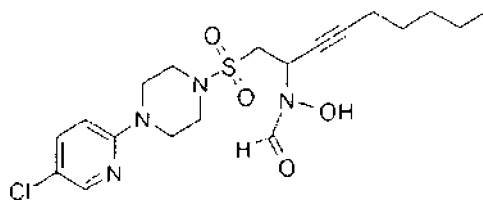


(29)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-[1,1'-bifenil]-4-il-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B8; 475 mg; 1,5 mmol) y fenilpropionaldehído (235 mg, 1,8 mmol), como un polvo color beige (39 mg, 11% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,32 min (pureza: 87,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 490,2, M^- (ESI): 488,0.

Ejemplo 30

[1-([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil]metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (30)

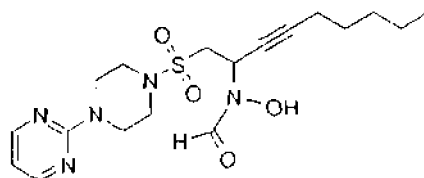


(30)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B9; 379 mg; 1,37 mmol) y 2-octinal (0,17 ml; 1,20 mmol), como un polvo blanco (248 mg, 41% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,61 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 443,2, M^- (ESI): 441,0.

Ejemplo 31

Hidroxil(1-[[[4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)sulfonil]metil]oct-2-in-1-il]formamida (31)



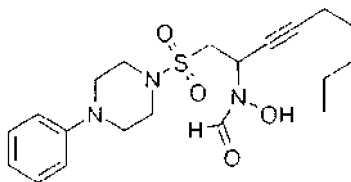
(31)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidina (compuesto intermedio B10; 400 mg; 1,65 mmol) y 2-octinal (0,28 ml; 1,98 mmol), como un polvo rosa (155 mg, 23% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,11 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 410,3, M^- (ESI): 408,1.

ES 2 379 367 T3

Ejemplo 32

Hidroxi(1-([4-fenilpiperazin-1-il]sulfonil)metil)oct-2-in-1-il]formamida (32)

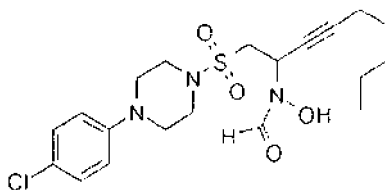


(32)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonil)-4-fenilpiperazina (400 mg; 1,66 mmol) y 2-octinal (0,29 mL; 2,0 mmol), como un polvo blanquecino (258 mg, 38% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,72 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 408,3, M^- (ESI): 406,2.

Ejemplo 33

[1-([4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (33)

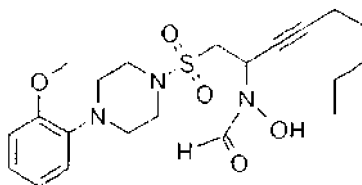


(33)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B11, 400 mg; 1,46 mmol) y 2-octinal (0,25 mL; 1,75 mmol), como un polvo naranja (192 mg, 30% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,26 min (pureza: 99,5%). LC/EM, M^+ (ESI): 442,2, M^- (ESI): 440,1.

Ejemplo 34

Hidroxi[1-([4-(2-metiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]formamida (34)

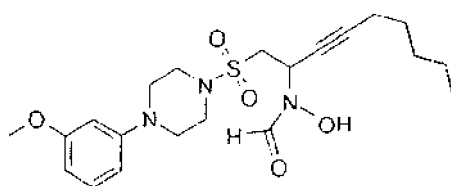


(34)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(2-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (400 mg; 1,48 mmol) y 2-octinal (0,25 mL; 1,75 mmol), como un polvo color beige (159 mg, 25% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,30 min (pureza: 98,25%). LC/EM, M^+ (ESI): 438,2, M^- (ESI): 435,9.

Ejemplo 35

Hidroxil[1-([4-(3-metiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]formamida (35)



(35)

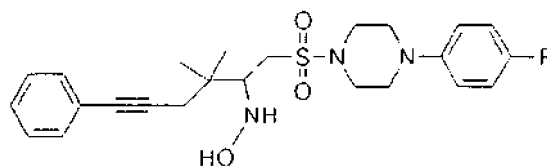
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(3-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B12; 500 mg; 1,85 mmol) y 2-octinal (0,32 mL; 2,22 mmol), como un polvo color beige (451 mg, 56% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,85 min (pureza: 99,0%). LC/EM, M^+ (ESI): 438,3, M^- (ESI): 436,2.

Ejemplo 36

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida (36)

Paso a)

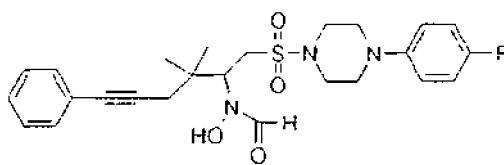
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1; 600 mg; 2,32 mmol) en THF (10 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,65 mL de una solución 1,00 M en THF; 4,65 mmol) a -78°C bajo N_2 . Después de 30 minutos, se añadió clorofosfato de dietilo (0,38 mL; 2,56 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante una hora. Una solución de 2,2-dimetil-5-fenilpent-4-inal (preparado como se describe por *Cossy et al.*, 1997, *Journal of Organic Chemistry*, 62(23), 7900-7901, 432 mg; 2,32 mmol) en THF (5 mL) se canuló y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Hidroxilamina (4,1 mL; 70 mmol) se añadió después y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. Finalmente, ésta se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NH_4Cl y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación del crudo por cromatografía instantánea sobre sílice (EtOAc:c-Hex; gradiente de 20:80 a 50:50) dio los compuestos de título como un aceite amarillo (710 mg, 66% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,15 min (pureza: 95,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 460,2. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 14,2, 10,1 Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,34 (dd, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 3,12 (m, 5H), 2,37 (AB, J = 15,9, Δ = 49,3 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Paso b)

Formación de [1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida



(36)

El compuesto del título (36) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina (710 mg; 1,54 mmol)

ES 2 379 367 T3

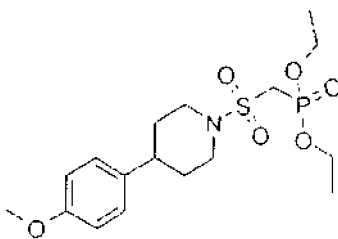
como un polvo blanco (268 mg, 36% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,08 min (pureza: 98,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 488,1, M^- (ESI): 486,0. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,99 (s, 0,3H), 9,78 (s, 0,7H), 8,28 (s, 0,3H), 7,93 (s, 0,7H), 7,28-7,37 (m, 5H), 6,88-7,07 (m, 4H), 4,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,3H), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,7H), 3,48 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,41-2,47 (m, 2H), 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 37

[4-(dietilamino)-1-([4-(4-metiloxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]but-2-in-1-il]hidroxiformamida (37)

Paso a)

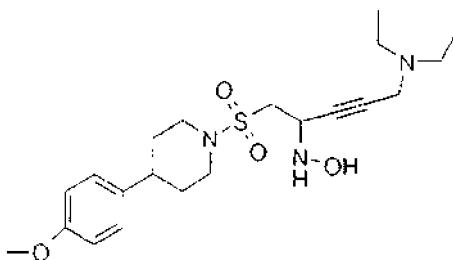
Fosfonato de dietil([4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metilo)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso a), pero partiendo de 4-(4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B4; 2,92 g; 10,9 mmol) como un polvo blanco (3,86 g, 88% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,65 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 406,3, M^- (ESI): 404,2. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,56 (d, $J = 17,3$ Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Paso b)

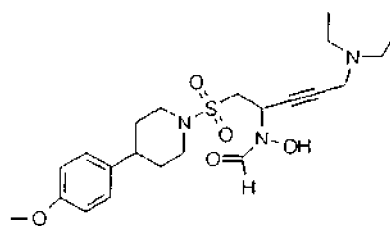
Formación de N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil]pent-2-in-1-amina



Una suspensión de fosfonato de dietil([4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metilo) (558 mg; 1,38 mmol), MnO_2 (1,2g, 13,8 mmol), hidróxido de litio (99 mg; 4,13 mmol), tamices moleculares (4A, 300 mg) y 4-dietilamino-2-butil-1-ol (306,21 μl ; 2,06 mmol) en THF (5 mL) se calentó en el microondas a 150°C durante 2500 s. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se volvió a disolver en THF (15 mL), se añadió hidroxilamina (2,44 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. El disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NH_4Cl y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación de este crudo (524 mg) por cromatografía instantánea sobre sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 90:10:0.1) dio el compuesto del título como un aceite pardo (97 mg, 17% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,50 min (pureza: 80%). LC/EM, M^+ (ESI): 424,0. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (dd, $J = 13,9, 8,3$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,16 (dd, $J = 13,9, 4,3$ Hz, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (qd, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,53 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Paso c)

Formación de [4-(dietilamino)-1-({[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)but-2-in-1-il]hidroxiformamida

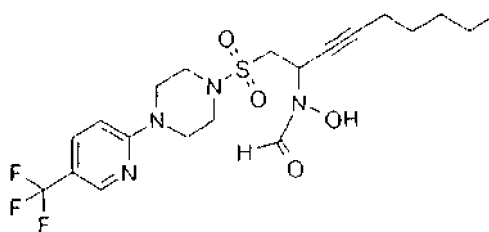


(37)

El compuesto del título (37) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-{[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}pent-2-in-1-amina (97 mg; 0,23 mmol) como un aceite naranja (64 mg, 49% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,58 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 452,2, M^- (ESI): 450,1. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,80 (s ancho, 1H), 8,6 (s ancho, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,67 (m, 0,6H), 5,10 (s ancho, 0,2H), 4,50 (s ancho, 0,2H), 3,87-4,00 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,20-4,42 (m, 6H), 2,86 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 4H), 1,34 (m, 6H).

