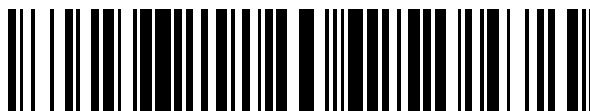


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 624**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010 E 10754506 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2477968**

54 Título: **Compuestos de N-[2-hidroxicarbamoil-2-(piperazinil)etil]benzamida, su preparación y su uso como inhibidores de TACE**

30 Prioridad:

17.09.2009 US 272369 P

17.09.2009 FR 0956376

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.02.2014

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)**

**Les Templiers 2400 Route des Colles
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**CHAMBON, SANDRINE;
CLARY, LAURENCE y
SCHUPPLI, MARLÈNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 442 624 T3

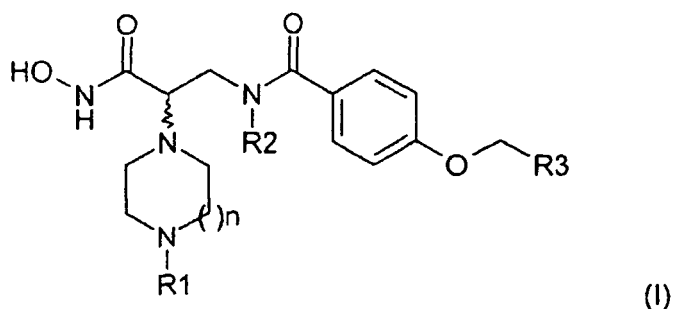
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-[2-hidroxicarbamoil-2-(piperazinil)etil]benzamida, su preparación y su uso como inhibidores de TACE

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de benceno-carboxamida que corresponden a la fórmula general (I) siguiente:



y también a su uso en medicina humana o veterinaria.

- 10 Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la enzima convertidora de TNF α , también conocida como TACE. Por lo tanto, se usan en el tratamiento de enfermedades para las que la reducción de la producción de TNF α representa un gran beneficio.

Los compuestos correspondientes a la fórmula general (I) también pueden usarse en composiciones cosméticas.

Técnica anterior

- 15 Las adamalinas ("ADAM" o desintegrina y metaloproteasa) son una subfamilia de enzimas cinc-metaloproteasas. Su ectodominio comprende un dominio de proteasa, cuya activación depende del cinc, un dominio de desintegrina y un dominio rico en cisteína. Hasta la fecha, se han identificado al menos 30 ADAM diferentes, siendo la primera de las mismas en caracterizarse la ADAM17, también conocida como TACE (enzima convertidora de TNF α) [Gueydan C y col. Med.Sci 1997, 13, 83- 88; Black R.A y col. Nature 1997, 385: 729- 733; Moss y col. Nature 1997, 385: 733- 736]. El ARNm de la TACE está presente en numerosos tejidos y más particularmente en monocitos, macrófagos, linfocitos T, pero también, por ejemplo, en queratinocitos.

- 20 La TACE es responsable de la escisión del pro-TNF α , una proteína de membrana de 26 kDa, lo que tiene como consecuencia la liberación de TNF α soluble, una proteína biológicamente activa de 17 kDa [Schlondorff y col. Biochem .J. 2000, 347, 131- 138]. El TNF α soluble liberada por la célula es capaz de actuar en sitios muy lejanos al sitio de síntesis. El TNF α está implicado en una serie amplia de procesos biológicos proinflamatorios [Aggarwal y col., Eur. Cytokine Netw., 1996, 7: 93- 124]. Varios estudios farmacológicos y clínicos han mostrado claramente que el bloqueo de los efectos del TNF α con anticuerpos específicos o agentes biológicos anti-TNF α (etanercept, adalimumab, infliximab) fue beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide [Feldman y col., Lancet, 1994, 344, 1105], diabetes mellitus no dependiente de insulina [Lohmander L.S. y col., Arthritis Rheum, 1993, 36, 1214- 1222] y la enfermedad de Crohn [MacDonald y col., Clin. Exp. Immunol. 1990, 81, 301].

- 30 El TNF α también tiene un papel fundamental durante el fenómeno inflamatorio que desencadena lesiones psoriáticas. Los niveles de TNF α en suero son altos en pacientes con psoriasis [Mussi A y col. J. Biol. Regul. Homeost Agents, 1997, 11, 115- 118]; los niveles de TNF α también son altos en las propias placas psoriáticas [Bonifati C. y col. Clin. Exp. Dermatol., 1994, 19, 383- 387]. Las células clave en la fisiopatología de la psoriasis son los queratinocitos, las células dendríticas y determinados linfocitos T. La interacción entre estas familias de células tiene como consecuencia una cascada inflamatoria que conduce a las lesiones características de psoriasis con liberación de TNF α [Kupper TS, N. Engl. J. Med, 2003, 349, 1987-1990]. Estudios clínicos para el tratamiento de psoriasis de placas de moderada a grave mediante agentes biológicos anti-TNF α (etanercept, adalimumab, infliximab) demostraron su eficacia tanto en lesiones psoriáticas como en la calidad de vida de los pacientes [Ortonne JP, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2005, 132 (8- 9 pt2), 4S6-9 y 2005, 132, 9S01- 9S70].

Así, los compuestos que inhiben la producción de TNF α son muy beneficiosos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades que implican la liberación de TNF α .

El documento US 2004/0072802 A1 divulga derivados de β -aminoácidos que se ha indicado que son útiles como

metaloproteasa y/o como inhibidores de TNF α .

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos novedosos que inhiben la enzima TACE (enzima convertidora de TNF α) y, por lo tanto, inhiben la secreción de TNF α soluble (forma activa de TNF α) por parte de las células. Estos compuestos novedosos son, por lo tanto, principios activos potenciales para el tratamiento de patologías que implican una reducción o una inhibición de la producción de TNF α . A modo de ilustración, y sin limitación, estas patologías son, por ejemplo, choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias de los huesos, infecciones por micobacteria, meningitis, enfermedades fibróticas, cardiopatías, crisis isquémica, rechazo de injerto, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedades que implican fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunitarias, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis juvenil crónica, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación ocular, enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriática.

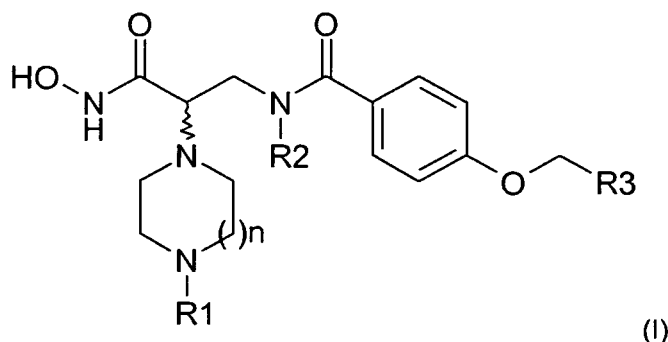
Estos compuestos son también principios activos potenciales para el tratamiento de patologías neurológicas que tienen una naturaleza inflamatoria, para las que la reducción de la producción de TNF α sería muy beneficiosa. Estas patologías, enumeradas a continuación de un modo no limitante son, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias desmielinizantes de la fibra nerviosa del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, artritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, cefaleas, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y crisis cerebral.

Se conoce ya una gran diversidad de inhibidores TACE, como se indica a continuación. No obstante, un gran número de estos inhibidores no actúan selectivamente sobre la enzima TACE con respecto a otras enzimas de la familia de ADAM y/o metaloproteasas de matriz (MMP). Sin embargo, la inhibición no selectiva de estas familias de enzimas induce efectos secundarios no deseados observados in vivo. Por ejemplo, la inhibición de MMP-1 (colagenasa-1) se ha asociado con problemas de toxicidad musculoesquelética. Como inhibidor no selectivo, puede mencionarse también el apratastat, un inhibidor conocido probado en ensayos clínicos en fase 2 para el tratamiento de artritis reumatoide (Curr Opin Investig Drugs. 2006 Nov; 7 (11), 1014- 1019). Este inhibidor es no selectivo para la enzima TACE en comparación con determinadas MMP (documento WO 00/44709; página 251, tabla 10, ejemplo 61).

Determinados derivados β -amido-hidroxiácidos se han descrito ya en los documentos WO 99/37625, WO 00/044730, WO 03/055856 y EP 01/301989 como inhibidores de metaloproteasa de matriz y/o inhibidores de TACE. Otras patentes (documentos WO 98/15525, WO 00/059874, WO 02/030873) reivindican derivados de amida no cíclicos como inhibidores de metaloproteasas de matriz y/o de TNF α y/o de agreganasa. Otros derivados β -amido-hidroxiácidos se describen como agentes antibacterianos en las patentes WO 04/062601 y WO 08/154642. La patente WO 01/070734 reivindica, en una estructura general muy amplia, derivados de β -aminoácido como inhibidores de metaloproteasas de matriz y de TNF α , sin que presenten resultados biológicos sobre la enzima TACE.

Sin embargo, el solicitante ha descubierto, de forma no esperada y sorprendentemente, que compuestos novedosos de fórmula general (I) tienen una actividad inhibidora de TACE y en particular inhiben la enzima TACE de forma selectiva con respecto a otras ADAM y MMP.

Así, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I) siguiente



en la que:

R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteroaralquilo, un radical heteroaralquilo sustituido, un radical $-C(O)-R_4$, un radical $-SO_2-R_4$ o un radical $C(O)OR_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;

R_2 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R_3 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterociclilo, un radical heterociclilo sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R_4 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo o un radical aralquilo sustituido;

n puede tomar los valores de 0, 1, 2 o 3;

y también las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptables, las sales de adición de los compuestos de la fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de los compuestos de fórmula general (I).

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse preferentemente las sales con un ácido orgánico o con un ácido inorgánico. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido masónico, ácido maleico, ácido canforsulfónico y ácido fumárico.

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse preferentemente las sales con una base orgánica o con una base inorgánica. Bases inorgánicas adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Entre estas bases, pueden mencionarse, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de calcio. Las bases orgánicas adecuadas incluyen aminas y aminoácidos. Entre las aminas, pueden mencionarse, por ejemplo, aminas primarias, secundarias o terciarias alifáticas o aromáticas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina, los 4 isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di- n- butilamina, pirrolidina, piperidina, morfina, dietanolfenilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina. Entre los aminoácidos, pueden mencionarse, por ejemplo, lisina, arginina y ornitina.

Según la presente invención, la expresión "radical alquilo inferior" denota una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Según la presente invención, la expresión "radical alquilo" denota una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que comprende de 1 a 10 átomos de carbono.

Según la presente invención, la expresión "radical alquenilo" denota una cadena basada en hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más enlaces dobles.

Según la presente invención, la expresión "radical alquinilo" denota una cadena basada en hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más enlaces triples.

Según la presente invención, la expresión "radical alquilo sustituido" denota una cadena basada en hidrocarburo saturada lineal o ramificada que comprende de 1 a 10 átomos de carbono y que está sustituida con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

Según la presente invención, la expresión "radical alquenilo sustituido" denota una cadena basada en hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o más enlaces dobles y que está sustituida con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

Según la presente invención, la expresión "radical alquinilo sustituido" denota una cadena basada en hidrocarburo insaturada lineal o ramificada que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o más enlaces triples y que está sustituida con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

Según la presente invención, el término "cicloalquilo" denota una cadena basada en hidrocarburo saturada cíclica que comprende de 3 a 7 átomos de carbono.

Según la presente invención, la expresión "cicloalquilo sustituido" denota una cadena basada en hidrocarburo saturada cíclica que comprende de 3 a 7 átomos de carbono y que está sustituida con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

Según la presente invención, la expresión "radical arilo" denota un anillo basado en hidrocarburo aromático o dos anillos basados en hidrocarburo aromáticos condensados. Los radicales arilo preferentes se seleccionan de entre radicales fenilo y naftilo.

Según la presente invención, la expresión "radical arilo sustituido" denota un anillo basado en hidrocarburo aromático o dos anillos basados en hidrocarburo aromáticos condensados sustituidos con uno o más grupos de átomos seleccionados de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

Según la presente invención, la expresión "radical aralquilo" denota un alquilo sustituido con un arilo.

Según la presente invención, la expresión "radical aralquilo sustituido" denota un alquilo sustituido con un arilo sustituido.

Según la presente invención, la expresión "radical heterocíclico" denota una cadena basada en hidrocarburo cíclica o policíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, S y N.

