

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 772**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/30** (2006.01)

**C07D 213/61** (2006.01)

**C07D 215/14** (2006.01)

**A61K 31/4453** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**C07D 295/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010 E 10754919 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2477969**

54 Título: **Compuestos de 4-alcoxi-N-(2-hidroxicarbamoil-2-piperidinil-etil)-benzamida como inhibidores selectivos de TACE para el tratamiento de enfermedades inflamatorias**

30 Prioridad:

**17.09.2009 US 272368 P**

**17.09.2009 FR 0956377**

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

**13.02.2014**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT**

**(100.0%)**

**Les Templiers 2400 Route des Colles**

**06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**CLARY, LAURENCE y**

**PASCAL, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 442 772 T3

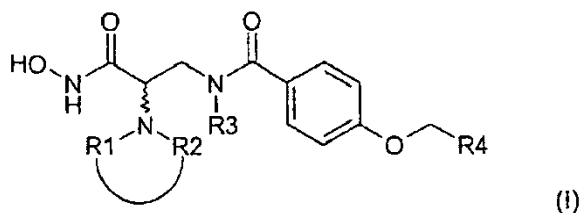
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 4-alcoxi-N-(2-hidroxicarbamoil-2-piperidinil-etil)-benzamida como inhibidores selectivos de TACE para el tratamiento de enfermedades inflamatorias

**Campo de la técnica**

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



- 10 y también a su uso en medicina humana o veterinaria.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la enzima convertidora del TNF $\alpha$ , también conocida como TACE. Por tanto, son de utilidad en el tratamiento de enfermedades para las que la reducción de la producción de TNF $\alpha$  supone un gran beneficio.

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

15 **Técnica anterior**

- Las adamalisininas ("ADAM-2 o desintegrina A y metaloproteínasa) son una subfamilia de las enzimas metaloendopeptidasas de cinc. Su ectodominio comprende un dominio proteasa cuya activación depende del cinc, un dominio desintegrina y un dominio rico en cisteína. Hasta la fecha se han identificado al menos 30 ADAM diferentes, la primera de las cuales se caracterizó fue ADAM17, también conocida como TACE (enzima convertidora de la TNF $\alpha$ ) [Gueydan C et al. Med.Sci 1997, 13, 83 - 88; Black R.A et al. Nature 1997, 385:729 - 733; Moss et al. Nature 1997, 385:733 - 736]. El ARNm de TACE está presente en numerosos tejidos y, más particularmente, en monocitos, macrófagos, linfocitos T y también en, por ejemplo, queratinocitos.

- La TACE es responsable de la escisión de pro-TNF $\alpha$ , una proteína de membrana de 26 kDa, con el fin de dar lugar a la liberación de TNF $\alpha$  soluble, una proteína de 17 kDa biológicamente activa [Schlondorff et al. Biochem .J. 2000, 347, 131 - 138]. El TNF $\alpha$  soluble liberado por la célula es capaz de actuar sobre sitios muy lejanos al sitio de síntesis. El TNF $\alpha$  está implicado en un gran número de procesos biológicos proinflamatorios [Aggarwal et al, Eur. Cytokine Netw., 1996, 7: 93 - 124]. En varios estudios farmacológicos y clínicos se ha demostrado claramente que el bloqueo de los efectos del TNF $\alpha$  con anticuerpos específicos o agentes biológicos anti-TNF $\alpha$  (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) es beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como la artritis reumatoide [Feldman et al., Lancet, 1994, 344, 1105], la diabetes mellitus no insulino dependiente [Lohmander L.S. et al., Arthritis Rheum, 1993, 36, 1214 - 1222], y la enfermedad de Crohn [MacDonald et al., Clin. Exp. Immunol. 1990, 81, 301].

- El TNF $\alpha$  también desempeña un papel fundamental durante el fenómeno inflamatorio desencadenado en las lesiones psoriásicas. Los niveles de TNF $\alpha$  en suero están elevados en los pacientes psoriásicos [Mussi A et al. J. Biol. Regul. Homeost Agents, 1997, 11, 115 - 118]; los niveles de TNF $\alpha$  también están elevados en las placas psoriásicas reales [Bonifati C. et al. Clin. Exp. Dermatol., 1994, 19, 383 - 387]. Las células clave en la patofisiología de la psoriasis son los queratinocitos, las células dendríticas y determinados linfocitos T. La interacción entre estas familias de células tiene como resultado una cascada inflamatoria que conduce a las lesiones características de la psoriasis con liberación de TNF $\alpha$  [Kupper TS, N. Engl. J. Med, 2003, 349, 1987 - 1990]. En estudios clínicos para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave mediante agentes biológicos anti-TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, infliximab) se demostró su eficacia en las lesiones psoriásicas y en la calidad de vida de los pacientes [Ortonne JP, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2005, 132 (8 - 9 pt2), 456 - 9 and 2005, 132, 9S01 - 9S70].

- Por tanto, los compuestos que inhiben la producción de TNF $\alpha$  son muy beneficiosos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y enfermedades que implican la liberación de TNF $\alpha$ .