Ejemplo 38

Hidroxil-1-([4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]formamida (38)

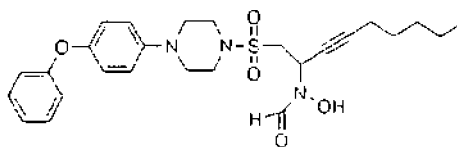


(38)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-metansulfonil-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (compuesto intermedio B13; 500 mg; 1,62 mmol) y 2-octinal (0,28 mL; 1,94 mmol), como un polvo color beige (124 mg, 16% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,29 min (pureza: 96,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 477,4, M^- (ESI): 475,2.

Ejemplo 39

Hidroxil-1-([4-(4-fenoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]formamida (39)

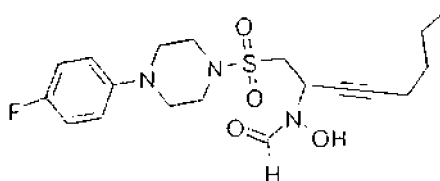


(39)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonil)-4-(4-fenoxifenil)piperazina (compuesto intermedio B14; 500 mg; 1,50 mmol) y 2-octinal (0,26 mL; 1,80 mmol), como un polvo blanco (273 mg, 36% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,58 min (pureza: 99,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 500,3, M^- (ESI): 498,2.

Ejemplo 40

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]hept-2-in-1-il]hidroxiformamida (40)

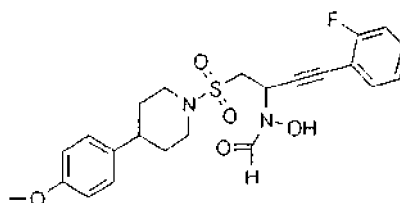


(40)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metilo) (preparado en el Ejemplo 21, paso a); 534 mg; 1,35 mmol) y 2-heptin-1-ol (228 mg; 2,03 mmol), como un sólido color beige (372 mg, 67% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,60 min (pureza: 97,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 412,2, M^- (ESI): 410,2. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 10,22 (s ancho, 0,5H), 9,84 (s ancho, 0,5H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,06 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 9,2, 4,7$ Hz, 2H), 5,40 (s ancho, 0,5H), 5,18 (s ancho, 0,5H), 3,38-3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 41

[3-(2-fluorofenil)-1-([4-(4-metiloxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]prop-2-in-1-il]hidroxiformamida (41)

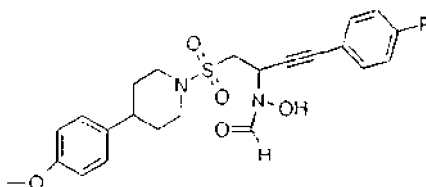


(41)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metilo) (preparado en el Ejemplo 37, paso a); 345 mg; 0,85 mmol), 3-(2-fluorofenil)pro-2-in-1-ol (192 mg; 1,28 mmol), como un sólido color beige (169 mg, 43% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,99 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 461,3, M^- (ESI): 459,1. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 10,42 (s ancho, 0,5H), 10,0 (s ancho, 0,5H), 8,30 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,56 (m, 1H), 3,61-3,94 (m, 7H), 2,97 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,79 (d ancho, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 42

[3-(4-fluorofenil)-1-([4-(4-metiloxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]prop-2-in-1-il]hidroxiformamida (42)



(42)

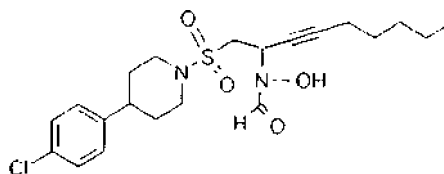
El compuesto del título (42) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil)metilo) (preparado en el Ejemplo 37, paso a); 359 mg; 0,89 mmol), 3-(4-fluorofenil)pro-2-in-1-ol (199 mg; 1,33 mmol), como un sólido color beige (153 mg, 37% de

ES 2 379 367 T3

rendimiento). HPLC, R_t : 4,03 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 461,4, M^- (ESI) 459,2. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,44 (s ancho, 0,5H), 9,99 (s ancho, 0,5H), 8,18 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,7, 5,7$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,66 (s ancho, 0,5H), 5,48 (s ancho, 0,5H), 3,59-3,94 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,79 (d ancho, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 43

[1-({[4-(4-clorofenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (43)

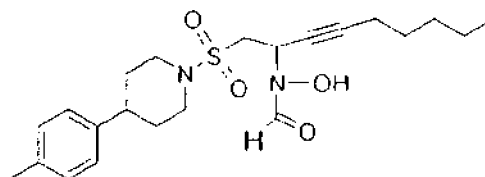


(43)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-clorofenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B15; 458 mg; 1,67 mmol) y 2-octinal (0,29 mL; 2,01 mmol), como un polvo blanco (162 mg, 22%). HPLC, R_t : 4,68 min (pureza: 94,0%). LC/EM, M^+ (ESI): 441,3, M^- (ESI): 439,2.

Ejemplo 44

Hidroxil[1-({[4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]formamida (44)

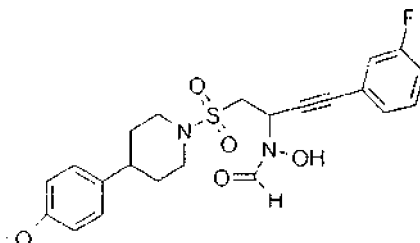


(44)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B16; 423 mg; 1,67 mmol) y 2-octinal (0,29 mL; 2,01 mmol), como un polvo blanco (246 mg, 35%). HPLC, R_t : 4,64 min (pureza: 97,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 421,4, M^- (ESI): 419,2.

Ejemplo 45

[3-(3-fluorofenil)-1-({[4-(4-metiloxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)prop-2-in-1-il]hidroxiformamida (45)



(45)

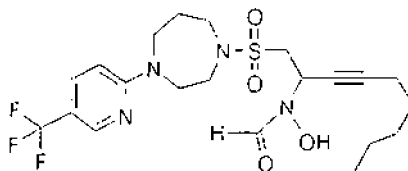
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil({[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}metilo) (preparado en el Ejemplo 37, paso a); 330 mg; 0,81 mmol), 3-(3-fluorofenil)pro-2-in-1-ol (183 mg; 1,22 mmol), como un polvo color beige (25 mg, 7% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,04 min (pureza: 99,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 461,3, M^- (ESI) 459,2. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,46 (s ancho, 0,5H), 9,96 (s ancho, 0,5H), 8,18-8,31 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84

ES 2 379 367 T3

(d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,68 (s ancho, 0,5H), 5,50 (s ancho, 0,5H), 3,61-4,03 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

5 Ejemplo 46

Hidroxi-1-[(4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan-1-il)sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]formamida (46)

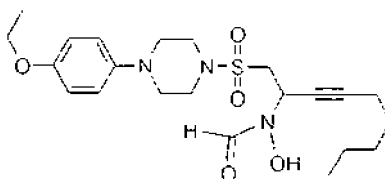


(46)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonyl)-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan (compuesto intermedio B17; 441 mg; 1,36 mmol) y 2-octinal (203 mg; 1,64 mmol), como un polvo blanco (216 mg, 33%). HPLC, R_t : 3,86 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 491,4, M^- (ESI): 489,1.

25 Ejemplo 47

[1-([4-(4-etiloxifenil)piperazin-1-il)sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (47)

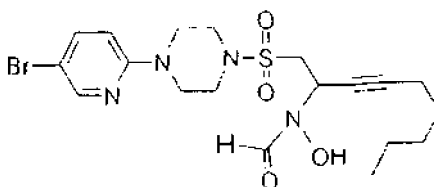


(47)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonyl)piperazina (compuesto intermedio B18; 426 mg; 1,5 mmol) y 2-octinal (225 mg; 1,8 mmol), como un polvo blanco (135 mg, 20%). HPLC, R_t : 3,58 min (pureza: 98,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 452,3, M^- (ESI): 450,3.