Según la presente invención, la expresión "radical heterocíclico sustituido" denota un radical heterocíclico sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

Según la presente invención, la expresión "radical heteroarilo" denota un radical heterocíclico aromático, es decir, una cadena basada en hidrocarburo aromática, cíclica o policíclica, que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, S y N.

Según la presente invención, la expresión "radical heteroarilo sustituido" denota un radical heteroarilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados, por ejemplo, de entre un alquilo, un alcoxi, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

Según la presente invención, la expresión "radical heteroaralquilo" denota un radical alquilo sustituido con un radical heteroarilo.

Según la presente invención, la expresión "radical heteroaralquilo sustituido" denota un radical heteroaralquilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

Según la presente invención, la expresión "radical alcoxi" denota un átomo de oxígeno sustituido con un radical alquilo.

Según la presente invención, la expresión "átomo de halógeno" denota un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) que entran dentro del ámbito de la presente invención, pueden mencionarse especialmente los compuestos siguientes:

- 1) 4-but-2-iniloxi-N-[2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 2) 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 3) 4-but-2-iniloxi-N-[(R)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 4) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-metoxibenzamida
- 5) 4-ciclopropilmetoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 6) 4-benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 7) 4-butoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 8) 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(tolueno-4-sulfonil)piperazin-1-il)etil]-benzamida
- 9) clorhidrato de 4-(4-fluorobenciloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-benzamida
- 10) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-trifluorometil-benciloxi)benzamida
- 11) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metilbenciloxi)-benzamida
- 12) [(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
- 13) 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-N-metilbenzamida
- 14) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 15) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzamida
- 16) 4-(4-hidroxibut-2-iniloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 17) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metoxibenciloxi)-benzamida
- 18) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzamida

- 19) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida
- 20) N-[(R)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 21) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 22) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 5 23) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 24) diclorhidrato de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 25) N-[(S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 26) N-[(S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-hidroxicarbamoiletíl]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 10 27) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 28) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)benzamida
- 29) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)-N-propilbenzamida
- 30) N-[(S)-2-(3-bencilimidazolidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
- 15 31) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(3-metanosulfonil-imidazolidin-1-il)etil]-4-(3-metilbenciloxi)-benzamida
- 32) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 33) N-[(S)-2-[1,4]diazepan-1-il-2-hidroxicarbamoil-etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 34) 4-(2-ciclopropilquinolin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]etil]benzamida
- 20 35) 4-(2-ciclopropilpiridin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-(4-etil[1,4]diazocan-1-il)-2-hidroxicarbamoil-etil]benzamida
- 36) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-[1,4]diazocan-1-il)etil]-4-(2-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 37) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 25 38) N-[(S)-2-(4-bencenosulfonilpiperazin-1-il)-2-hidroxicarbamoiletíl]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)benzamida
- 39) N-[(R)-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzamida
- 40) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 41) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metil-1H-indol-3-ilmetoxi)benzamida y
- 42) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletíl]-4-(2-isopropilbenzofuran-3-ilmetoxi)benzamida.
- 30 Los compuestos de fórmula general (I) se preparan según el esquema de reacción de la Figura 1 que se presenta a continuación.

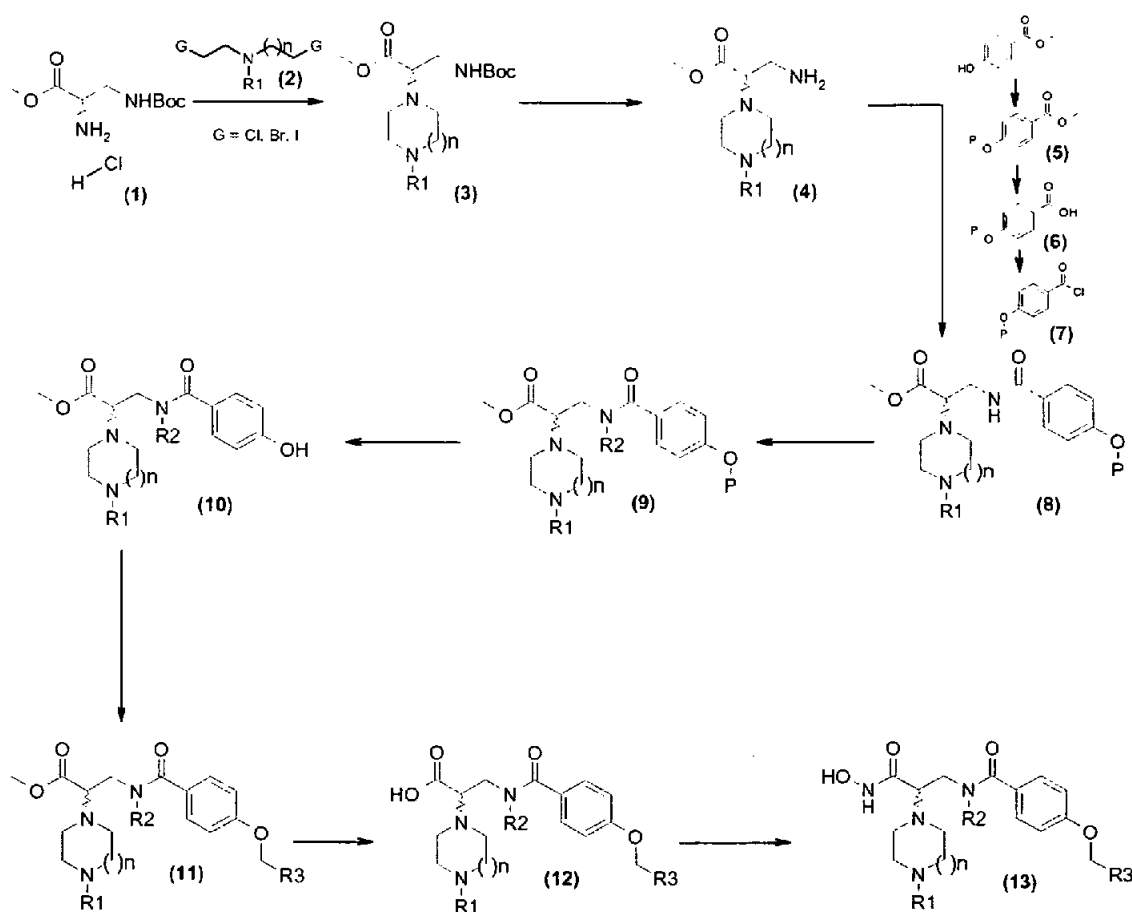
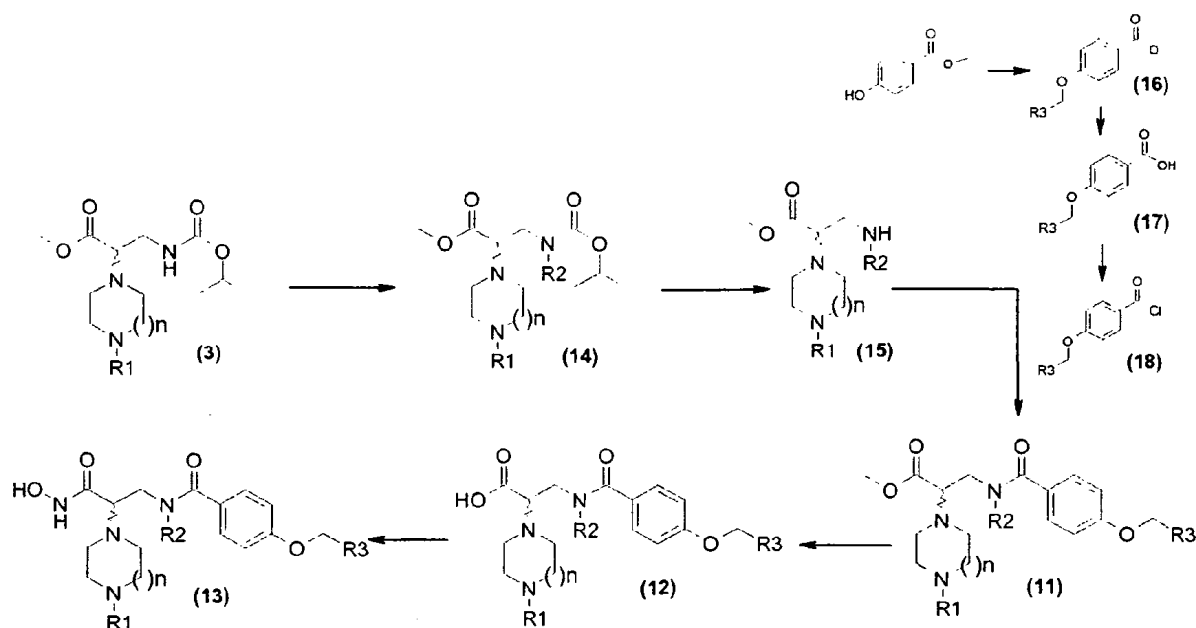


Figura 1

Según la figura 1, los compuestos **(3)** se obtienen mediante reacción entre el aminoácido **(1)** H-DAP(Boc)-OMe.HCl o H-(D)-DAP(Boc)-OMe.HCl y el compuesto **(2)** (comercial o preparado previamente) en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina a una temperatura de entre 60 °C y 120 °C. Los compuestos **(4)** se obtienen mediante desprotección de un grupo funcional amina de los compuestos **(3)** según procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, el uso de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol. Desprotegiendo el 4-hidroxibenzoato de metilo mediante reacción con bromuro de bencilo, por ejemplo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como 2-butanona, se obtiene el compuesto **(5)**. Después de la saponificación del compuesto **(5)** para conducir al derivado **(6)**, una reacción con cloruro de oxalilo en presencia de dimetilformamida en diclorometano, por ejemplo, conduce al derivado **(7)**.

Una reacción entre el compuesto **(4)** y el cloruro de 4-hidroxi-benzoilo O-protégido mediante un grupo bencilo, por ejemplo (P = CH₂-Ph) **(7)** en presencia de una base terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina en diclorometano conduce al compuesto **(8)**. Después, puede llevarse a cabo la N-alkilación del grupo funcional amida mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF para conducir al derivado **(9)**. El compuestos **(10)** se obtiene por desprotección según procedimientos conocidos por el experto en la técnica para la desprotección de un grupo funcional fenol. El compuestos **(11)** se obtiene mediante alquilación del grupo funcional fenol del compuesto **(10)** mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en acetona o mediante la reacción de Mitsunobu con un derivado de alcohol primario en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, por ejemplo. Mediante una reacción de saponificación en presencia de una base tal como hidróxido de litio en presencia de agua y tetrahidrofurano, se obtiene el compuesto **(12)**. En una última etapa, el compuesto **(13)** se obtiene mediante acoplamiento entre el O-(terc-butildimetil-silil)hidroxilamina, por ejemplo, y el derivado **(12)** en condiciones de enlace peptídico convencionales, usando, por ejemplo, como agentes de acoplamiento, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o TBTU y, como base, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida. La desprotección del ácido hidroxámico sililado formado de forma intermedia tiene lugar in situ o mediante lavado con una solución acuosa ácida para dar como resultado el compuesto **(13)**.

Otra alternativa para obtener el compuesto **(13)** se presenta en la Figura 2, a continuación.

**Figura 2**

Según el esquema de síntesis de la Figura 2, el derivado (3) puede alquilarse opcionalmente en presencia de una base tal como hidruro de sodio y de un haluro de alquilo dando dimetilformamida (14), de la que se obtiene el compuesto (15) según procedimientos convencionales para la desprotección de aminas tales como, por ejemplo, el uso de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol.

Mediante la alquilación del 4-hidroxibenzoato de metilo con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio, por ejemplo en un disolvente tal como 2-butanona, se obtiene el compuesto (16). Después de la saponificación del compuesto (16) para obtener el derivado (17), una reacción con cloruro de oxalilo en presencia de dimetilformamida en diclorometano, por ejemplo, da como resultado el derivado (18).

El derivado (11) se obtiene mediante reacción entre los compuestos (15) y (18) en presencia de una base tal como trietilamina en diclorometano, por ejemplo. Después, el compuesto (13) se obtiene a partir del derivado (11) según la misma ruta de reacción que se presenta en la Figura 1.

Una ruta de síntesis alternativa para obtener el compuesto (13) se presenta también en la Figura 3, a continuación.