El documento US 2004/0072802 A1 divulga derivados de  $\beta$ -aminoácidos que están indicados para ser útiles como metaloproteasas o inhibidores del TNF $\alpha$ .

**Sumario de la invención**

La invención se refiere a compuestos nuevos que inhiben la enzima TACE (enzima convertidora del TNF $\alpha$ ) y, por tanto, que inhiben la secreción del TNF $\alpha$  soluble (forma activa del TNF $\alpha$ ) por las células. Estos compuestos nuevos son, por tanto, potenciales principios activos para el tratamiento de patologías que implican una reducción o una inhibición de la producción de TUF $\alpha$ .

A modo de ilustración, y sin limitaciones, estas enfermedades son, por ejemplo, choque séptico, choque hemodinámico, paludismo, enfermedades intestinales inflamatorias (EII), tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones por micobacterias, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, ataque isquémico, 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 mellitas no insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación ocular, enfermedades inflamatoria de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriásica.

Estos compuestos también son potenciales principios activos para el tratamiento de enfermedades neurológicas de naturaleza inflamatoria para las que reducir la producción de TNF $\alpha$  sería muy beneficioso. Estas enfermedades enumeradas más adelante 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 del sistema nervioso autónomo, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias de desmielinización de las fibras nerviosas del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, arteritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, dolores de cabeza, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, poliradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y ataque cerebral.

Como se indica a continuación, ya se conoce una gran variedad de inhibidores de la TACE. No obstante, un gran número de estos inhibidores no actúan de forma selectiva de la enzima TACE respecto a otras enzimas de la familia de ADAM y/o matriz metaloproteinasas (MMP).

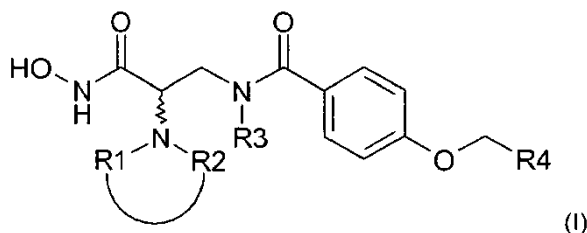
No obstante, la inhibición no selectiva de estas familias de enzimas induce efectos secundarios indeseables observados *in vivo*. Por ejemplo, la inhibición de la MMP-1 (colagenasa 1) se ha asociado con problemas de toxicidad musculoesquelética.

Como inhibidor no selectivo, cabe mencionar Apratostat, un inhibidor conocido analizado en los ensayos clínicos de fase 2 para el tratamiento de la artritis reumatoide (Curr Opin Investig Drugs. 2006 Nov;7(11),1014 - 9). Este inhibidor no es selectivo de la enzima TACE en comparación con determinadas MMP (documento WO 00/44709; pagina 251, tabla 10, ejemplo 61).

Determinados derivados  $\beta$ -amido hidroxámicos cíclicos ya se han descrito en los documentos WO 99/37625, WO 00/044730, WO 03/055856 y EP 01/301989 como inhibidores de la matriz metaloproteinasas y/o inhibidores de la TACE. Otras patentes (documentos WO 98/15525, WO 00/059874, WO 02/030873) reivindican los derivados de amida no cíclicos como inhibidores de las matriz metaloproteinasas y/o del TNF $\alpha$  y/o de la agreganasa. Otros derivados  $\beta$ -amido hidroxámicos no cíclicos 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  $\beta$ -aminoácidos como inhibidores de las metaloproteinasas y/o del TNF $\alpha$ , sin presentar resultados biológicos sobre la enzima TACE.

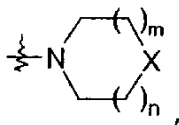
No obstante, el solicitante ha descubierto ahora, de forma inesperada y sorprendente, que los compuestos nuevos de fórmula general (I) tienen una actividad inhibidora de la TACE muy buena, en particular inhiben la enzima TACE muy selectivamente con respecto a otras ADAM y MMP.

La presente invención se refiere compuestos de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

$R_1$  y  $R_2$  son idénticos o diferentes y representan radicales alquilos o, por el contrario, forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



5

$X$ ,  $m$  y  $n$  tienen los significados proporcionados a continuación;

$R_3$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

10

$R_4$  es un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alqueno, un radical alqueno sustituido, un radical alquino, un radical alquino sustituido, un radical arilo, un radical arilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

15

$X$  representa un átomo de oxígeno, un radical  $-CH_2-$ , un radical  $-CH-(CH_2)_p-NR_5R_6$ , un átomo de azufre, un radical  $SO$  o un radical  $SO_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $p$  que tiene los significados que se proporcionan a continuación;

$R_5$  y  $R_6$ , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

$m$  puede tomar los valores de 0 o 1;

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

20

$p$  puede tomar los valores de 0, 1 o 2;

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 fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de los compuestos de fórmula general (I).

25

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, cabe mencionar, preferentemente, las sales con un ácido orgánico o con un ácido inorgánico.

Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohálidos tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

30

Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido alcanforsulfónico y ácido fumárico,

Entre las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable, cabe mencionar, preferentemente, las sales con una base orgánica o con una base inorgánica.