45 Ejemplo 48

[1-([4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl]metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (48)

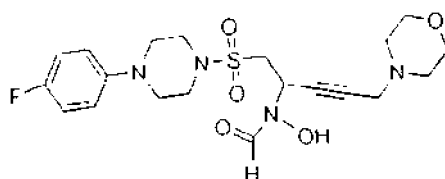


(48)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-(metanosulfonyl)piperazina (compuesto intermedio B19; 400 mg; 1,25 mmol) y 2-octinal (186 mg; 1,5 mmol), como un polvo blanco (258 mg, 41%). HPLC, R_t : 3,85 min (pureza: 99,3%). LC/EM, M^+ (ESI): 488,9, M^- (ESI): 487,9.

Ejemplo 49

[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-4-morfolin-4-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida (49)

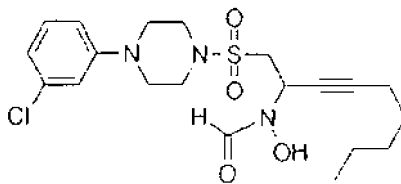


(49)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, pero partiendo de fosfonato de dietil({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metilo) (preparado en el Ejemplo 21, paso a); 558 mg; 1,41 mmol) y 4-morfolin-4-ilbut-2-in-1-ol 329 mg; 2,12 mmol), como un polvo blanco (67 mg, 58% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,91 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 455,3. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 10,35 (s ancho, 5H), 9,95 (s ancho, 5H), 8,15 (m, 1H), 6,95-7,09 (m, 4H), 5,45 (s ancho, 5H), 5,30 (s ancho, 5H), 3,40-3,60 (m, 6H), 3,27 (m, 6H), 3,14 (m, 4H), 2,43 (m, 4H).

Ejemplo 50

[1-({[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (50)

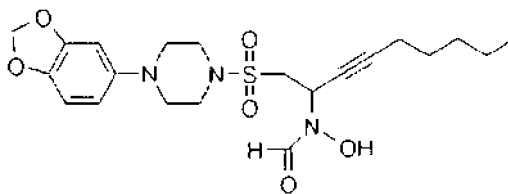


(50)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(3-clorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (500 mg; 1,8 mmol) y 2-octinal (270 mg; 2,2 mmol), como un polvo blanco (346 mg, 51%). HPLC, R_t : 4,48 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 442,1, M^- (ESI): 439,8.

Ejemplo 51

[1-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (51)



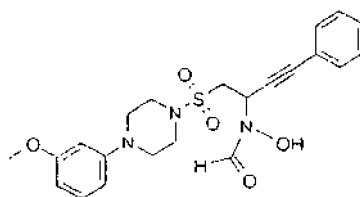
(51)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B20, 500 mg; 1,76 mmol) y 2-octinal (0,30 mL; 2,11 mmol), como un polvo blanco (184 mg, 23%). HPLC, R_t : 3,78 min (pureza: 99,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 452,3, M^- (ESI): 450,1.

ES 2 379 367 T3

Ejemplo 52

Hidroxi[1-([4-(3-metiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida (52)

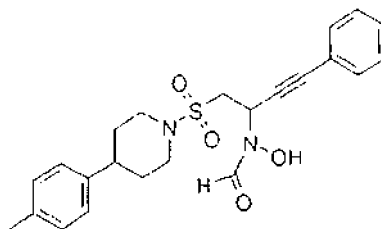


(52)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(3-metoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B12; 500 mg; 1,85 mmol) y fenilpropionaldehído (0,27 mL; 2,22 mmol), como un sólido color beige (379 mg, 46%). HPLC, R_t : 3,72 min (pureza: 97,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 444,4, M^- (ESI): 442,2.

Ejemplo 53

Hidroxi[1-([4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida (53)

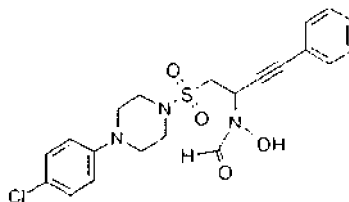


(53)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 4-(4-metilfenil)-1-(metilsulfonil)piperidina (compuesto intermedio B16; 340 mg; 1,34 mmol) y fenilpropionaldehído (0,20 mL; 1,61 mmol), como un sólido color beige (252 mg, 44%). HPLC, R_t : 4,20 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 427,4, M^- (ESI): 425,3.

Ejemplo 54

[1-([4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (54)

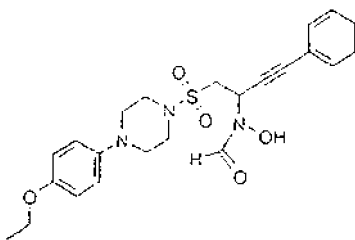


(54)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-clorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B11; 500 mg; 1,82 mmol) y fenilpropionaldehído (0,27 mL; 2,18 mmol), como un sólido naranja (445 mg, 55%). HPLC, R_t : 4,20 min (pureza: 99,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 448,3, M^- (ESI): 446,2.

Ejemplo 55

[1-([4-(4-etiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida (55)

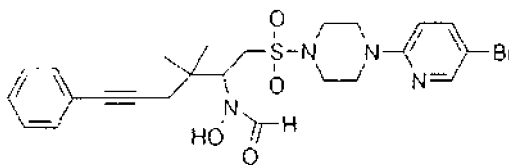


(55)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B18; 500 mg; 1,76 mmol) y fenilpropionaldehído (0,26 mL; 2,11 mmol), como un sólido naranja (265 mg, 32%). HPLC, R_t : 3,22 min (pureza: 99,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 458,4, M^- (ESI): 456,3.

Ejemplo 56

[1-([4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida (56)

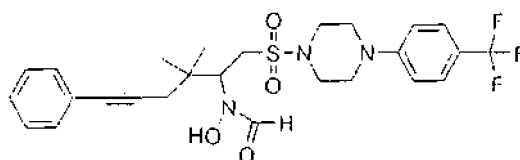


(56)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-metanosulfonilpiperazina (compuesto intermedio B19, 512 mg; 1,60 mmol) y 2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-al (preparado como se describe por Cossy *et al*, 1997, antes mencionado, 298 mg; 1,60 mmol), como un polvo color beige (149 mg, 17% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,94 min (pureza: 96,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 551,2. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,98 (s, 0,4H), 9,78 (s, 0,6H), 8,29 (s, 0,4H), 8,19 (m, 1H), 7,95 (s, 0,6H), 7,71 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 7,9$ Hz, 0,4H), 4,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,6H), 3,57 (m, 4H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,42-2,52 (m, 2H), 1,05 (m, 6H).

Ejemplo 57

[2,2-dimetil-5-fenil-1-([4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]pent-4-in-1-il]hidroxiformamida (57)



(57)

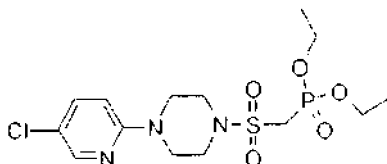
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(metilsulfonil)-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina (compuesto intermedio B6, 511 mg; 1,66 mmol) y 2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-al (preparado como se describe por Cossy *et al*, 1997, antes mencionado, 309 mg; 1,66 mmol), como un polvo color beige (220 mg, 25% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,58 min (pureza: 92,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 538,5, M^- (ESI): 536,4. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,99 (s, 0,3H), 9,79 (s, 0,7H), 8,30 (s, 0,3H), 7,95 (s, 0,7H), 7,50 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,00-7,08 (m, 2H), 4,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,3H), 4,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,7H), 3,26-3,55 (m, 10H), 2,37-2,52 (m, 2H), 1,06 (m, 6H).

Ejemplo 58

[1-([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]hex-2-in-1-il]hidroxiformamida (58)

Paso a)

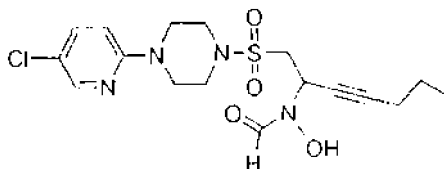
Formación de fosfonato de dietil([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metilo)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso a), pero partiendo de 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metanosulfonilpiperazina (compuesto intermedio B9; 2,63 g; 9,54 mmol), como polvo amarillo (2,4 g, 61% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,58 min (pureza: 91,9%). LC/EM, M^+ (ESI): 412,1, M^- (ESI): 410,1. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,62 (m, 4H), 3,51 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 3,42 (m, 4H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Paso b)

Formación de [1-([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]hex-2-in-1-il]hidroxiformamida



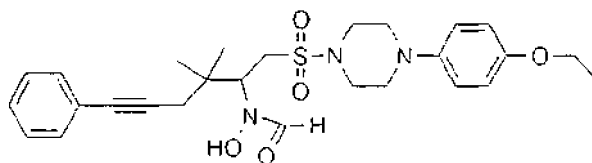
(58)

El compuesto del título (58) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metilo) (485 mg; 1,18 mmol) y 2-hexin-1-ol (195 ml; 1,77 mmol). Se obtuvo sal de clorhidrato mediante la adición de $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ a una solución del compuesto del título en EtOAc. La filtración del precipitado dio el compuesto como un polvo pardo (228 mg, 43% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,78 min (pureza: 93,0%). LC/EM, M^+ (ESI): 415,3, M^- (ESI): 413,1. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,3 (s ancho, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,12-5,60 (m ancho, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,16-3,41 (m, 6H), 2,13 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Análisis de CHN: $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{ClS}\cdot\text{HCl}]$ calculado: C45,24%, H5,36%, N12,41%; encontrado: C45,04%, H5,59%, N12,40%.