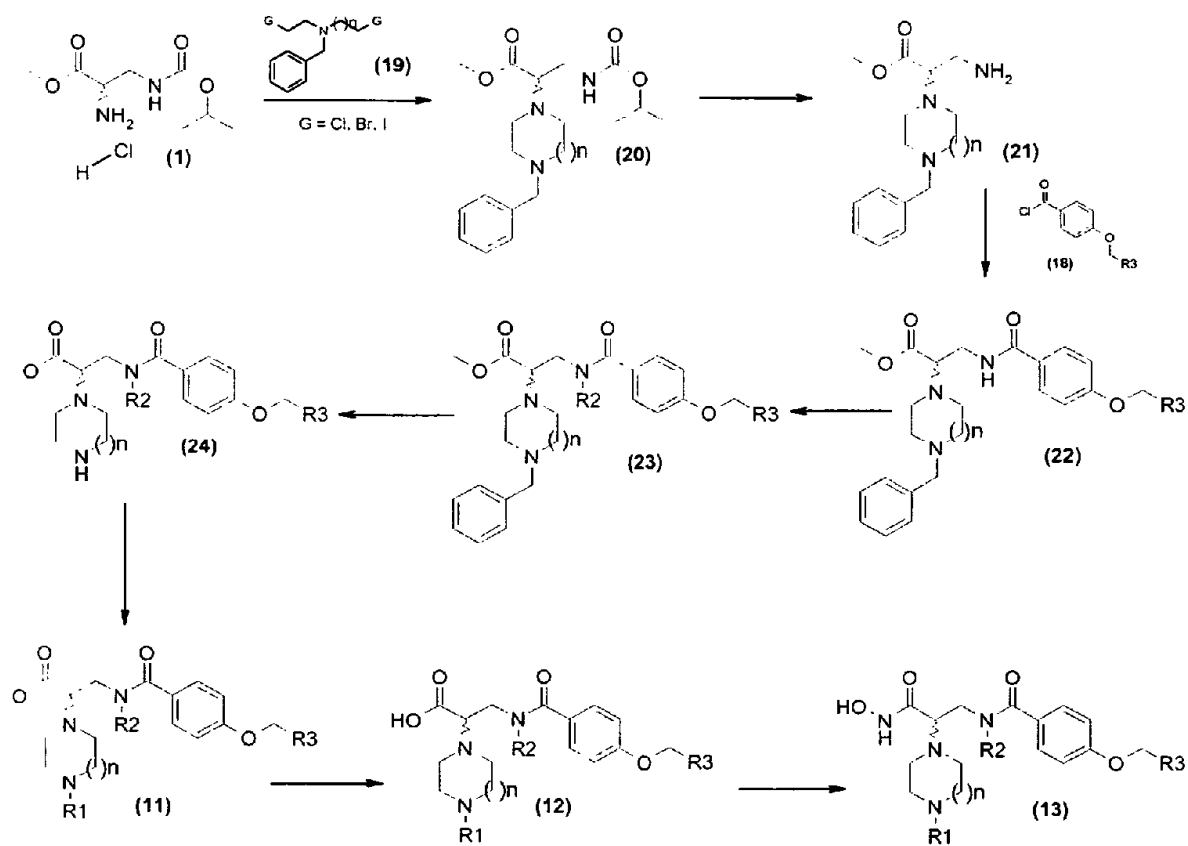


Figura 3

Según la Figura 3, el compuesto (20) se obtiene mediante reacción entre el aminoácido (1) H-DAP(Boc)-OMe.HCl o H-(D)-DAP(Boc)-OMe.HCl y el compuesto (19) (preparado previamente mediante reacción de bis(2-cloroetil)amina, por ejemplo, y bromuro de bencilo en presencia de carbonato de potasio en acetonitrilo) en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiltilamina a una temperatura de aproximadamente 120 °C. Después de la desprotección del grupo funcional amina, el compuesto (21) se condensa con cloruro de benzoilo (18) para dar como resultado el derivado (22). Después, puede llevarse a cabo la N-alquilación del grupo funcional amida mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF para dar el como resultado el derivado (23). En las condiciones convencionales de hidrogenación del compuesto (23) en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol, por ejemplo, se obtiene el compuesto (24). El compuesto (11) se obtiene según procedimientos convencionales de síntesis, por ejemplo mediante reacción del compuesto (24) con un cloruro de acilo, o un cloruro de sulfonilo, en presencia de trietilamina, o mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, por ejemplo. Después, el compuesto (13) se obtiene a partir del derivado (11) según la misma ruta de reacción que se presenta en las Figuras 1 y 2.

Una ruta de síntesis alternativa para los compuestos, en los que R₁ representa un radical -(CO)-R₄, se describe en la Figura 4.

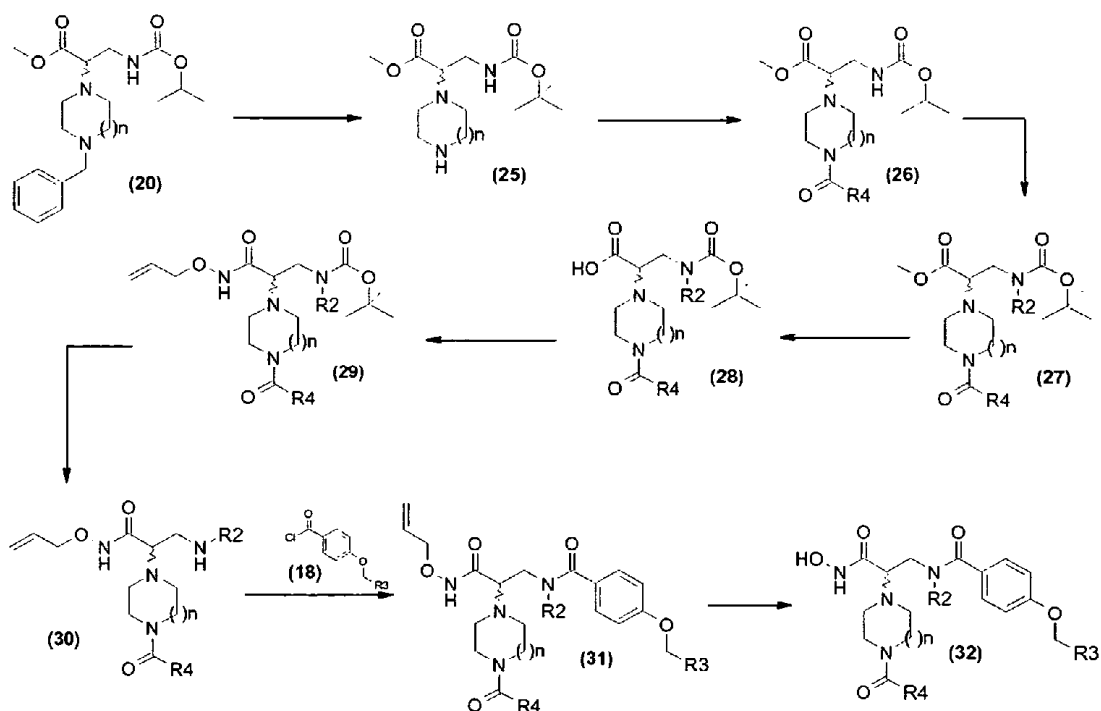


Figura 4

Después de la desprotección del grupo funcional amina del compuesto (20) según condicionaes de hidrogenación convencionales en presencia de paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol, por ejemplo, se obtiene el compuesto (25). Mediante reacción con un cloruro de acilo, R₄COCl, en presencia de una base tal como trietilamina, se obtiene el compuesto (26). Cuando R₂ representa un radical alquilo inferior, se llevar a cabo después la N-alkilación del carbamato mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente tal como DMF para proporcionar el derivado (27). Mediante una reacción de saponificación en presencia de una base tal como hidróxido de litio en presencia de agua y de tetrahidrofurano, por ejemplo, se prepara el compuesto (28). El acoplamiento entre clorhidrato de O-ailhidroxilamina, por ejemplo, y el derivado (28) posibilita la obtención del compuesto (29) en condiciones de acoplamiento peptídico convencionales. Para ello se usa, por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o TBTU como agentes de acoplamiento y trietilamina o diisopropiletilamina como base. La reacción tiene lugar en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida. Después de la desprotección del grupo funcional amina del compuesto (29) según procedimientos convencionales, se obtiene el compuesto (30). Se condensa con cloruro de benzoilo (18) para dar como resultado el compuesto (31). En una última etapa, el compuesto (32) se obtiene mediante desprotección del grupo funcional hidroxilamina del compuesto (31) según procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, tratamiento con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato de potasio en metanol.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son preferentes son en los que:

R₁ representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteroaralquilo, un radical heteroaralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄, un radical -SO₂-R₄ o un radical C(O)OR₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R₃ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo o un radical aralquilo sustituido;

n puede tomar los valores de 0, 1 o 2;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferentes son

aquellos para los que:

- 5 R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical $-C(O)-R_4$ o un radical $-SO_2-R_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;
 R_2 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;
 R_3 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;
10 R_4 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;
 n puede tomar los valores de 1 o 2;
y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.
- 15 Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son más particularmente preferentes son aquellos para los que:

- R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical $-C(O)-R_4$ o un radical $-SO_2-R_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;
 R_2 es un átomo de hidrógeno;
20 R_3 es un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;
 R_4 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;
25 n toma el valor de 1;
y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son incluso más particularmente preferentes son aquellos para los que:

- 30 R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical $-C(O)-R_4$ o un radical $-SO_2-R_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;
 R_2 es un átomo de hidrógeno;
 R_3 es un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;
35 R_4 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;
 n toma el valor de 1;
y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.
- 40

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son los más particularmente preferentes son aquellos para los que:

- R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical $-C(O)-R_4$ o un radical $-SO_2-R_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;
45 R_2 es un átomo de hidrógeno;
 R_3 es un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical heteroarilo o un radical heteroarilo sustituido;
 R_4 es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;
 n toma el valor de 1;
50 y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

- Los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de TACE muy buena y, en particular, inhiben la enzima TACE de forma selectiva con respecto a otras ADAM y MMP. La actividad inhibidora de la enzima TACE se mide en un ensayo enzimático y se cuantifica mediante la medición de la CI_{50} (concentración inhibidora necesaria para obtener el 50 % de inhibición de la enzima TACE), como se describe en el ejemplo 28. Los compuestos de la presente invención tienen una CI_{50} para TACE inferior o igual a 10 μM y más particularmente inferior o igual a 1 μM . Ventajosamente, los compuestos de la presente invención tienen una CI_{50} para TACE inferior o igual a 0,5 μM .
- 55

Ventajosamente, estos compuestos son también muy selectivos para TACE con respecto a las otras ADAM y MMP

(ensayo descrito en el ejemplo 29): su actividad inhibidora es al menos diez veces superior para TACE que para otras ADAM y MMP (es decir, el valor de CI_{50} para TACE es al menos diez veces inferior que para otras ADAM y MMP), y más ventajosamente al menos 100 veces superior.

5 La TACE (enzima convertidora de $TMF\alpha$) cataliza la formación de $TNF-\alpha$ soluble a partir de una proteína precursora ($TNF\alpha$ transmembrana) unida a las membranas de determinadas células. El $TNF\alpha$ es una citosina proinflamatoria que se sabe que tiene un papel en numerosas patologías que tienen una naturaleza inflamatoria.

10 La invención, por lo tanto, se refiere también a compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de patologías o trastornos asociados a la liberación de $TNF\alpha$. Un inhibidor de la enzima TACE de fórmula general (I) reduce la producción de $TNF\alpha$. Por lo tanto, se usa para el tratamiento de patologías asociadas a la liberación de $TNF\alpha$.

15 En consecuencia, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en la preparación de una composición farmacéutica en la que dicho compuesto tiene una actividad inhibidora para la enzima TACE. Por lo tanto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento de patologías o trastornos que mejoran mediante la inhibición de la enzima TACE.

20 El procedimiento de tratamiento terapéutico (humano o animal) comprende la administración o aplicación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) como inhibidor de TACE y, por lo tanto, como inhibidor de la producción de $TNF\alpha$ soluble. Así, la invención se refiere también a compuestos de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento de patologías o trastornos asociados a la producción de $TNF\alpha$.

25 En consecuencia, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento que se desea para el tratamiento de patologías para las que la reducción de la producción de $TNF\alpha$ tendría un gran beneficio. Específicamente, los compuestos según la invención son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento y la prevención de trastornos/enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias que se enumeran a continuación, pero que no son limitantes, tales como
30 choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias de los huesos, infecciones por micobacteria, meningitis, enfermedades fibróticas, cardiopatías, aterosclerosis, obesidad, crisis isquémica, rechazo de injerto, cáncer, enfermedades que implican fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunitarias, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis juvenil crónica, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación ocular, enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriática.

35 Estos compuestos son también principios activos potenciales para el tratamiento de patologías neurológicas que tienen una naturaleza inflamatoria, para las que la reducción de la producción de $TNF\alpha$ sería muy beneficiosa. Estas patologías, enumeradas a continuación de un modo no limitante son, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias desmielinizantes de fibra nerviosa del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomielitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, artritis
40 de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, cefaleas, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y crisis cerebral.

45 En consecuencia, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento que se desea para el tratamiento de patologías que tengan una naturaleza inflamatoria (como se ha indicado anteriormente en el presente documento) en las que está implicado el $TNF\alpha$.

50 La invención se refiere también al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento pretendido para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriática.

55 Una composición farmacéutica pretendida, en particular, para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable que es compatible con el modo de administración usado para esta composición, al menos un compuesto de fórmula general (I). Este compuestos de fórmula general (I) también puede estar en una de sus formas enantioméricas o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ahora se darán, a modo de ilustración y sin carácter limitante, varios ejemplos de la preparación de compuestos activos de fórmula (I) según la invención y también resultados de la actividad biológica de dichos compuestos.

Realizaciones ejemplares

Los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan mediante análisis de RMN de protón en un aparato Advanced 400 MHz Bruker.

5 Ejemplo 1: 4-But-2-iniloxi-N-[2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida*1-1: 2-(4-terc-Butoxicarbonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo*

Se añaden 19,5 g (141 mmol) de carbonato de potasio y después 19,5 ml (134 mmol) de bromomalonato de dimetilo a una solución de 25 g (134 mmol) de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 300 ml de acetonitrilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h y después se filtra para eliminar las sales insolubles y se concentra al vacío. El residuo bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 41 g (97 %) de 2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo en forma de un aceite transparente.

1-2: 2-(4-terc-Butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)malonato de dimetilo

Se añaden 3,5 g (87 mmol) de hidruro de sodio en porciones a una solución de 25 g (87 mmol) de 2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo en 250 ml de tetrahidrofurano enfriado a 2 °C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se lleva a 2 °C antes de la adición gota a gota de 21 g (87 mmol) de 2-(bromometil)isoindol-1,3-diona en 200 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h, se trata mediante la adición de 500 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 27,5 g (73 %) de 2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

1-3: 2-Aminometil-2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)malonato de dimetilo

Una solución de 2,9 ml (64 mmol) de hidrato de hidrazina en 8 ml de metanol se añade a una solución de 27,5 g (58 mmol) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilmetil)malonato de dimetilo en 300 ml de metanol enfriado previamente a -5 °C. El medio de reacción se agita de -5 °C a temperatura ambiente durante 3 h. Después de evaporación y de la adición de 300 ml de agua, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo y después la polaridad se aumentó a una mezcla 9/1 de acetato de etilo/metanol. Se obtienen, de este modo, 10 g (50 %) de 2-aminometil-2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo en forma de un aceite transparente.

1-4: 4-But-2-iniloxibenzoato de metilo

Se añaden 13,6 g (98,5 mmol) de carbonato de potasio y después 9,6 g (65,7 mmol) de 1-bromobut-2-ino a una solución que contiene 10 g (65,7 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metilo diluido en 250 ml de 2-butanona. El medio de reacción se agita a reflujo durante 5 h y después a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la filtración de las sales, el filtrado se concentra al vacío. Se obtienen 13,4 g (100 %) de 4-but-2-iniloxibenzoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro.

1-5: Ácido 4-but-2-iniloxibenzoico

Se añaden 26 ml (262 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración 10 N a una solución de 13,4 g (65,7 mmol) de 4-but-2-iniloxibenzoato de metilo diluido en 200 ml de tetrahidrofurano y 25 ml de agua. El medio de reacción se agita a reflujo durante 5 h y después a 45 °C durante 18 h. El medio de reacción se hidroliza, se diluye con acetato de etilo y después se lleva a pH = 6 usando una solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración 1 N. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 12,5 g (100 %) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico en forma de un sólido blanco.

1-6: Cloruro de 4-but-2-iniloxibenzoilo

Se añaden 2,8 ml (14,2 mmol) de dicitclohexilamina a una solución de 2,7 g (14,2 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico diluido en 30 ml de diclorometano. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, el medio de reacción se enfría a 0 °C y se añade lentamente 1,0 ml (14,2 mmol) de cloruro de tionilo. Después, la mezcla se agita lentamente a temperatura ambiente durante 1 h y 30 min, después las sales de dicitclohexilamina se precipitan añadiendo 50 ml de dietiléter. Después de la filtración del medio de reacción, el filtrado se concentra al vacío. Se obtienen 2,9 g (100 %) de cloruro de 4-but-2-iniloxibenzoilo en forma de un sólido marrón.

1-7: 2-(4-terc-Butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxibenzoilamino)metil]malonato de dimetilo

Se añaden 2 ml (14,2 mmol) de trietilamina y después 2,9 g (14,2 mmol) de cloruro de 4-but-2-iniloxibenzoilo diluido en 30 ml de tetrahidrofurano a una solución de 4 g (11,6 mmol) de 2-aminometil-2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo (preparado como se describe en el ejemplo 1-3) en 40 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, después se hidroliza y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 5/5 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 4,2 g (70 %) de 2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxibenzoilamino)metil]malonato de dimetilo en forma de un sólido beis.

1-8: 2-[(4-But-2-iniloxibenzoilamino)metil]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo

Se añaden 0,8 ml (5,7 mmol) de trietilamina y después 0,4 ml (5,7 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 2,2 g (3,6 mmol) de 2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxibenzoilamino)metil]malonato de dimetilo en 25 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 3 h, después los disolventes se evaporan al vacío y el producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano/metanol. Se obtienen 2 g (80 %) de 2-[(4-but-2-iniloxibenzoilamino)metil]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

1-9: Ácido 3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propanoico

Se añaden 0,5 ml (0,5 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración 1 N a una solución de 100 mg (0,2 mmol) de 2-[(4-but-2-iniloxibenzoilamino)metil]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)malonato de dimetilo en 4 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y después se hidroliza, se diluye con acetato de etilo y se lleva a un pH = 6 con solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de filtrar, los disolventes se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante recristalización en acetato de etilo. Se obtienen 30 mg (32 %) de ácido 3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

1-10: N-[2-terc-butoxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-but-2-iniloxibenzamida

Se añaden 50 mg (0,4 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y después 70 mg (0,4 mmol) of clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a una solución de 100 mg (0,2 mmol) de ácido 3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propanoico en 2 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 20 min antes de añadir una mezcla que contiene 30 mg (0,3 mmol) de clorhidrato de O-terc-butilhidroxilamina y 40 µl (0,3 mmol) de trietilamina. La mezcla se agita después a temperatura ambiente durante 20 h. Se añade diclorometano, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 100 mg (85 %) de N-[2-terc-butoxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-but-2-iniloxibenzamida en forma de un sólido blanco.

1-11: 4-But-2-iniloxi-N-[2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

Se disponen 100 mg (85 %) de N-[2-terc-butoxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-but-2-iniloxibenzamida en 3 ml de ácido trifluoroacético. Después de agitar durante 8 días a temperatura ambiente, la mezcla se concentra al vacío y después el producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol. Se obtienen 30 mg (34 %) de 4-but-2-iniloxi- N-[2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-benzamida en forma de un sólido beis.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 1,90 (s, 3H) ; 2,71- 2,75 (m, 4H) ; 2,91 (s, 3H) ; 3,10- 3,14 (m, 4H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,60 (m, 1H) ; 4,86 (s, 2H) ; 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,86 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 8,38 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) .

Ejemplo 2: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida**2-1: N,N-bis(2-cloroetil)metanosulfonamida**

Se añaden 8,6 ml (62 mmol) de trietilamina a una solución de 5 g (28 mmol) de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina en 60 ml de diclorometano. Después de la filtración de las sales, se añaden 2,4 ml (31 mmol) de cloruro de metanosulfonilo al filtrado obtenido y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la adición de agua, el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 5,8 g (94 %) de N,N- bis(2-cloroetil)metanosulfonamida en forma de un sólido beis.

2-2: (S)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Una solución de 5 g (20 mmol) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y 4,3 g

(20 mmol) de *N,N*-bis(2-cloroetil)metanosulfonamida en 65 ml de *N,N*-diisopropiletilamina se calienta a 127 °C con agitación vigorosa durante 18 h. Después de la adición de agua, el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,3 g (46 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

2-3: Clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Se añaden gota a gota 15 ml de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol que tiene una concentración 5-6 N a una solución de 2,7 g (7,4 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en 30 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 2 h, se concentra al vacío y después se recoge en 20 ml de metanol y 150 ml de dietiléter. El producto precipita, se filtra, se enjuaga con dietiléter y después se seca al vacío. Se obtienen 2,3 g (100 %) de clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

2-4: (S)-3-(4-But-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Se añaden 210 mg (1,5 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y después 290 mg (1,5 mmol) of clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a una solución de 260 mg (1,9 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico (preparado como se describe en el ejemplo 1-5) en 10 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 15 minutos y se añade una mezcla de 420 mg (1,4 mmol) de clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo y 390 mg (2,8 mmol) de trietilamina en 3 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y 30 min, se calienta a 50 °C, en un periodo de 1 h y 30 min, después se hidroliza con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano/metanol. Se obtienen 620 mg (100 %) de (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

2-5: Ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propanoico

Se añaden 2,1 ml (2,1 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de litio que tiene una concentración 1 N a una solución de 610 mg (1,4 mmol) de (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en 12 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y después los disolventes se concentran al vacío. La mezcla se lleva a pH = 6 mediante la adición de 2,5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración 1 N. El sólido que precipita se filtra, se enjuaga con agua y después con dietiléter y se seca al vacío. Se obtienen 420 mg (72 %) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

2-6: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

Se añaden 150 mg (1,1 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 210 mg (1,1 mmol) of clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a una solución de 420 mg (1 mmol) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)propanoico en 8 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita durante 20 minutos y después se añaden 160 mg (1,1 mmol) de *O*-terc-butildimetilsililhidroxilamina en 2 ml de dimetilformamida. Después, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h y después se hidroliza con 10 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % y se agita durante 1 h adicional. El pH se lleva a 8 añadiendo una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el producto se extrae con 2-butanol. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentra. El producto bruto obtenido se recristaliza en etanol y se obtienen 320 mg (74 %) de 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 127 °C.

RMN de ¹H (δ, DMSO): 1,84 (s, 3H) ; 2,60- 2,70 (m, 4H) ; 2,84 (s, 3H) ; 2,95- 3,10 (m, 4H) ; 3,40- 3,50 (m, 2H) ; 3,51- 3,58 (m, 1H) ; 4,81 (s, 2H) ; 7,03 (d, J=7,2 Hz, 2H) ; 7,80 (d, J=7,2 Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 3: 4-But-2-iniloxi-N-[(R)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

3-1: *N,N*-Bis(2-cloroetil)metanosulfonamida

Se añaden 17 ml (123,2 mmol) de trietilamina a una solución de 10 g (56 mmol) de clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina en 100 ml de diclorometano. Después de la filtración de las sales, se añaden 4,6 ml (58,8 mmol) de cloruro de metanosulfonilo al filtrado obtenido y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la adición de agua, el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 11,6 g (94 %) de *N,N*-bis(2-cloroetil)metanosulfonamida en forma de un sólido beis.

3-2: (R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Una solución de 6 g (23,6 mmol) de clorhidrato de (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y 5,2 g (23,6 mmol) de *N,N*-bis(2-cloroetil)metanosulfonamida en 80 ml de *N,N*-diisopropiletilamina se calienta a 125°C con agitación vigorosa durante 18 h. Después de la adición de agua, el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 5/5 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,8 g (44 %) de (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

3-3: Clorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Se añaden gota a gota 15 ml de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol que tiene una concentración 5-6 N a una solución de 3,8 g (10,4 mmol) de (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en 50 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 3 h, se concentra al vacío y después se recoge en dietiléter. El producto precipita, se filtra, se enjuaga con dietiléter y después se seca al vacío. Se obtienen 3 g (97 %) de clorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

3-4: (R)-3-(4-But-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-4, partiendo de 0,5 g (3,3 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico (preparado como se describe en el ejemplo 1-5) y 1 g (3,3 mmol) de clorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 1,3 g (90 %) de (R)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

3-5: Ácido (R)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 1,3 g (3 mmol) de (R)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 950 mg (75 %) de ácido (R)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

3-6: 4-But-2-iniloxi-N-[(R)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 950 mg de ácido (R)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 60 mg (60 %) de 4-But-2-iniloxi-N-[(R)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 211 °C.