Ejemplo 59

[1-([4-(4-etiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida (59)



(59)

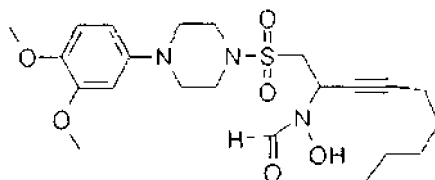
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B18, 457 mg; 1,61 mmol) y 2,2-dimetil-5-fenilpent-4-inal (preparado como se describe por Cossy *et al.*, 1997, antes mencionado, 299 mg; 1,61 mmol), como un polvo blanco (40 mg, 4% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,63 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 514,5, M^- (ESI): 512,3. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,96 (s ancho, 1H), 8,30 (s, 0,3H), 7,95 (s, 0,7H), 7,31-7,40 (m, 5H), 6,80-6,90 (m, 4H), 4,30

ES 2 379 367 T3

(s ancho, 2H), 3,94 (d, J = 6,9 Hz, 0,3H), 4,05 (d, J = 7,9 Hz, 0,7H), 4,73 (qd, J = 9,0 Hz, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 2H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (m, 6H).

5 Ejemplo 60

[1-([4-(3,4-dimetiloxifenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (60)

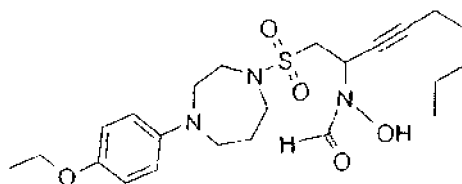


(60)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B21; 450 mg; 1,50 mmol) y 2-octinal (0,26 mL; 1,81 mmol), como un polvo rosa (110 mg, 13%). HPLC, R_t : 3,14 min (pureza: 99,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 468,4, M^- (ESI): 466,3.

25 Ejemplo 61

[1-([4-(4-etiloxifenil)-1,4-diazepan-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (61)

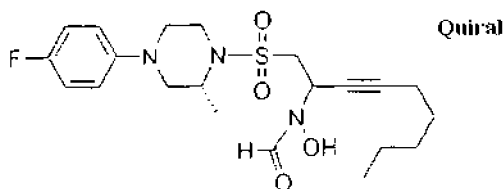


(61)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de 1-(4-etoxifenil)-4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan (compuesto intermedio B22; 141 mg; 0,47 mmol) y 2-octinal (0,08 mL; 0,57 mmol), como un polvo naranja (24 mg, 11%). HPLC, R_t : 3,36 min (pureza: 76,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 466,5, M^- (ESI): 464,4.

Ejemplo 62

[1-([(2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida (62)

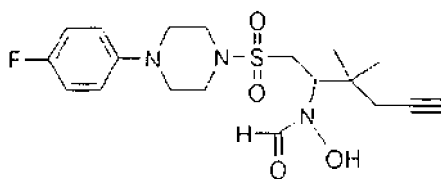


(62)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13, pero partiendo de (2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B23; 460 mg; 1,69 mmol) y 2-octinal (0,29 mL; 2,03 mmol), como un polvo naranja (282 mg, 38%). HPLC, R_t : 4,45 min (pureza: 99,4%). LC/EM, M^+ (ESI): 440,4, M^- (ESI): 438,3.

Ejemplo 63

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida (63)

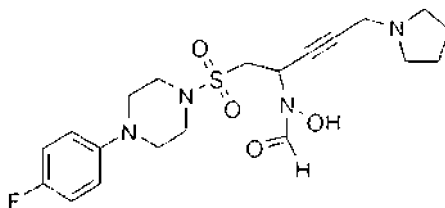


(63)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1; 411 mg; 1,59 mmol) y 2,2-dimetilpent-4-inal (preparado como se describe por *Rigby et al, 2004, J. Org. Chem., 69(20), 6751-6760*, 175 mg; 1,59 mmol), como un polvo amarillo (24 mg, 4% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,00 min (pureza: 100%). LC/EM, M^+ (ESI): 412,3, M^- (ESI): 410,3. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,33 (s, 0,2H), 7,89 (s, 0,8H), 6,76-7,12 (m, 4H), 4,65 (d ancho, 0,2H), 4,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,8H), 3,56 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 64

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirrolidin-1-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida (64)



(64)

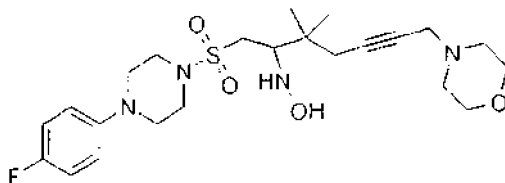
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, pero partiendo de fosfonato de dietil([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metilo (preparado en el Ejemplo 21, paso a), 351 mg; 0,89 mmol), 4-pirrolidin-1-ilbut-2-in-1-ol (preparado como se describe por *Bieber et al, 2004, Tetrahedron Letters, 45(45); 8281-8283*, 186 mg; 1,34 mmol), como un aceite naranja (9 mg, 2% de rendimiento). HPLC, R_t : 1,87 min (pureza: 91,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 439,5.

Ejemplo 65

[1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-in-1-il]hidroxiformamida (65)

Paso a)

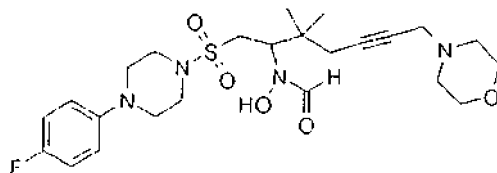
Formación de 4-[7-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil]-6-(hidroxiamino)-5,5-dimetilhept-2-in-1-il]morfolina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 380 mg; 1,45 mmol) y 2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-inal (compuesto intermedio A6, 303 mg) como un polvo blanco (250 mg, 36% de rendimiento). HPLC, R_t : 2,20 min (pureza: 98,2%). LC/EM, M^+ (ESI): 483,6.

Paso b)

Formación de 1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)-2,2-dimetil-6-morfolin-4-ilhex-4-in-1-il]hidroxi-formamida



(65)

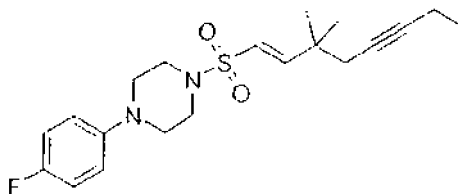
El compuesto del título (65) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 4-[7-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-6-(hidroxiamino)-5,5-dimetilhept-2-in-1-il]morfolina (250 mg, 0,52 mmol) como un polvo blanco (100 mg, 38% de rendimiento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : HPLC, R_t : 2,34 min (pureza: 93,8%). LC/EM, M^+ (ESI): 511,4, M^- (ESI): 509,3.

Ejemplo 66

1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil)-2,2-dimetilhept-4-in-1-il]hidroxi-formamida (66)

Paso a)

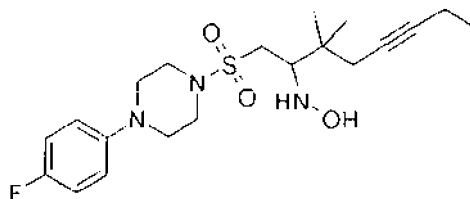
Formación de 1-[(1E)-3,3-dimetil-oct-1-en-5-in-1-il]sulfonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso a), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-(metilsulfonil)piperazina (compuesto intermedio B1, 855 mg; 3,31 mmol) y de 2,2-dimetil-hept-4-inal, 457 mg; 3,31 mmol), como un polvo blanco (764 mg, 61% de rendimiento). HPLC, R_t : 4,75 min (pureza: 97,7%). LC/EM, M^+ (ESI): 379,4, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 6,97-6,82 (m, 4H), 6,74 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Paso b)

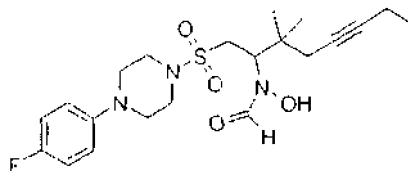
Formación de 1-(4-fluorofenil)-4-[[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-oct-5-in-1-il]sulfonil]piperazina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso b), pero partiendo de 1-[(1E)-3,3-dimetil-oct-1-en-5-in-1-il]sulfonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina (760 mg; 2,01 mmol), como un aceite color beige (836 mg, cuantitativo). HPLC, R_t : 3,49 min (pureza: 95,0%). LC/EM, M^+ (ESI): 412,4.