Análisis HPLC/EM: columna C18 Gemini, 150 x 3 mm, 3 micrómetros, caudal: 0,5 ml/min, acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %/agua + ácido fórmico al 0,1 %

Tiempo de retención: 9,5 min, M+H: 439.

Ejemplo 4: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-metoxibenzamida**4-1: 4-(2-Metoxietoximetoxi)benzoato de metilo:**

Se añaden 3,2 g (78,9 mmol) de hidruro de sodio al 60 % a una solución de 10 g (65,7 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metilo en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añaden 8,3 g (72,3 mmol) de cloruro de 2-metoxietoximetilo. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 16 g (100 %) de 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

4-2: Ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico

Se añaden 15 g (375 mmol) de hidróxido de sodio en polvo a una solución de 18 g (75 mmol) de 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoato de metilo en 250 ml de tetrahidrofurano, 80 ml de agua y 30 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 18 h y después se hidroliza, se diluye con acetato de etilo y se lleva a un pH = 6 con solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración 1 N. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 16 g (95 %) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico en forma de un sólido blanco.

4-3: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

Se disponen 1,1 g (5 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico en solución en 15 ml de dimetilformamida y después se añaden 0,7 g (5,5 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 1,1 g (5,5 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida. El medio de reacción se agita durante 20 minutos antes de añadir una mezcla de 1,5 g (5 mmol) de clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en 2-3) y de 1,4 ml (9,9 mmol) de trietilamina en 15 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a 50 °C durante 1 h y 30 min y después a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la hidrólisis con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la posterior extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol. Se obtienen 1,6 g (68 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

4-4: (S)-3-(4-Hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

Se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico al 98 % a una solución de 1,6 g (3,4 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-propanoato de metilo en 15 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de metanol. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se hidroliza con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 1,1 g (85 %) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

4-5: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(9-metoxibenzoilamino)propanoato de metilo

Se añaden 100 mg (0,8 mmol) de carbonato de potasio y 0,1 ml (2 mmol) de yoduro de metilo a una solución de 250 mg (0,7 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en 10 ml de metiletilcetona. El medio de reacción se calienta a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar se filtra y después se concentra. Se obtienen 260 mg (100 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-metoxibenzoilamino)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

4-6: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-metoxibenzoilamino)propanoico

Se añade 1 ml (1 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de litio que tiene una concentración 1 N a una solución de 260 mg (0,7 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-metoxibenzoilamino)propanoato de metilo en 8 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Los disolventes se concentran al vacío, el medio de reacción se lleva a pH = 6 con solución acuosa de ácido acético que tiene una concentración 1 N. El producto precipita y el residuo se recoge en 10 ml de agua y se agita durante 1 h. El sólido se filtra, se enjuaga con agua y con dietiléter y después se seca. Se obtienen 190 mg (76 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-metoxibenzoilamino)propanoico en forma de un sólido blanco.

4-7: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-metoxibenzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 200 mg (0,5 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-metoxibenzoilamino)propanoico, se obtienen 60 mg (31 %) de N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-metoxibenzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 158 °C.

RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,70- 2,77 (m, 4H) ; 2,85 (s, 3H) ; 3,02- 3,15 (m, 4H) ; 3,30 (s, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,82 (s, 3H) ; 7,02 (d, J=8,4 Hz, 2H) ; 7,85 (d, J=8,4 Hz, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H) ; 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 5: 4-Ciclopropilmetoxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

5-1: (S)-3-(4-Ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 250 mg (0,7 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 0,5 ml (5,2 mmol) de (bromoetil)ciclopropano, se obtienen 290 mg (100 %) de (S)-3-(4-ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

5-2: Ácido (S)-3-(4-ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 290 mg (0,7 mmol) de (S)-3-(4-ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 240 mg (86 %) de ácido (S)-3-(4-ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

5-3: 4-Ciclopropilmetoxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 240 mg (0,6 mmol) de ácido (S)-3-(4-ciclopropilmetoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 10 mg (4 %) de 4-ciclopropilmetoxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido

beis.

Análisis de HPLC/EM: columna C18 Gemini, 150 x 3 mm, 3 micrómetros, caudal: 0,5 ml/min, acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %/agua + ácido fórmico al 0,1 %

Tiempo de retención: 21 min, M+H: 441.

5 **Ejemplo 6: 4-Benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida**

6-1: (S)-3-(4-Benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 300 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 0,1 ml (0,9 mmol) de bromuro de bencilo, se obtienen 370 mg (100 %) de (S)-3-(4-benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

6-2: Ácido (S)-3-(4-benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 370 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 340 mg (94 %) de ácido (S)-3-(4-benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

15 **6-3: 4-Benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida**

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 340 mg (0,7 mmol) de ácido (S)-3-(4-benciloxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 160 mg (46 %) de 4-benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 150 °C.

RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,65- 2,80 (m, 4H) ; 2,88 (s, 3H) ; 3,04- 3,15 (m, 4H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,40- 3,50 (m, 1H) ; 3,57- 3,63 (m, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2H) ; 7,31- 7,45 (m, 3H) ; 7,45- 7,51 (m, 2H) ; 7,85 (d, J=8,6 Hz, 2H) ; 8,36 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H) ; 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 7: 4-Butoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

7-1: (S)-3-(4-Butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 250 mg (0,7 mmol) de (S)-3-(4-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 0,5 ml (5 mmol) de yoduro de butilo, se obtienen 300 mg (100 %) de (S)-3-(4-butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

7-2: Ácido (S)-3-(4-butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 300 mg (0,7 mmol) de (S)-3-(4-butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 200 mg (71 %) de ácido (S)-3-(4-butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

7-3: 4-Butoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 200 mg (0,5 mmol) de ácido (S)-3-(4-butoxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 100 mg (55 %) de 4-benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 130 °C.

RMN de ¹H (δ, DMSO): 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H) ; 1,40- 1,49 (m, 2H) ; 1,68- 1,75 (m, 2H) ; 2,60- 2,75 (m, 4H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,03- 3,11 (m, 4H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,40- 3,45 (m, 1H) ; 3,52- 3,60 (m, 1H) ; 4,04 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 7,00 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 7,85 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 8,31 (t, J=5 Hz, 1H) ; 8,91 (s, 1H) ; 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 8: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(tolueno-4-sulfonil)piperazin-1-il]etil]benzamida

40 **8-1: 2-[(Tolueno-4-sulfonil)(2-trifluorometano-sulfonil)oxietil]amino]trifluorometanosulfonato de etilo**

Se añaden gota a gota 7,1 ml (42,5 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico a una solución de 5 g (19,3 mmol) de N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbenceno-sulfonamida y 3,4 ml (42,5 mmol) de piridina en 75 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la adición de agua, se extrae con diclorometano. Se obtienen 9 g de residuo bruto y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 5 g (50 %) de 2-[(tolueno-4-sulfonil)(2-trifluorometano-sulfonil)oxietil]amino]trifluorometanosulfonato de etilo en forma de sólido blanco.

8-2: (S)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo

Una solución de 2 g (3,9 mmol) de 2-[(tolueno-4-sulfonyl)(2-trifluorometano-sulfonyloxy)amino]trifluorometanosulfonato de etilo, 1 g (3,9 mmol) de clorhidrato de 2-amino-3-terc-butoxipropanoato de metilo y 1,8 g (12,9 mmol) de carbonato de potasio en 25 ml de acetonitrilo se calienta a 60 °C durante 18 h. Después de la adición de agua, el medio se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 3 g de residuo bruto y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo y después se aumentó la polaridad a 7/3. Se obtiene 1 g (60 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

8-3: (S)-3-Amino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo

Una solución que contiene 1 g (2,3 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en 10 ml de diclorometano y 2,6 ml (3,4 mmol) de ácido trifluoroacético se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta un pH de 8, el medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 780 mg (100 %) de (S)-3-amino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en forma de un aceite.

8-4: (S)-3-(4-But-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo

Se añaden 700 mg (2,1 mmol) de (S)-3-amino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en 3 ml de dimetilformamida a una solución de 390 mg (2,1 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico (preparado como se describe en el ejemplo 1-5), 304 mg (2,3 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 431 mg (2,3 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en 5 ml de DMF. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 h. Después de la adición de acetato de etilo y agua, el medio de reacción se lleva a pH de 8 con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 8/2 de heptano/acetato de etilo y después se aumentó la polaridad a 4/6. Se obtiene 1 g (95 %) de (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

8-5: Ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonyl)piperazin-1-il)]propanoico

Se añaden 1,6 ml (1,6 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio a una solución de 400 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano y el medio se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la adición de agua y de ácido acético hasta un pH de 4, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, después se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 400 mg (100 %) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonyl)piperazin-1-il)]propanoico en forma de un sólido blanco.

8-6: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-[4-(tolueno-4-sulfonyl)piperazin-1-il]etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 400 mg (0,8 mmol) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino-2-[4-(tolueno-4-sulfonyl)piperazin-1-il)]propanoico, y después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano/metanol, se obtienen 150 mg (37 %) de 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-[4-(tolueno-4-sulfonyl)piperazin-1-il]etil]benzamida en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 1,90 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,85 (m, 4H); 3,25-3,40 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 4,85 (s, 2H); 7,02 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,66 (m, 2H); 7,77 (d, J=8 Hz, 2H); 8,29 (t, J=5,6 Hz, 1H); 8,90 (s, 1H); 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 9: 4-(4-Fluorobenciloxi)-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)etil]benzamida

9-1: (S)-3-[4-(4-Fluorobenciloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 170 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 0,1 ml (0,7 mmol) de 1-bromometil-4-fluorobenceno, se obtienen 220 mg (100 %) de (S)-3-[4-(4-fluorobenciloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

9-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)-3-[4-(4-fluorobenciloxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 220 mg (0,4 mmol) de (S)-3-[4-(4-fluorobenciloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)]propanoato de metilo, se obtienen 180 mg (86 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)-3-[4-(4-fluorobenciloxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

9-3: 4-(4-Fluorobenciloxi)-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 180 mg (0,4 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonylpiperazin-1-il)-3-

[4-(4-fluorobenciloxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 130 mg (65 %) de 4-(4-fluorobenciloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 194 °C.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 3,00 (s, 3H) ; 3,10- 3,50 (m, 8H) ; 3,60- 3,70 (m, 1H) ; 3,72- 3,90 (m, 2H) ; 5,16 (s, 2H) ; 7,08 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 7,23 (t, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,87 (d, J=8,7 Hz, 2H) ; 8,64 (s, 1H) ; 11,25 (s, 1H).

Ejemplo 10: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-trifluorometil-benciloxi)benzamida

10-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 170 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 160 mg (0,7 mmol) de 1-bromometil-4-trifluorometilbenceno, se obtienen 240 mg (100 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

10-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 240 mg (0,4 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 200 mg (82 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

10-3: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-trifluorometil-benciloxi)benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 200 mg (0,4 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 195 mg (95%) de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-trifluorometil-benciloxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 192 °C.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,60- 2,73 (m, 4H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,01- 3,10 (m, 4H) ; 3,35- 3,45 (m, 2H) ; 3,52- 3,60 (m, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 7,08 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,67 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 7,77 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,82 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 8,34 (t, J=5,3 Hz, 1H) ; 8,89 (s, 1H) ; 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 11: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metilbenciloxi)benzamida

11-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 140 mg (0,4 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 100 mg (0,5 mmol) de 1-bromometil-4-metilbenceno, se obtienen 180 mg (100 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

11-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-(4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 180 mg (0,4 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 140 mg (82 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

11-3: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metilbenciloxi)benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 140 mg (0,3 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metilbenciloxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 100 mg (67%) de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metil-benciloxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 180 °C.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,70 (s, 3H) ; 2,58- 2,72 (m, 4H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,00- 3,10 (m, 4H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,35- 3,45 (m, 1H) ; 3,50- 3,60 (m, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 7,05 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 7,20 (d, J=7,8 Hz, 2H) ; 7,33 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 7,79 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 8,30 (s, 1H) ; 8,89 (s, 1H) ; 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 12: [(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidrobenzofurano-5-carboxamida

12-1: (S)-3-[(2,3-Dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-4, partiendo de 500 mg (1,5 mmol) de clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 2-3) y de 290 mg (1,8 mmol) de ácido 2,3-dihidrobenzofurano-5-carboxílico, se obtienen 410 mg (67 %) de (S)-3-[(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

12-2: Ácido (S)-3-[(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 410 mg (3 mmol) de (S)-3-[(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 300 mg (77 %) de ácido (S)-3-[(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

5 12-3: [(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidrobenzofurano-5-carboxamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 300 mg (0,8 mmol) de ácido (S)-3-[(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-amino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 80 mg (26 %) de [(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-2,3-dihidrobenzofurano-5-carboxamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 185 °C.

10 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,55- 2,75 (m, 4H) ; 2,83 (s, 3H) ; 3,00- 3,10 (m, 4H) ; 3,19 (t, J=8,5 Hz, 2H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,43 (m, 1H) ; 3,55 (m, 1H) ; 4,57 (t, J=8,5 Hz, 2H) ; 6,78 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 8,27 (s, 1H) ; 10,67 (m, 1H).

Ejemplo 13: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-N-metilbenzamida**13-1: (S)-3-(terc-Butoxicarbonilmetilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo**

15 Se añaden 100 mg (2,5 mmol) de hidruro de sodio al 60 % a una solución a 0 °C de 610 mg (1,7 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 2-2) en 10 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añaden 0,2 ml (3,3 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 410 mg (65 %) de (S)-3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

13-2: Clorhidrato de ((S)-3-amino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

25 De un modo similar al ejemplo 2-3, partiendo de 410 mg (1,1 mmol) de (S)-3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 320 mg (94 %) de clorhidrato de ((S)-3-amino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

13-3: (S)-3-[(4-but-2-iliniloxibenzoil)metil-amino]-2-(1-metanosulfonilpiperazin-4-il)propanoato de metilo

30 De un modo similar al ejemplo 2-4, partiendo de 320 mg (1 mmol) de clorhidrato de ((S)-3-amino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo y de 210 mg (1,1 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico (preparado como se describe en el ejemplo 1-5), se obtienen 340 mg (74 %) de (S)-3-[(4-but-2-iliniloxibenzoil)metil-amino]-2-(1-metanosulfonilpiperazin-4-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

13-4: Ácido (S)-3-[(4-but-2-iniloxibenzoil)metilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

35 De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 340 mg (3 mmol) de (S)-3-[(4-but-2-iniloxibenzoil)metilamino]-2-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)propanoato de metilo, se obtienen 260 mg (81 %) de ácido (S)-3-[(4-but-2-iniloxibenzoil)metilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

13-5: 4-But-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-N-metilbenzamida

40 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 260 mg (0,6 mmol) de ácido (S)-3-[(4-but-2-iniloxibenzoil)metilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 70 mg (26 %) de 4-but-2-iniloxi-N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-N-metilbenzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 145 °C.

RMN de ¹H (δ, DMSO): 1,83 (s, 3H) ; 2,34 (m, 1H) ; 2,52- 2,75 (m, 3H) ; 2,85 (s, 3H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,90- 3,10 (m, 4H) ; 3,35- 3,45 (m, 3H) ; 4,79 (s, 2H) ; 7,00 (d, J=8,6 Hz, 2H) ; 7,35 (d, J=6,2 Hz, 2H) ; 8,98 (s, 1H) ; 10,70 (s, 1H).

45 Ejemplo 14: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida**14-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo**

50 De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 400 mg (1 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 240 mg (1,2 mmol) de 4-clorometil-4-metilquinolina, se obtienen 460 mg (82 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

14-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 460 mg (0,85 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 370 mg (82 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

5 14-3: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 370 mg (0,7 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 280 mg (74 %) de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 175 °C.

10 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,63 (s, 3H) ; 2,65- 2,75 (m, 4H) ; 2,83 (s, 3H) ; 2,98- 3,10 (m, 4H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,40- 3,50 (m, 1H) ; 3,52- 3,62 (m, 1H) ; 5,67 (s, 2H) ; 7,20 (d, J=7,8 Hz, 2H) ; 7,55- 7,60 (m, 2H) ; 7,74 (t, J=7,2 Hz, 1H) ; 7,87 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 7,97 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 8,94 (s, 1H) ; 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 15: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(naftalen-4-ilmetoxi)benzamida

15 15-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 300 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 200 mg (1,2 mmol) de 1-bromometilnaftaleno, se obtienen 320 mg (78 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20 15-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 320 mg (0,6 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 270 mg (87 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

15-3: N-[(S)-2-Hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzamida

25 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 270 mg (0,5 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 100 mg (36 %) de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(naftalen-1-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 170 °C.

30 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,60- 2,75 (m, 4H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,00- 3,15 (m, 4H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,41 (m, 1H) ; 3,57 (m, 1H) ; 5,62 (s, 2H) ; 7,16 (d, J=8,6 Hz, 2H) ; 7,45- 7,60 (m, 3H) ; 7,69 (d, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,84 (d, J=8,5 Hz, 2H) ; 7,90- 8,00 (m, 2H) ; 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 8,90 (s, 1H) ; 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 16: 4-(4-Hidroxi-but-2-iniloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

35 16-1: (S)-3-[4-[4-(terc-Butildimetilsilanil-oxi)but-2-iniloxi]benzoilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 400 mg (1 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-benzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 270 mg (1,2 mmol) de terc-butil-(4-cloro-but-2-iniloxi)-dimetilsilano, se obtienen 510 mg (88 %) de (S)-3-[4-[4-(terc-butildimetilsilanil-oxi)but-2-iniloxi]benzoilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

40 16-2: Ácido (S)-3-[4-(4-Hidroxi-but-2-iniloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 510 mg (3 mmol) de (S)-3-[4-[4-(terc-butildimetilsilanil-oxi)but-2-iniloxi]benzoilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 205 mg (52 %) de ácido (S)-3-[4-(4-hidroxi-but-2-iniloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

45 16-3: 4-(4-Hidroxi-but-2-iniloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 205 mg (0,5 mmol) de ácido (S)-3-[4-(4-hidroxi-but-2-iniloxi)benzoilamino]-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoico, se obtienen 40 mg (19 %) de 4-(4-hidroxi-but-2-iniloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 162 °C.

50

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,55- 2,70 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,90- 3,00 (m, 4H) ; 3,38 (m, 3H) ; 4,10 (s, 2H) ; 4,88 (s, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,00- 7,05 (m, 2H) ; 7,80- 7,82 (d, J=8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 17: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metoxibenciloxi)benzamida

17-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo

- 5 De un modo similar al ejemplo 4-5, partiendo de 300 mg (0,8 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 0,14 ml (0,9 mmol) de 1-bromometil-4-metoxibenceno, se obtienen 390 mg (100 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

17-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoico

- 10 De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 390 mg (0,8 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 343 mg (90 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

17-3: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metoxi-benciloxi)benzamida

- 15 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 343 mg (0,7 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(4-metoxibenciloxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 70 mg (20 %) de N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(4-metoxibenciloxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 148 °C.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,94 (s, 3H) ; 2,98- 3,10 (m, 2H) ; 3,15- 3,40 (m, 8H) ; 3,50- 3,60 (m, 1H) ; 3,76 (s, 3H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,94 (, 2H) ; 7,06 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H) ; 7,84 (m, 2H) ; 8,54 (s, 1H) ; 9,25 (m, 1H) ; 11,09 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 18: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida**

18-1: (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

- 25 Se añaden 1 g (3,2 mmol) de carbonato de cesio y 280 mg (1,7 mmol) de clorhidrato de 4-clorometilpiridina a una solución de 560 mg (1,4 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) en 20 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a 80 °C durante 24 h. El medio de reacción se enfría, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava una vez con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 30/70 de heptano/acetato de etilo + metanol al 10 %. Se obtienen 430 mg (62 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

18-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 430 mg (0,9 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 360 mg (86 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

- 35 18-3: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 360 mg (0,8 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 230 mg (62 %) de N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 213 °C.

- 40 RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,55- 2,70 (m, 4H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,02- 3,09 (m, 4H) ; 3,35- 3,50 (m, 2H) ; 3,50- 3,60 (m, 1H) ; 5,26 (s, 2H) ; 7,07 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,44 (d, J=5,9 Hz, 2H) ; 7,83 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 8,36 (m, 1H) ; 8,58 (d, J=8 Hz, 2H) ; 8,89 (s, 1H) ; 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 19: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida

- 45 19-1 : (S)-2-(9-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 18-1, partiendo de 400 mg (1 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 198 mg (1,1 mmol) de 1-clorometil-4-metilnaftaleno, se obtienen 259 mg (90 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

- 50 19-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 259 mg (0,5 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 227 mg (90 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

19-3: *N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilnaftalen-4-ilmetoxi)benzamida*

- 5 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 222 mg (46 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 280 mg (46 %) de *N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida* en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 155 °C.

10 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,45 (s, 3H) ; 2,59 (m, 4H) ; 2,76 (s, 3H) ; 2,97 (m, 4H) ; 3,26 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 5,47 (s, 2H) ; 7,08 (d, J=8,7 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 3H) ; 7,81 (m, 4H) ; 7,94 (d, J=8,36 Hz, 1H) ; 8,25 (m, 1H) ; 8,81 (m, 1H) ; 10,54 (s, 1H).

Ejemplo 20: N-[(R)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

20-1: *(R)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo*

- 15 De un modo similar al ejemplo 2-2, partiendo de 6 g (23,6 mmol) del clorhidrato de (R)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y de 5,2 g (23,6 mmol) de *N,N*-bis(2-cloroetil)metanosulfonamida (preparada como se describe en el ejemplo 2-1), se obtienen 3,8 g (44 %) de (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro.

20-2: *Diclorhidrato de ((R)-3-amino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo*

- 20 De un modo similar al ejemplo 2-3, partiendo de 3,8 g (10,4 mmol) de (R)-3-terc-butoxicarbonilmetilamino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 3 g (97 %) de diclorhidrato de ((R)-3-amino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

20-3: *(R)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo*

- 25 De un modo similar al ejemplo 4-3, partiendo de 560 mg (1,7 mmol) de diclorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo y de 500 mg (1,5 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico (preparado como se describe en el ejemplo 4-2), se obtienen 600 mg (85 %) de (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20-4: *(R)-3-(4-Hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo*

- 30 De un modo similar al ejemplo 4-4, partiendo de 600 mg (1,3 mmol) de (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 400 mg (100 %) de (R)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20-5: *(R)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo*

- 35 De un modo similar al ejemplo 18-1, partiendo de 400 mg (1 mmol) de (R)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo y de 211 mg (1,1 mmol) de 4-clorometil-2-metilquinolina, se obtienen 330 mg (60 %) de (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20-6: *Ácido (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico*

- 40 De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 290 mg (0,5 mmol) de (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 240 mg (86 %) de ácido (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

20-7: *N-[(R)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

- De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 250 mg (0,5 mmol) de ácido (R)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 89 mg (33 %) de *N-[(R)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida* en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,35 (m, 2H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,88 (m, 6H) ; 3,17 (m, 4H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,70 (m, 1H) ; 5,88 (s, 2H) ; 7,30 (d, J=8,6 Hz, 2H) ; 7,84- 7,98 (m, 4H) ; 8,02 (m, 1H) ; 8,17 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; 8,37 (d, J=8,04 Hz, 1H) ; 8,48 (s, 1H) ; 9,11 (m, 1H) ; 10,85 (m, 1H).

Ejemplo 21: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida

21-1 : (S)-2-(4-Metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 18-1, partiendo de 400 mg (1 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 4-4) y de 203 mg (1,1 mmol) de 4-(clorometil)quinolina, se obtienen 363 mg (66 %) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo pálido.

21-2: Ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 362 mg (0,7 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 326 mg (92 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico.

21-3: N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 211 mg (0,6 mmol) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-1-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 36 mg (11 %) de N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(quinolin-1-ilmetoxi)benzamida en forma de un polvo beis.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,66 (m, 4H) ; 2,85 (s, 3H) ; 3,06 (m, 5H) ; 3,42 (m, 1H) ; 3,55 (m, 1H) ; 5,75 (s, 2H) ; 7,21 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 7,67 (m, 2H) ; 7,83 (m, 3H) ; 8,09 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; 8,19 (t, J=8 Hz, 1H) ; 8,34 (d, J=4,9 Hz, 1H) ; 8,92 (d, J=4,3 Hz, 2H) ; 10,63 (s, 1H) .