Paso c)

Formación de [1-([4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonyl)metil]-2,2-dimetilhept-4-in-1-il]hidroxiformamida



(66)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, paso c), pero partiendo de 1-(4-fluorofenil)-4-([2-(hidroxiamino)-3,3-dimetiloct-5-in-1-il]sulfonyl)piperazina (836 mg; 2,03 mmol), como un sólido blanco (241 mg, 27% de rendimiento). HPLC, R_t : 3,82 min (pureza: 93,6%). LC/EM, M^+ (ESI): 440,6, M^- (ESI): 438,5. ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,93 (s, 0,3H), 9,71 (s, 0,7H), 8,26 (s, 0,3H), 8,26 (s, 0,7H), 6,95-7,90 (m, 4H), 4,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,3H), 3,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,7H), 3,35-3,98 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,98 (m, 6H).

De conformidad con un procedimiento general adicional, los compuestos de la fórmula (I) y sus precursores de las fórmulas (II) a (XII) se pueden convertir en compuestos alternativos de la fórmula (I), respectivamente, utilizando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la técnica.

Si el conjunto anterior de métodos de síntesis generales no es aplicable para obtener compuestos de conformidad con la fórmula (I) y/o compuestos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de la fórmula (I), se deberían usar métodos de preparación adecuados conocidos por un experto en la técnica. En general, las vías de síntesis para cualquier compuesto individual de la fórmula (I) dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la disponibilidad lista de compuestos intermedios necesarios; nuevamente dichos factores son apreciados por los expertos en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en *"Protecting Groups"*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, Wiley Interscience, 3ª edición 1999. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando la funcionalidad potencialmente reactiva sobre la molécula está enmascarada o protegida, evitando así reacciones secundarias y/o incrementando el rendimiento de la reacción. Ejemplos de porciones de grupo protector se pueden encontrar en Philip J. Kocienski, 1994 antes mencionado y en Greene et al., 1999, antes mencionado. La necesidad y elección de grupos protectores para una reacción particular es conocida por los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que ha de ser protegido (hidroxi, amino, carboxi, etc.), la estructura y la estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte de las condiciones de reacción.

Compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), que contienen un centro de carácter básico, se pueden preparar de una manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, ya sea en forma pura o en una solución adecuada, y la sal resultante aislada ya sea por filtración o por evaporación en vacío del disolvente de reacción. Sales de carácter básico de adición farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de una manera análoga tratando una solución de compuesto de la fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir usando técnicas de resina de intercambio de iones.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos, que no se considera que se ven como limitantes del alcance de la invención.

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a los siguientes ensayos:

Ejemplo 67

Pruebas de inhibición de enzima

Los compuestos de la invención se testaron para evaluar sus actividades como inhibidores de MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-12.

Protocolo de ensayo de MMP-9

Los compuestos de la invención se testaron en cuanto a la actividad inhibidora contra gelatinasa de 92 kDa (MMP-9) en un ensayo usando un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, FEBS Lett, 263-266*).

Se hicieron soluciones patrón como sigue: Regulador de pH de prueba: Tris-HCl 100 mM pH 7,6 que contenía NaCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM y Brij 35 al 0,05%.

Sustrato: solución patrón de McaPLGLDpaAR 0,4 mM (de Bachem) (0,437 mg/ml) en DMSO al 100% (almacenado a -20°C). Diluir hasta 8 µM en regulador de pH de ensayo.

Enzima: gelatinasa de 92 kDa humana recombinante (MMP-9; APMA (acetato 4-aminofenilmercúrico)-activado si es necesario) apropiadamente diluido en regulador de pH de ensayo.

Los compuestos de ensayo se prepararon inicialmente como solución 10 mM de compuesto en DMSO al 100%, diluida a 1 mM en DMSO al 100%, después se diluyeron en serie 3 veces en DMSO al 100% a través de columnas 1-10 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Intervalo de concentraciones de ensayo, 100 µM (columna 1) a 5,1 nM (columna 10).

El ensayo se realizó en un volumen total de 100 µL por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Enzima activada (20 µL) se añadió a los pocillos, seguido por 20 µL de regulador de pH de ensayo. Concentraciones apropiadas de compuestos de ensayo disueltos en 10 µL de DMSO se añadieron después, seguido por 50 µL de McaPLGLDpaAR (8 µM, preparado por dilución de patrón de DMSO en regulador de pH de ensayo). Para cada ensayo se examinaron por duplicado diez concentraciones de compuesto de ensayo. Pocillos de control carecen de enzima o compuesto de ensayo. Las reacciones se incubaron a 37°C durante 2 horas. La fluorescencia a 405 nm se midió inmediatamente con un fluorímetro SLT Fluostar (SL T Labinstruments GmbH, Grödig, Austria) usando 320 nm de excitación, sin detener la reacción.

El efecto del compuesto de ensayo se determinó a partir de la curva de respuesta a la dosis generada por las 10 concentraciones duplicadas de inhibidor. La CI_{50} (la concentración de compuesto requerida para dar un 50% de disminución en actividad de la enzima) se obtuvo ajustando los datos a la ecuación, $Y = a + ((b - a)/(1 + (c/X)^d))$. (Y = inhibición lograda para una dosis particular; X = la dosis en nM; a = mínimo y o cero % de inhibición; b = máximo y o 100% de inhibición; c = es la CI_{50} ; d = es la pendiente). El resultado fue redondeado a una cifra significativa.

Protocolo de ensayo de MMP-12

Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora frente a metaloelastasa (MMP-12) en un ensayo usando un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, antes mencionado*). El protocolo para este ensayo fue como se describió para el ensayo de MMP-9 anterior.

Protocolo de ensayo de MMP-1

Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora contra colagenasa (MMP-1) en un ensayo usando un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, antes mencionado*). El protocolo para este ensayo fue como se describió para el ensayo de MMP-9 anterior.

Protocolo de ensayo de MMP-2

Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a la actividad inhibidora contra gelatinasa B (MMP-2) en un ensayo usando un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, antes mencionado*). El protocolo para este ensayo fue como se describió para el ensayo de MMP-9 anterior.

ES 2 379 367 T3

Los resultados se expresan en términos de CI_{50} (la concentración de compuesto requerida para dar un 50% de disminución en actividad de la enzima) y se presentan en la Tabla 1 siguiente:

TABLA 1

CI_{50} sobre MMPs diferentes

Ejemplos	MMP-1 CI_{50} (nM)	MMP-12 CI_{50} (nM)
Ejemplo 1	>5000	46
Ejemplo 4	>5000	58
Ejemplo 6	>5000	21
Ejemplo 7	>5000	20
Ejemplo 9	>5000	48
Ejemplo 10	>5000	33
Ejemplo 19	>5000	18
Ejemplo 27	>5000	95
Ejemplo 36	>5000	20
Ejemplo 37	>5000	6
Ejemplo 61	>5000	24
Ejemplo 64	>5000	40

Ejemplo 68

Reclutamiento peritoneal de linfocitos inducido por IL-2

La administración de IL-2 intraperitonealmente causa migración de linfocitos hacia la cavidad intraperitoneal. Este es un modelo para la migración celular que ocurre durante la inflamación.

Protocolo

A ratones C3H/HEN (Elevage Janvier, Francia) se inyectó intraperitonealmente IL-2 (Serono Pharmaceutical Research Institute, 20 μ g/kg, en solución salina).

Compuestos de la invención se suspendieron en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5%/tween-20 al 0,25% y se administraron por vía s.c. o p.o. (10 ml/kg) 15 min antes de la administración de IL-2.

Veinticuatro horas después de la administración de IL-2, glóbulos blancos peritoneales se recolectaron por 3 lavados sucesivos de la cavidad peritoneal con 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS)-EDTA 1 mM (+4°C). La suspensión se centrifugó (1700 g x 10 min a +4°C). El sedimento resultante se suspendió en 1 ml de PBS-EDTA 1 mM.

Los linfocitos se identificaron y se contaron usando un contador de Beckman/Coulter.

Diseño experimental

Los animales se dividieron en 6 grupos (6 ratones cada grupo):

Grupo 1: (línea basal) recibió CMC al 0,5%/tween-20 al 0,25% (vehículo del compuesto de la invención) y solución salina (vehículo de IL-2);

Grupo 2: (IL-2 de control) recibió CMC al 0,5%/tween-20 al 0,25% e inyección de IL-2;

Grupo 3: el grupo experimental (compuesto de la invención Dosis 1) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

Grupo 4: el grupo experimental (compuesto de la invención Dosis 2) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

Grupo 5: el grupo experimental (compuesto de la invención Dosis 3) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

Grupo 6: el grupo de referencia recibió compuesto de referencia dexametasona e inyección de IL-2.

ES 2 379 367 T3

Cálculo

La inhibición del reclutamiento de linfocitos se calculó como sigue:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{1 - (\text{LyX} - \text{Lil})}{(\text{Ly2} - \text{Lil})} \times 100\%$$

en donde Ly 1 = número de linfocitos en el grupo 1 (E3/ μ l), Ly 2 = número de linfocitos en el grupo 2 (E3/ μ l), Ly X = número de linfocitos en el grupo X (3-5) (E3/ μ l). La DE₅₀ (la concentración de compuesto requerida para obtener 50% de la actividad inhibidora) se calcula y se presenta en la Tabla 2 siguiente.