Ejemplo 22: N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida**22-1: Bencil-bis(2-yodoetil)amina**

Se añaden 5,7 ml (37,2 mmol) de trietilamina a una solución de 10 g (37,2 mmol) de clorhidrato de bencil-bis(2-cloroetil)amina en 300 ml de acetona. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 30 minutos y después se lleva a temperatura ambiente y se filtra. Se añaden 16,8 g (111,6 mmol) de yoduro de sodio al filtrado y después el medio de reacción se calienta a reflujo durante 29 h. Se añaden 11,2 g (74,4 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla se calienta a 50 °C durante 18 h. La acetona se evapora y el residuo se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 9,6 g (63 %) de bencil-bis(2-yodoetil)amina en forma de un aceite amarillo.

22-2: (S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-2, partiendo de 5,9 g (23 mmol) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y 9,6 g (23 mmol) de bencil-bis(2-yodoetil)amina, se obtienen 5,6 g (64 %) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

22-3: Triclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-3, partiendo de 5,6 g (14,8 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo, se obtienen 5 g (88 %) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

22-4: (S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-3, partiendo de 3,2 g (14,2 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico (preparado como se describe en el ejemplo 4-2) y de 5 g (12,9 mmol) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 6,4 g (100 %) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

22-5: (S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 4-4, partiendo de 1,1 g (2,3 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 0,71 g (79 %) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

22-6: (S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 18-1, partiendo de 0,5 g (2,2 mmol) de clorhidrato de 4-clorometil-2-metilquinolina y de 0,7 g (1,8 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo en 20 ml de 2-butanona, se obtienen 0,7 g (75 %) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido naranja.

22-7: Ácido (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 0,7 g (1,3 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 0,7 g (92 %) de ácido (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido beis.

22-8: *N-[(S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxycarbamoil-etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

- 5 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 0,7 g (1,2 mmol) de ácido (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 120 mg (19 %) de *N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxycarbamoil-etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida* en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 169 °C.

10 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,37 (m, 4H); 2,62 (m, 4H); 2,71 (s, 3H); 3,28 (t, J=7 Hz, 1H); 3,45 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 5,72 (s, 2H); 7,19-7,40 (m, 7H); 7,62 (m, 2H); 7,80 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,88 (d, J=8 Hz, 2H); 8,02 (d, J=8 Hz, 1H); 8,15 (d, J=8 Hz, 1H); 8,30 (m, 1H); 8,88 (s, 1H); 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 23: *N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

23-1: *(S)-3-[4-(2-Metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-piperazin-1-ilpropanoato de metilo*

- 15 Se añaden 520 mg de paladio al 10 % en peso sobre carbono a una solución de 5,2 g (10,7 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 22-4) en 80 ml de etanol previamente desgasificado en una corriente de nitrógeno y la mezcla se dispone en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra sobre celite. El filtrado se concentra dando 3,8 g (90 %) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-piperazin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

23-2: *(S)-3-[4-(2-Metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo*

- 25 De un modo similar al ejemplo 2-1, partiendo de 0,2 ml (1,9 mmol) de cloruro de 2-propanosulfonilo y de 0,7 g (1,8 mmol) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-piperazin-1-ilpropanoato de metilo, se obtienen 0,6 g (68 %) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

23-3: *(S)-3-[4-Hidroxibenzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo*

De un modo similar al ejemplo 4-4, partiendo de 600 mg (1,2 mmol) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo, se obtienen 500 mg (100 %) de (S)-3-[4-hidroxibenzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

- 30 23-4: *(S)-3-[4-(2-Metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo*

De un modo similar al ejemplo 18-1, partiendo de 500 mg (1,2 mmol) de (S)-3-[4-hidroxibenzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo y de 300 mg (1,5 mmol) de clorhidrato de 4-clorometil-2-metilquinolina, se obtienen 560 mg (81 %) de (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

- 35 23-5: *Ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoico*

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 560 mg (1 mmol) de (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoato de metilo, se obtienen 490 mg (91 %) de ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoico en forma de un sólido blanco.

- 40 23-6: *N-[(S)-2-Hidroxycarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 490 mg (0,9 mmol) de ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]propanoico, se obtienen 250 mg (50 %) de *N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida* en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 188 °C.

- 45 RMN de ¹H (δ, DMSO): 1,19 (d, J=6,8 Hz, 6H); 2,60 (m, 4H); 2,67 (s, 3H); 3,19 (m, 4H); 3,32 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 5,68 (s, 2H); 7,22 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,76 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,98 (d, J=8,3 Hz, 1H); 8,11 (d, J=8 Hz, 1H); 8,34 (m, 1H); 8,89 (m, 1H); 10,62 (m, 1H).

Ejemplo 24: *Diclorhidrato de N-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metano-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

- 50 Se añaden 300 µl de una solución 5/6 N de ácido clorhídrico en isopropanol a una solución de 300 mg (0,6 mmol) de

N-[(*S*)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzamida (preparada como se describe en el ejemplo 14.3) en 6 ml de isopropanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el medio de reacción se filtra. El sólido se lava con isopropanol y después se recrystaliza en una mezcla de agua/isopropanol, se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 261 mg (34 %) de diclorhidrato de *N*-[(*S*)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzamida en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (δ , CD_3OD): 2,87 (s, 3H); 2,95- 3,00 (m, 4H); 3,05 (s, 3H); 3,30 (m, 4H); 3,55 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 5,98 (s, 2H); 7,30 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7,90 (m, 2H); 8,00 (m, 1H); 8,20 (m, 3H); 8,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 25: *N*-[(*S*)-2-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-hidroxicarbamoiletal]-4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzamida

25-1: Bis(2-cloroetil)etilamina

Se añaden 24 ml (330 mmol) de cloruro de tionilo a una solución de 20 g (150 mmol) de 2-[etil-(2-hidroxi)etil]amino]etanol en 200 ml de diclorometano enfriada a 0 °C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la adición de 50 ml de agua y la adición gradual posterior de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta un pH de 7, el medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 19,5 g (76 %) de bis(2-cloroetil)etilamina en forma de un aceite marrón.

25-2: (*S*)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-2, partiendo de 5 g (19,6 mmol) de clorhidrato de (*S*)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y de 3,3 g (19,6 mmol) de bis(2-cloroetil)etilamina, se obtienen 2,5 g (40%) de (*S*)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite marrón claro.

25-3: Triclorhidrato de (*S*)-3-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo

De un modo similar al ejemplo 2-3, partiendo de 2,5 g (7,9 mmol) de (*S*)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 1,4 g (54 %) de triclorhidrato de (*S*)-3-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

25-4: 4-(2-Metilquinolin-4-il-metoxi)benzoato de bencilo

Se disponen 3,6 g (26,3 mmol) de carbonato de potasio, 5 g (21,9 mmol) de clorhidrato de 4-clorometil-2-metilquinolina y 5,2 g (23 mmol) de 4-hidroxibenzoato de bencilo en solución en 30 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se calienta a 60 °C durante 18 h y después se añade agua. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 3,6 g (43 %) de 4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoato de bencilo en forma de un sólido amarillo claro.

25-5: Ácido 4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoico

Se añaden 2,3 ml (18,6 mmol) de una solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio y 5 ml de agua a una solución de 3,6 g (9,3 mmol) de 4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoato de bencilo diluido en 20 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de metanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y después se añade 1 ml de una solución acuosa 8 N de hidróxido de sodio y la mezcla se calienta a 70 °C durante 5 h. Después de la evaporación del tetrahidrofurano, se añade agua y una solución acuosa 1 N de ácido acético. La suspensión se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se filtra. El sólido obtenido se seca al vacío a 40 °C durante 6 h. Se obtiene 2,2 g (81 %) de ácido 4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoico en forma de un sólido blanco.

25-6: (*S*)-2-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

Se disuelven 0,6 g (2,1 mmol) de ácido 4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoico en 10 ml de dimetilformamida y después 0,7 g (2,3 mmol) de tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y se añaden 1,1 ml (6,3 mmol) de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añade una solución de 700 mg (2,1 mmol) de triclorhidrato de 3-amino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo y se añaden 1,1 ml (6,3 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h y después se hidroliza con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con una mezcla 93/7 de diclorometano/metanol, dando 840 mg (81 %) de (*S*)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

25-7: Ácido (*S*)-2-(4-Etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzoilamino]propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 800 mg (1,7 mmol) de (S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 780 mg (96 %) de ácido (S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido beis.

25-8: N-[(S)-2-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

- 5 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 800 mg (1,6 mmol) de ácido (S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 30 mg (4 %) de N-[(S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 184 °C.

10 RMN de ¹H (δ, DMSO): 0,97 (t, J=7 Hz, 3H); 2,32 (m, 4H); 2,58 (m, 4H); 2,66 (s, 3H); 3,24 (t, J=6,9 Hz, 1H); 3,34 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,56 (m, 1H); 5,68 (s, 2H); 7,21 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,75 (t, J=7,2 Hz, 1H); 7,84 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,97 (d, J=8 Hz, 1H); 8,11 (d, J=8 Hz, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 26: N-[(S)-2-[4-(4-Fluoro-bencil)piperazin-1-il]-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

26-1: Bis(2-cloroetil)(4-fluorobencil)amina

- 15 Se añaden 8,5 g (61,6 mmol) de carbonato de potasio y 3,8 ml (30,8 mmol) de 1-bromometil-4-fluorobenceno a una solución de 5 g (28 mmol) de 2-[etil-(2-hidroxietil)amino]etanol en 80 ml de acetonitrilo. La mezcla se calienta durante 5 h a 60 °C y después se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 6,9 g (100 %) de bis(2-cloroetil)(4-fluorobencil)amina en forma de un aceite incoloro.

26-2: (S)-3-terc-Butoxicarbonilamino-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propanoato de metilo

- 20 De un modo similar al ejemplo 2-2, partiendo de 7,1 g (28 mmol) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo comercial y de 6,9 g (28 mmol) de bis(2-cloroetil)(4-fluorobencil)amina, se obtienen 5,3 g (48 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de un aceite marrón claro.

26-3: Triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propanoato de metilo

- 25 De un modo similar al ejemplo 2-3, partiendo de 5,3 g (13,4 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 5,4 g (100 %) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de un sólido beis.

26-4: (S)-2-(4-Fluorobencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

- 30 De un modo similar al ejemplo 25-6, partiendo de 1,1 g (3,7 mmol) de ácido 4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoico (preparado como se describe en el ejemplo 25-5) y de 1,5 g (3,7 mmol) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-fluorobencilpiperazin-1-il)propanoato de metilo, se obtienen 1,7 g (80 %) de (S)-2-(4-fluorobencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

26-5: Ácido (S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

- 35 De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 1,7 g (3 mmol) de (S)-2-(4-fluorobencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 1,4 g (87 %) de ácido (S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido beis.

26-6: N-[(S)-2-[4-(4-Fluoro-bencil)piperazin-1-il]-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

- 40 De un modo similar al ejemplo 2-6, partiendo de 1,5 g (2,6 mmol) de ácido (S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico, se obtienen 450 mg (30 %) de N-[(S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-hidroxycarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido beis que tiene un punto de fusión de 167 °C.

45 RMN de ¹H (δ, DMSO): 2,32 (m, 4H); 2,57 (m, 4H); 2,66 (s, 3H); 3,23 (t, J=7 Hz, 1H); 3,34 (s, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 5,68 (s, 2H); 7,12 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,21 (d, J=8,9 Hz, 2H); 7,30 (m, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,75 (m, 1H); 7,83 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,97 (d, J=8,2 Hz, 1H); 8,11 (d, J=8 Hz, 1H); 8,26 (t, J=5,3 Hz, 1H); 8,84 (s, 1H); 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 27: N-[2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida

27-1: 2-Trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo

- 50 Una mezcla de 2,1 g (37,6 mmol) de hidróxido de potasio y 6,7 g (30,1 mmol) de yoduro de aminopiridinio en 20 ml de agua se añade a una solución de 2,5 g (15,1 mmol) de 4,4,4-trifluorobut-2-inoato de etilo en 25 ml de

diclorometano. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 80/20 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,8 g (73 %) de 2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo.

27-2: (2-Trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol

Una solución de 2,8 g (10,8 mmol) de 2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota a una mezcla de 0,5 g (11,9 mmol) de hidróxido de aluminio y litio en suspensión en 45 ml de tetrahidrofurano a -70 °C. Después de agitar durante 3 h a -70 °C, la mezcla se lleva a temperatura ambiente, después se añaden 1,8 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La fase orgánica se filtra, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 2,3 g (100 %) de (2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol en forma de un sólido amarillo.

27-3: (S)-2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

Se añaden respectivamente 795 mg (3,0 mmol) de trifenilfosfina y 565 mg (2,6 mmol) de (2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol a una solución de 800 mg (2,0 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo (preparada como se describe en el ejemplo 22-5) en 8 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añaden 595 ml (3,0 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y el medio se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Después de evaporar a sequedad, el residuo bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 100 %. Se obtienen 590 mg (49 %) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro.

27-4: Ácido 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluoro-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]-propanoico

De un modo similar al ejemplo 2-5, partiendo de 590 mg (0,7 mmol) de (S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo, se obtienen 190 mg (47 %) de ácido 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluoro-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

27-5: N-[2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxicarbamioetil]-4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida

Se añaden 106 g (0,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 0,2 ml (1,2 mmol) de diisopropiletilamina a una solución de 190 mg (0,3 mmol) de ácido 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluoro-metilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzoilamino]-propanoico en 10 ml de dimetilformamida. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se añaden 53 mg (0,4 mmol) de O-terc-butildimetilsililhidroxilamina diluida en 3 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, después se hidroliza con 1 ml de una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y 2 ml de agua y se agita durante 1 h. La mezcla se lleva después a pH = 8 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se precipita en una mezcla de heptano/acetato de etilo y después se filtra. El sólido obtenido se recrystaliza en acetato de etilo. Se obtienen 41 mg (21 %) de N-[2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamioetil]-4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (δ , DMSO): 2,38 (m, 4H); 2,61 (m, 4H); 3,25 (m, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,52 (m, 1H); 5,42 (s, 2H); 7,10 (d, J=8,8 Hz, 2H); 7,18 (t, J=1,2 Hz, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,50 (m, 1H); 7,80 (d, J=8,8 Hz, 2H); 8,05 (d, J=9 Hz, 1H); 8,25 (m, 1H); 8,86 (m, 2H), 10,57 (m, 1H).

Ejemplo 28: Ensayo enzimático de inhibición de TACE.

Descripción del ensayo

Los productos se disuelven en DMSO a una concentración 10 mM. Se lleva a cabo una dilución seriada de 3 veces durante 10 etapas para lograr un intervalo de concentración que vaya de 10 μM a una concentración final 0,5 nM.

La enzima TACE es una producción interna (llevada a cabo según la publicación "Protein Eng Des Sel, 2006, 19, 155- 161") y se añade para lograr una señal equivalente a 6 veces el ruido de fondo durante 2 h a 37 °C. La reacción tiene lugar en un medio tamponado: Tris 50 mM, 4 % de glicerina, pH 7,4. El sustrato fluorescente es MCAPro-Leu-Ala-Val-(Dpa)-Arg-Ser-Ser-Arg-NH₂ (sistema de referencia R&D: ES003). El sustrato es escindido por la enzima entre la alanina y la valina, liberando así un péptido fluorescente (excitación: 320 nm, emisión: 420 nm). El sustrato se usa a una concentración 40 μM . La reacción se lleva a cabo en un volumen final de 10 μl (4 μl de inhibidor, 4 μl de sustrato, 2 μl de enzima) en una placa de 384 pocillos de volumen bajo (referencia Corning: 3676). La placa se

incuba durante 2 h a temperatura ambiente y después se lee en modo fluorescencia usando un aparato Pherastar (BMG labtech). Los valores de CI_{50} se determinan usando un programa informático de procesamiento matemático (XLfit).

Ensayo de los productos

Ejemplo N°	% de inhibición de TACE a 10 μ M	CI_{50} -TACE (nM)
Ej 1	100	32
Ej 2	100	28
Ej 4	100	160
Ej 5	100	200
Ej 6	100	40
Ej 8	100	54
Ej 9	98	21
Ej 10	97	117
Ej 11	96	95
Ej 13	98	22
Ej 14	98	35
Ej 16	97	35
Ej 17	98	70
Ej 18	98	99
Ej 19	90	138
Ej 21	96	118
Ej 22	97	79
Ej 23	97	102
Ej 24	98	88
Ej 25	90	45
Ej 27	95	81

5

En base a los resultados obtenidos en el ensayo enzimático de TACE descrito anteriormente, los compuestos reivindicados en la presente invención son inhibidores de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE) y, por lo tanto, pueden ser principios activos potenciales para el tratamiento de patologías para las que la reducción de la producción de TNF-alfa representaría un gran beneficio.

10 Ejemplo 29: Ensayo de selectividad

Principio del ensayo:

Las moléculas se analizan en estudios de dosis-respuesta sobre las enzimas MMP1, MMP3, MMP9, ADAM9 y ADAM10 según el mismo protocolo que se ha descrito para la enzima TACE en el ejemplo 28 pero con sustratos diferentes (sistema de referencia R&D de MMP: P126-990 y sistema de referencia R&D de ADAM: ES003).

15 Las enzimas se adquirieron de Calbiochem.

Ensayo de los productos:

Ejemplo	CI_5 (nM)					
	MMP1	MMP3	MMP9	ADAM9	ADAM10	TACE
2	>10000	6306	>10000	3251	942	28
14	2605	6827	>10000	>10000	5795	35
27	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	81
apratatstat	145	10	82	85	71	5

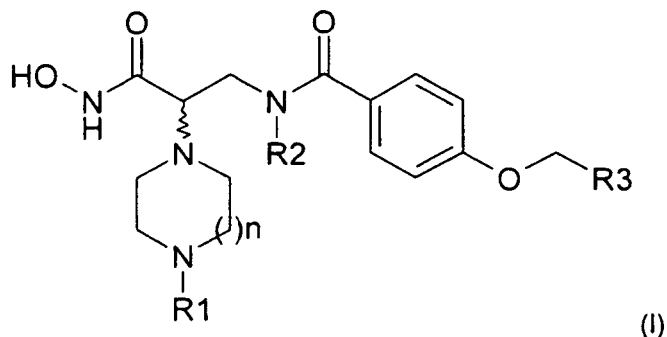
20 En base a los resultados obtenidos en el ensayo de selectividad descrito anteriormente, estos compuestos son también muy selectivos para TACE en comparación con otros ADAM y MMP, es decir, tienen unos valores de CI_{50} para otros ADAM o MMP al menos 10 veces superiores que los obtenidos para TACE, y más ventajosamente al menos 100 veces superiores.

Sin embargo, en tanto en cuanto es conocido que la inhibición no selectiva de estas familias de enzimas induce

efectos secundarios no deseados observados in vivo, la inhibición selectiva de TACE en comparación con otras enzimas debería posibilitar la reducción de efectos secundarios no deseados durante la administración de estos compuestos para el tratamiento de patologías para las que la reducción de la producción de TNF-alfa representaría un gran beneficio.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I) dada a continuación:



en la que:

- 5 R_1 representa un hidrógeno; un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono; un radical alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquenilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alquinilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquinilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido; un radical heteroaralquilo; un radical heteroaralquilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical $-C(O)-R_4$; un radical $-SO_2-R_4$ o un radical $C(O)OR_4$, teniendo R_4 los significados que se dan a continuación;
- 10 R_2 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior que comprende de 1 a 4 átomos de carbono;
- 15 R_3 es un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono; un radical alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo;
- 20 un radical alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquenilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alquinilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquinilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo, un radical arilo; un radical arilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido; un radical heterocíclico; un radical heterocíclico sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical cicloalquilo; un radical cicloalquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical heteroarilo; un radical heteroarilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados, por ejemplo, de entre un alquilo, un alcoxi, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical heteroaralquilo; un radical heteroaralquilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro;
- 25 R_4 es un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono; un radical alquilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquenilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo;
- 30 un radical alquinilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alquinilo sustituido con uno o más radicales seleccionados de entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo, un radical arilo; un radical arilo sustituido con uno o más grupos de átomos seleccionados de entre un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical aralquilo o un radical aralquilo sustituido;
- 35 n puede tomar los valores de 0, 1, 2 o 3;
- 40 y también las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, las sales de adición de los compuestos de la fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de los compuestos de fórmula general (I).
- 45 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que las sales de adición se obtienen con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido

maleico, ácido canforsulfónico y ácido fumárico.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que las sales de adición se obtienen con una base farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina, los 4 isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di- n- butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, dietanolfenilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina, isoquinolina, lisina, arginina y ornitina.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteroaralquilo, un radical heteroaralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄, un radical -SO₂-R₄ o un radical C(O)OR₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R₃ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo o un radical aralquilo sustituido;

n puede tomar los valores de 0, 1 o 2;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ representa un hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄ o un radical -SO₂-R₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R₃ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;

n puede tomar los valores de 1 o 2;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ representa un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄ o un radical -SO₂-R₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

R₃ es un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;

n toma el valor de 1;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ representa un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄ o un radical -SO₂-R₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

R₃ es un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;

n toma el valor de 1;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R₁ representa un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical -C(O)-R₄ o un radical -SO₂-R₄, teniendo R₄ los significados que se dan a continuación;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

R₃ es un radical alquínilo, un radical alquínilo sustituido, un radical heteroarilo o un radical heteroarilo sustituido;

R₄ es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido;

n toma el valor de 1;

y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.

9. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8, elegido de entre los compuestos siguientes:

- 1) 4-but-2-inilo-N-[2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 2) 4-but-2-inilo-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 3) 4-but-2-inilo-N-[(R)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 4) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-metoxibenzamida
- 5) 4-ciclopropilmetoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 6) 4-benciloxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 7) 4-butoxi-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metano-sulfonilpiperazin-1-il)etil]benzamida
- 8) 4-but-2-inilo-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(tolueno-4-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-benzamida
- 9) clorhidrato de 4-(4-fluorobenciloxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-benzamida
- 10) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(4-trifluorometil-benciloxi)benzamida
- 11) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(4-metilbenciloxi)-benzamida
- 12) [(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida
- 13) 4-but-2-inilo-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)etil]-N-metilbenzamida
- 14) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 15) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(naftalen-1-il-metoxi)benzamida
- 16) 4-(4-hidroxi-but-2-inilo)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonilpiperazin-1-il)-etil]benzamida
- 17) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(4-metoxibenciloxi)-benzamida
- 18) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzamida
- 19) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida
- 20) N-[(R)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 21) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)-benzamida
- 22) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzamida
- 23) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 24) diclorhidrato de N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 25) N-[(S)-2-(4-etilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)-benzamida
- 26) N-[(S)-2-[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 27) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 28) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)benzamida
- 29) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilpiridin-4-il-metoxi)-N-propilbenzamida
- 30) N-[(S)-2-(3-bencilimidazolidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2,6-dimetilpiridin-4-il-metoxi)benzamida
- 31) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(3-metanosulfonil-imidazolidin-1-il)etil]-4-(3-metilbenciloxi)-benzamida
- 32) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 33) N-[(S)-2-[1,4]diazepan-1-il-2-hidroxicarbamoil-etil]-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 34) 4-(2-ciclopropilquinolin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]etil]benzamida
- 35) 4-(2-ciclopropilpiridin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-(4-etil[1,4]diazocan-1-il)-2-hidroxicarbamoil-etil]-benzamida
- 36) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-[1,4]diazocan-1-il)etil]-4-(2-metilpirazolo-[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 37) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)etil]-4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 38) N-[(S)-2-(4-bencenosulfonilpiperazin-1-il)-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)benzamida
- 39) N-[(R)-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-benzamida
- 40) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)etil]-4-(2-metilquinolin-4-il-metoxi)benzamida
- 41) N-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-[4-(propano-2-sulfonil)piperazin-1-il]etil]-4-(2-metil-1H-indol-3-ilmetoxi)benzamida,
- y
- 42) N-[(S)-2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-isopropilbenzofuran-3-il-metoxi)benzamida.

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.**11.** Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de patologías o trastornos relacionados con una liberación de TNFα.

12. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o la mejora de trastornos o patologías mediadas por la enzima convertidora de TNF α (TACE).

13. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos que implican la producción de TNF α , eligiéndose dichas enfermedades y trastornos de entre choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias de los huesos, infecciones por micobacteria, meningitis, enfermedades fibróticas, cardiopatías, crisis isquémica, rechazo de injerto, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedades que implican fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunitarias, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis juvenil crónica, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e inflamación ocular.

14. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriática.

15. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de patologías neurológicas que tienen una naturaleza inflamatoria que implican la producción de TNF α , eligiéndose dichas patologías de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias desmielinizantes de fibra nerviosa del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, artritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, cefaleas, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y ataques cerebrales.