TABLA 2

DE₅₀ en reclutamiento peritoneal de modelo de linfocitos inducido por IL-2

Ejemplos	DE ₅₀ /mg/kg)	Via
Ejemplo 1	0,8	oral
Ejemplo 7	2	oral

Ejemplo 68

Modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los compuestos de la invención se pueden evaluar en cuanto a su capacidad para prevenir una COPD inducida por humo de cigarrillos.

Ratones AJ hembras (Harían, 17-25 g) fueron expuestos diariamente a humo de cigarrillos (CS) durante 11 días consecutivos en grupos de 5, en cámaras transparentes individuales. Se pesó a los animales antes del tratamiento, el día 6 de la exposición y el día 12. El CS se generó usando cigarrillos 1R1 adquiridos del Institute of Tobacco Research, Universidad de Kentucky, EE.UU. y se dejó que entraran a las cámaras a un caudal de 100 ml/min.

Para reducir al mínimo cualesquiera problemas potenciales causados por exposición repetida a un alto nivel de CS diario, la exposición de los ratones a TS se incrementó gradualmente con el tiempo a un máximo de 6 cigarrillos del día 5 al día 11 (aproximadamente 48 min de exposición). Un grupo de ratones de simulación también se expuso a aire sobre una base diaria para duraciones equivalentes como controles (sin exposición a CS).

Tratamiento

Los compuestos de la invención se prepararon en sal de Na de carboximetilcelulosa al 0,5% (CMC, referencia de Sigma C-4888) como vehículo.

Los animales fueron dosificados oralmente dos veces diariamente mediante alimentación forzada en un volumen de dosis de 5 ml/kg, 1 h antes de la exposición al aire o CS y 6 h después de cesar la exposición.

Los animales de simulación (n = 10) recibieron vehículo y se expusieron al aire hasta durante un máximo de 50 minutos por día. El grupo de control (n = 10) recibió vehículo y se expuso a CS (hasta un máximo de 6 cigarrillos por día). Grupos adicionales se expusieron a CS (de hasta un máximo de 6 cigarrillos por día) y se trataron con uno de los compuestos de ensayo o el compuesto de referencia.

Lavado broncoalveolar y análisis de citospina

Veinticuatro horas después de la última exposición a CS, se realizó un lavado broncoalveolar como sigue: la tráquea se diseccionó bajo anestesia profunda (pentobarbitona de sodio) y se canuló usando una cánula intravenosa de nilón Portex acortada a aproximadamente 8 mm. Solución salina tamponada con fosfato (PBS, Gibco) que contenía 10 unidades/ml de heparina (0,4 ml) se instiló suavemente y se extrajo 3 veces. El fluido de lavado se colocó en un tubo de Eppendorf y se mantuvo sobre hielo antes de determinaciones subsiguientes. Después, el fluido de lavado se separó de las células por centrifugación. El sobrenadante se separó y se congeló para análisis subsiguiente. El sedimento de células se resuspendió en PBS y el número total de células se calculó contando una alícuota teñida (colorante de Turks) bajo un microscopio usando un hemocitómetro.

Después se realizó el recuento de células diferencial como sigue: el sedimento de células residual se diluyó a aproximadamente 105 células por ml. Un volumen de 500 μ l se colocó en la parte mayor de un portaobjetos de citospin y se centrifugó durante 8 min a 800 rpm. El portaobjetos se secó al aire y se tiñó usando soluciones de “Kwik-Diff” (Shandon) según las instrucciones del proveedor. Los portaobjetos se secaron y se cubrieron con cubreobjetos y el recuento de células diferencial se hizo usando un microscopio óptico. Hasta 400 células se contaron para cada portaobjetos. Las células se diferenciaron usando técnicas morfológicas estándares.

Análisis estadístico

La media $\pm$ D.E. se calculó para cada grupo experimental.

Los resultados se analizan usando un análisis de varianza de una sola dirección (ANOVA), seguido por una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. La significancia estadística se considera con $p < 0.05$.

Ejemplo 69

Modelo de encefalomyelitis alérgica experimental (EAE)

Los compuestos de conformidad con la invención se pueden evaluar en cuanto a su actividad en un modelo para esclerosis múltiple en ratones.

Animales

Se usaron ratones hembras C57BL/6NCrIBR. Los ratones se mantuvieron en jaulas de alambre (cm 32x14x13 h) con alimentadores de acero inoxidable y se alimentaron con una dieta estándar (4RF21, Charles River, Italia) y agua *ad libitum*. A partir del día 7, también se colocaron comprimidos húmedos cada día en la parte inferior de la jaula. Se usaron botellas de plástico además del sistema de agua automático.

Procedimiento experimental

Los ratones fueron inmunizados (día = 0) inyectando por vía subcutánea en el flanco izquierdo 0,2 ml de una emulsión compuesta de 200 μ g de péptido MOG_{35,55} (Neosystem, Strasbourg, Francia) en adyuvante completo de Freund (CFA, Difco, Detroit, EE.UU.) que contenía 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis*. Inmediatamente después, recibieron una inyección intraperitoneal de 500 ng de toxina de pertusis (List Biological Lab., Campbell, CA, EE.UU.) disuelta en 400 μ L de tampón (NaCl 0,5 M, Tritón X-100 al 0,017%, Tris 0,015 M, pH = 7,5). El día 2, a los animales se dio una segunda inyección de 500 ng de toxina de pertusis.

El día 7, los ratones recibieron una segunda dosis de 200 mg de péptido MOG_{35,55} en CFA inyectado por vía subcutánea en el flanco derecho. Empezando aproximadamente el día 8-10, este procedimiento dio por resultado una parálisis progresiva, que se originaba desde la cola y ascendía hasta las extremidades anteriores. Se pesó a los animales individualmente y se examinaron en cuanto a la presencia de parálisis que fue calificada de conformidad con el siguiente sistema de calificación (1):

- 0 = no hay signos de enfermedad
- 0,5 = parálisis parcial de la cola
- 1 = parálisis de la cola
- 1,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial unilateral de las extremidades posteriores
- 2 = parálisis de la cola + debilidad o parálisis parcial de las extremidades posteriores bilateral
- 2,5 = parálisis de la cola + parálisis parcial de las extremidades posteriores (pelvis baja)
- 3 = parálisis de la cola + parálisis completa de las extremidades posteriores
- 3,5 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades posteriores + incontinencia
- 4 = parálisis de la cola + parálisis de las extremidades posteriores + debilidad o parálisis parcial de extremidades anteriores
- 5 = moribundo o muerto.

La mortalidad y los signos clínicos fueron vigilados diariamente en cada grupo de tratamiento por un técnico que no estaba al tanto de los tratamientos.

ES 2 379 367 T3

El tratamiento diario con compuestos, su vehículo o con un compuesto de referencia empezó el día 7 y continuó durante 15 ó 21 días consecutivos en todos los días.

Examen histopatológico

5

Al final del período de tratamiento, cada animal fue anestesiado con pentobarbital de sodio y fue perfundido-fijado transcárdialmente con 4% de paraformaldehído por el ventrículo izquierdo. Las médulas espinales fijadas después se disecaron cuidadosamente.

10

Rebanadas de médula espinal fueron embebidas en bloques de parafina. Se realizaron el seccionamiento y la tinción con hematoxilina y eosina y tinción con CD45 para inflamación, y con Kluver-PAS (azul de fijación de Luxol más colorante de Schiff de ácido peryódico) y tinción de Bielchowski para la detección de desmielinización y pérdida de axones.

15

En la médula espinal, el área total de todas las rebanadas se midió para cada animal como puntos de intersección de una rejilla de 10x10 a una amplificación de 0,4x0,4 mm por rejilla. Los infiltrados inflamatorios perivasculares se contaron en cada rebanada para obtener un valor total para cada animal y se evaluaron como número de infiltrados por mm². Las áreas de desmielinización y pérdida de axones se midieron para cada animal como puntos de intersección de rejilla de 10x10 a una amplificación de 0,1x0,1 mm por rejilla y se expresaron como un porcentaje de área de desmielinización total sobre el área total de las rebanadas.

20

Evaluación de datos y análisis estadístico

25

Los resultados de observaciones clínicas e histopatológicas se expresaron como las calificaciones promedio ($\pm$ SEM) en cada grupo de tratamiento. Los valores obtenidos en los grupos tratados con fármaco se compararon con los del grupo de control positivo. La significancia de diferencias entre grupos relacionados con calificación clínica se analizaron por ANOVA de un solo sentido, seguido en el caso de significancia ($p < 0,05$) por prueba de Fisher.

30

Diferencias entre grupos en cuanto a la presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares y el grado de desmielinización y pérdida de axones en la médula espinal así como datos de peso corporal se analizaron por ANOVA de un solo sentido, seguido en el caso de significancia ($p < 0,05$) por prueba de Fisher.

Ejemplo 70

35

Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de conformidad con la presente invención que no se restringe a las mismas.

40

Formulación 1

Comprimidos

45

Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se añade como un lubricante. La mezcla se transforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg) de derivado cíclico de sulfonilamino activo por comprimido) en una prensa tableteadora.

50

Formulación 2

Cápsulas

55

Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. Con la mezcla se llenan cápsulas de 250 mg (125 mg de derivado cíclico de sulfonilamino activo por cápsula).

Formulación 3

60

Líquido

Un compuesto de la invención (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de EE.UU. de malla No. 10, y después se mezcla con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11: 89, 50 mg) en agua. Benzoato de sodio (10 mg), sabor y color se diluyen con agua y se añaden con agitación. Después se añade suficiente agua para producir un volumen total de 5 mL.

65

Formulación 4

Comprimidos

5 Un compuesto de la invención se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se añade como un lubricante. La mezcla se transforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de derivado cíclico de sulfonilamino activo por comprimido) en una prensa tableteadora.

10 Formulación 5

Inyección

15 Un compuesto de la invención se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada estéril a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

20

25

30

35

40

45

50

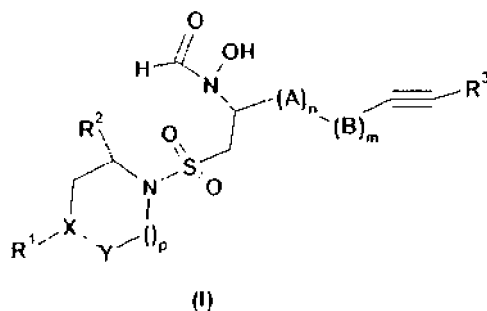
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con la fórmula (I),



en donde:

A es $-\text{CR}^4\text{R}^5$;

B es $-\text{CR}^{4'}\text{R}^{5'}$;

R^1 se selecciona de arilo, heteroarilo;

R^2 se selecciona de H, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$;

R^3 se selecciona de H, $-\text{Si}(\text{alquilo de } \text{C}_1\text{-C}_6)_3$, amino-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquil de $\text{C}_3\text{-C}_8$ -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ y heterocicloalquilo;

R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$ y $\text{R}^{5'}$ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ y alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$;

X se selecciona de C, CH o N;

Y se selecciona de CH y CH_2 y el grupo $-\text{X}-\text{Y}-$ se selecciona de $-\text{C}=\text{CH}-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ y $-\text{N}-\text{CH}_2-$;

m se selecciona de 0, 1 y 2;

n se selecciona de 0 y 1;

p se selecciona de 1 y 2;

así como sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde los grupos "alquenoilo", "alquinilo", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo" pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en "alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "alquenoilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$ ", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "heteroaril-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "cicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "heterocicloalquil-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "ureido", "arilo", "carbamato", "heteroarilo", "sulfínilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto y nitro.

2. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es arilo opcionalmente sustituido.

3. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

4. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^2 es H o metilo.

ES 2 379 367 T3

6. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

7. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ se selecciona de alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil de C₃-C₈-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido y heterocicloalquil-alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

8. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ es H.

9. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es CH₂.

10. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde n es 0.

11. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde m es 0.

12. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde m y n son 1.

13. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde p es 1.

14. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde p es 2.

15. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ se selecciona de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R² es H o metilo; Y es CH₂; X, A, B, n, m, p y R³ son como se define en las reivindicaciones anteriores.

16. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R¹ se selecciona de arilo y heteroarilo; R² es H o metilo; Y es CH₂; A es C(CH₃)₂; B es CH₂; m y n son 1; X, p y R³ son como se define en las reivindicaciones anteriores.

17. Un derivado cíclico de sulfonilamino de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del siguiente grupo:

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(trimetilsilil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

hidroxi[1-([4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il]formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-fenil-2-propinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-(benciloxi)fenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-4-fenil-2-butinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-octinil(hidroxi)formamida;

1-([4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-3-(3-piridinil)-2-propinil(hidroxi)formamida;

hidroxi[1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-3-(3-piridinil)-2-propinil]formamida;

hidroxi[3-(3-metoxifenil)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil]-2-propinil]formamida;

4-(dietilamino)-1-([4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)metil)-2-butinil(hidroxi)formamida;

hidroxi(1-([4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil)prop-2-in-1-il]formamida;

hidroxi{1-([4-(4-(metiloxi)fenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil}-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida;

hidroxi(1-([4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil)metil)hex-2-in-1-il]formamida;

[1-([4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil)metil]oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

ES 2 379 367 T3

hidroxi(1-{{(4-piridin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil}oct-2-in-1-il}formamida;

hidroxi{1-[(4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

5 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

hidroxi{1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

{1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)-3-[3-(metiloxi)fenil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;

10 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)hex-2-in-1-il]hidroxiformamida;

[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)-3-quinolin-3-ilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;

15 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il}sulfonil}metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;

hidroxi(3-fenil-1-{{(4-piridin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil}prop-2-in-1-il}formamida;

hidroxi{3-fenil-1-[(4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}formamida;

20 hidroxi{1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}formamida;

{1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)-3-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]prop-2-in-1-il}hidroxi-
formamida;

25 hidroxi{1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

(1-{{(4-bifenil-4-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil}-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;

30 [1-({[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

hidroxi(1-{{(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil}oct-2-in-1-il}formamida;

hidroxi(1-{{(4-fenilpiperazin-1-il)sulfonil}metil}oct-2-in-1-il}formamida;

35 [1-({[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

hidroxi{1-[(4-[2-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

40 hidroxi{1-[(4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;

{4-(dietilamino)-1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)metil]but-2-in-1-il}hidroxiformamida;

45 hidroxi{1-[(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

hidroxi{1-[(4-[4-(feniloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

50 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)hept-2-in-1-il]hidroxiformamida;

{3-(2-fluorofenil)-1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;

{3-(4-fluorofenil)-1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;

55 [1-({[4-(4-clorofenil)piperidin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

hidroxi[1-({[4-(4-metilfenil)piperidin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]formamida;

60 {3-(3-fluorofenil)-1-[(4-[4-(metiloxi)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)metil]prop-2-in-1-il}hidroxiformamida;

hidroxi{1-[(4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}formamida;

{1-[(4-[4-(etiloxi)fenil]piperazin-1-il}sulfonil)metil]oct-2-in-1-il}hidroxiformamida;

65 [1-({[4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il}sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;

[1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}metil)-4-morfolin-4-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida;

[1-({[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 [1-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 5 hidroxi{1-([4-[3-(metiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}formamida;
 hidroxi[1-([4-(4-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]formamida;
 [1-({[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-3-fenilprop-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 10 {1-([4-[4-(etiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]-3-fenilprop-2-in-1-il}hidroxiformamida;
 [1-({[4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;
 {2,2-dimetil-5-fenil-1-([4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]pent-4-in-1-il}hidroxiformamida;
 15 [1-({[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]sulfonil}metil)hex-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 {1-([4-[4-(etiloxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)metil]-2,2-dimetil-5-fenilpent-4-in-1-il}hidroxiformamida;
 20 [1-({[4-(3,4-dimetoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 [1-({[4-(4-etiloxifenil)-1,4-diazepan-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 [1-({[(2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil}metil)oct-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 25 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetilpent-4-in-1-il]hidroxiformamida;
 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-4-pirrolidin-1-ilbut-2-in-1-il]hidroxiformamida;
 30 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-6-morfolin-4-il-hex-4-in-1-il]hidroxiformamida;
 [1-({[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}metil)-2,2-dimetil-hept-4-in-1-il]hidroxiformamida.

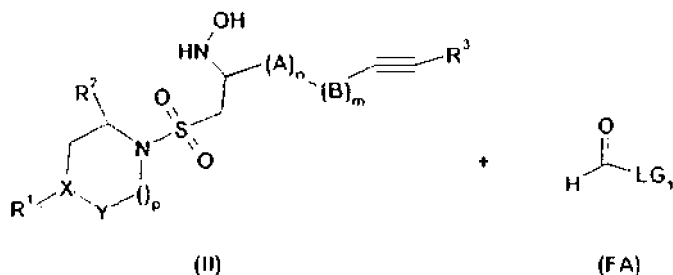
18. Un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17 para uso como un medicamento.

19. Uso de un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado de trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, accidente vascular cerebral, cáncer, trabajo de parto de pre-término, enfermedades respiratorias y fibrosis.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el trastorno autoinmune se selecciona de artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

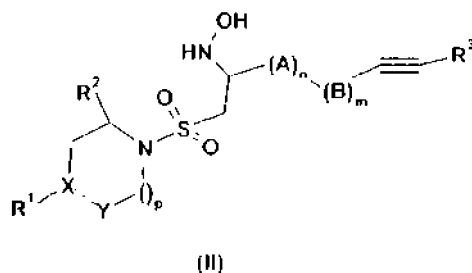
21. Una composición farmacéutica que comprende un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un procedimiento para la preparación de un derivado cíclico de sulfonilamino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un agente formilador de la fórmula (FA):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se define en las reivindicaciones anteriores; LG₁ es un grupo seleccionado de OH, -OAc, -O-Piv, -OCH₂CN, -OCH₂-CF₃, -O-fenilo y OPfp.

23. Un compuesto de conformidad con la fórmula (II):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se define en las reivindicaciones anteriores.

24. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 23, seleccionado del grupo:

N-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-({[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}metil)-2-propinil]hidroxilamina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butilil]sulfonil}piperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-(trimetilsilil)-3-butilil]sulfonil}-4-(2-piridinil)piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-fenil-3-butilil]sulfonil}piperazina;

1-[4-(benciloxi)fenil]-4-{[2-(hidroxiamino)-3-noninil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-5-fenil-3-pentinil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3-noninil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil}piperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-piridinil)-3-butilil]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)-3-butilil]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;

N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}-2-pentin-1-amina;

1-{[2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;

1-{[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;

1-(2-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;

4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;

1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-4-(3-metoxifenil)but-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;

3-[4-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-(hidroxiamino)but-1-in-1-il]quinolina;

4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;

1-{[2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il]sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;

ES 2 379 367 T3

- 1-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)-4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]but-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 5 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperazina;
- 1-bifenil-4-il-4-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 10 2-(4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazin-1-il}pirimidina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-fenilpiperazina;
- 15 1-(4-clorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-(2-metoxifenil)piperazina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-(3-metoxifenil)piperazina;
- 20 1-(4-fluorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- N,N-dietil-4-(hidroxiamino)-5-{{4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il}sulfonil}pent-2-in-1-amina;
- 25 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-fenoxifenil)piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)oct-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 30 1-{{4-(2-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
- 1-{{4-(4-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
- 35 4-(4-clorofenil)-1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperidina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metilfenil)piperidina;
- 1-{{4-(3-fluorofenil)-2-(hidroxiamino)but-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
- 40 1-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan;
- 1-(4-etoxifenil)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 45 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 4-[5-{{4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}-4-(hidroxiamino)pent-2-in-1-il]morfolina;
- 1-(3-clorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 50 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-{{2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil}-4-(3-metoxifenil)piperazina;
- 55 1-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil}-4-(4-metilfenil)piperidina;
- 1-(4-clorofenil)-4-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-(4-etoxifenil)-4-{{2-(hidroxiamino)-4-fenilbut-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 60 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{{2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-{{2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il}sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
- 65 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-{{2-(hidroxiamino)hept-3-in-1-il}sulfonil)piperazina;
- 1-(4-etoxifenil)-4-{{2-(hidroxiamino)-3,3-dimetil-6-fenilhex-5-in-1-il}sulfonil)piperazina;

ES 2 379 367 T3

1-(3,4-dimetoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;

1-(4-etoxifenil)-4-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-1,4-diazepan;

(2R)-4-(4-fluorofenil)-1-{[2-(hidroxiamino)non-3-in-1-il]sulfonil}-2-metilpiperazina;

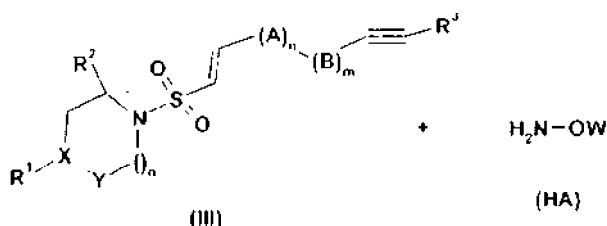
1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetilhex-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-5-pirrolidin-1-ilpent-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;

4-[7-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-6-(hidroxiamino)-5,5-dimetilhept-2-in-1-il]morfolina;

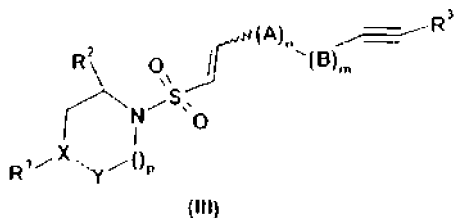
1-(4-fluorofenil)-4-{[2-(hidroxiamino)-3,3-dimetiloct-5-in-1-il]sulfonil}piperazina.

25. Un procedimiento para la preparación de un derivado cíclico de sulfonilamino, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con hidroxilamina o un derivado de hidroxilamina de la fórmula (HA):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se define en las reivindicaciones anteriores; W se selecciona de H, bencilo; TMS, TBDMS y THP.

26. Un compuesto de conformidad con la fórmula (III):



en donde A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n y p son como se define en las reivindicaciones anteriores.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, seleccionado del grupo:

1-{[(1E)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil}-4-(4-fluoro-fenil)piperazina;

1-{[(1Z)-4-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-buten-3-inil]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

1-(2-piridinil)-4-{[(1E)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

1-(2-piridinil)-4-{[(1Z)-4-(trimetilsilil)-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[(1E)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

1-(4-fluorofenil)-4-{[(1Z)-4-fenil-1-buten-3-inil]sulfonil}piperazina;

éter bencil-4-{4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil}fenflico;

éter bencil-4-{4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]-1-piperazinil}fenflico;

ES 2 379 367 T3

- 1-(4-fluorofenil)-4-{{(1E)-5-fenil-1-penten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{(1Z)-5-fenil-1-penten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 5 1-(4-fluorofenil)-4-[(1E)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-[(1Z)-1-nonen-3-inilsulfonil]piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 10 1-(4-fluorofenil)-4-{{(1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{{(1E)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 15 1-(4-metoxifenil)-4-{{(1Z)-4-(3-piridinil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-{{(1E)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- 20 1-(4-metoxifenil)-4-{{(1Z)-4-(3-metoxifenil)-1-buten-3-inil}sulfonil}piperazina;
- N,N-dietil-N-((4E)-5-{{4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil}sulfonil}-4-penten-2-inil)amina;
- N,N-dietil-N-((4Z)-5-{{4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil}sulfonil}-4-penten-2-inil)amina;
- 25 1-[(1E)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
- 1-[(1Z)-but-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
- 4-(4-metoxifenil)-1-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperidina;
- 30 1-[hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
- 1-(2-fluorofenil)-4-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
- 35 1-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-piridin-2-ilpiperazina;
- 1-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
- 4-(4-fluorofenil)-1-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
- 40 4-(4-metoxifenil)-1-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{4-(3-metoxifenil)but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
- 45 1-(4-fluorofenil)-4-[hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
- 1-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
- 3-((3E)-4-{{4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il}sulfonil}but-3-en-1-in-1-il)quinolina;
- 50 4-(4-fluorofenil)-1-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperidina;
- 1-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}-4-piridin-2-ilpiperazina;
- 55 1-(4-metoxifenil)-4-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
- 1-(4-fluorofenil)-4-{{4-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]but-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
- 1-(4-metoxifenil)-4-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
- 60 1-bifenil-4-il-4-{{4-fenilbut-1-en-3-in-1-il}sulfonil}piperazina;
- 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
- 65 2-{{4-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazin-1-il}pirimidina};
- 1-[non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-fenilpiperazina;

ES 2 379 367 T3

1-(4-clorofenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-(2-metoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 5 1-(3-metoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{[-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 N,N-dietil-5-{[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil}pent-4-en-2-in-1-amina;
 10 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazina;
 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-(4-fenoxifenil)piperazina;
 15 1-(4-fluorofenil)-4-[-oct-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{[-4-(2-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 1-{[-4-(4-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 20 4-(4-clorofenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]pipendina;
 4-(4-metilfenil)-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperidina;
 25 1-{[4-(3-fluorofenil)but-1-en-3-in-1-il]sulfonil}-4-(4-metoxifenil)piperidina;
 1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,4-diazepan;
 1-(4-etoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 30 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 4-(-5-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}pent-4-en-2-in-1-il)morfolina;
 35 1-(3-clorofenil)-4-(-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil)piperazina;
 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-(3-metoxifenil)-4-{[-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 40 4-(4-metilfenil)-1-{[-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il]sulfonil}piperidina;
 1-(4-clorofenil)-4-{[-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 45 1-(4-etoxifenil)-4-{[-4-fenilbut-1-en-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-(5-bromopiridin-2-il)-4-{[-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 1-{[-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il]sulfonil}-4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina;
 50 1-(5-cloropiridin-2-il)-4-[-hept-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-{[-3,3-dimetil-6-fenilhex-1-en-5-in-1-il]sulfonil}-4-(4-etoxifenil)piperazina;
 55 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 1-(4-etoxifenil)-4-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]-1,4-diazepan;
 (2R)-4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-[-non-1-en-3-in-1-ilsulfonil]piperazina;
 60 1-{[-3,3-dimetilhex-1-en-5-in-1-il]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina;
 1-(4-fluorofenil)-4-{[-5-pirrolidin-1-ilpent-1-en-3-in-1-il]sulfonil}piperazina;
 65 4-(7-{[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-5,5-dimetilhept-6-en-2-in-1-il)morfolina;
 1-{[-3,3-dimetiloct-1-en-5-in-1-il]sulfonil}-4-(4-fluorofenil)piperazina.