35

Bases inorgánicas adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino térreos o carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino térreos. Entre estas bases, cabe mencionar, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato cálcico.

40

Bases orgánicas adecuadas incluyen aminas y aminoácidos. Entre las aminas, cabe mencionar, por ejemplo, aminas alifáticas o aromáticas primarias, secundarias o terciarias, tales como 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, pirdina, quinolina e isoquinolina.

Entre los aminoácidos cabe mencionar, por ejemplo, lisina, arginina y ornitina.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "radical alquilo inferior" indica una cadena a base de hidrocarburo saturada ramificada o lineal, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

45

De acuerdo con la presente invención, la expresión "radical alquilo" indica una cadena a base de hidrocarburo

saturada ramificada o lineal, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alquenilo” indica una cadena a base de hidrocarburo insaturada ramificada o lineal, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces.

- 5 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alquinilo” indica una cadena a base de hidrocarburo insaturada ramificada o lineal, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más triples enlaces.

- 10 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alquilo sustituido” indica una cadena a base de hidrocarburo insaturada ramificada o lineal, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono y sustituida con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alquenilo sustituido” indica una cadena a base de hidrocarburo insaturada ramificada o lineal, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y sustituida con uno o más dobles enlaces y sustituida con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

- 15 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alquiniil” sustituido” indica una cadena a base de hidrocarburo insaturada ramificada o lineal, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y sustituida con uno o más triples enlaces y sustituida con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

- 20 De acuerdo con la presente invención, el término “cicloalquilo” indica una cadena a base de hidrocarburo saturada cíclica, que comprende de 3 a 7 átomos de carbono.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “ cicloalquilo sustituido” indica una cadena a base de hidrocarburo saturada cíclica, que comprende de 3 a 7 átomos de carbono y sustituida con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo.

- 25 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical arilo” indica un anillo a base de hidrocarburo aromático o dos anillos a base de hidrocarburo aromático condensados.

Los radicales arilo preferidos se escogen de radicales fenilo y naftilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical arilo sustituido” indica un anillo a base de hidrocarburo aromático o dos anillos a base de hidrocarburo aromático condensados sustituidos con uno o más grupos de átomos escogidos de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

- 30 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical aralquilo” indica un alquilo sustituido con un arilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical aralquilo sustituido” indica un alquilo sustituido con un arilo sustituido.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heterocíclico” indica una cadena a base de hidrocarburo cíclico o policíclico, saturada o insaturada, que comprende uno o más heteroátomos escogidos de O, S y N.

- 35 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heterocíclico sustituido” indica un radical heterocíclico sustituido con uno o más grupos de átomos escogidos de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

- 40 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heteroarilo” indica un radical heterocíclico aromático, es decir una cadena a base de hidrocarburo cíclico o policíclico, aromático, que comprende uno o más heteroátomos escogidos de O, S y N.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heteroarilo sustituido” indica un radical heteroarilo sustituido con uno o más grupos de átomos escogidos de, por ejemplo, de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

- 45 De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heteroaralquilo” indica un radical alquilo sustituido con un radical heteroarilo.

De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical heteroaralquilo sustituido” indica un radical heteroaralquilo sustituido con uno o más grupos de átomos escogidos de un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro. De acuerdo con la presente invención, la expresión “radical alcoxi” indica un átomo de oxígeno sustituido con un radical alquilo.

- 50 De acuerdo con la presente invención, la expresión “átomo de halógeno” indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

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

1. 4-but-2-iniloxi-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)benzamida
2. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 5 3. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
4. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
5. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
6. 4-(4-cianobenciloxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)benzamida
7. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida
- 10 8. 4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)benzamida
9. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
10. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletil)-4-[2-(2-trifluorometilfenil)(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
11. N-((S)-2-dietilamino-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
12. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 15 13. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-(3-metilbenciloxi)benzamida
14. N-((R)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
15. N-((R)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
16. N-((S)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 17 N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
- 20 18. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-tiomorfolin-4-il-etil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzamida
19. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-tiomorfolin-4-il-etil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
20. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
21. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletil)-4-[2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
22. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-[2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 25 23. N-[(S)-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(4-fluorobenciloxi)benzamida
24. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)-M-propilbenzamida
25. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-propoxibenbamida
26. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
27. N-((S)-2-azocan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)benzamida
- 30 28. 9-(3,5-dimetilbenciloxi)-N-((S)-2-hidroxi-carbamoil-2-[1,4]oxazocan-4-iletil)benzamida
29. 4-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-(etilpropilamino)-2-hidroxicarbamoiletil]benzamida
30. N-((R)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
31. N-[(S)-2-(4-etilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
32. N-[(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 35 33. N-[(S)-2-(3-dimetilaminometilpirrolidin-1-il)-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
34. N-[(S)-2-(4-bencilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida y
35. N-[(S)-2-(4-dimetilaminometilazepan-1-il)-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(2-metil-1H-indol-3-il-metoxi)benzamida

Los compuestos de fórmula general (I) en la que R1 y R2 forman un anillo se preparan de acuerdo con el esquema

de reacción de la Figura 1.

De acuerdo con la Figura 1, los compuestos **(3)** se obtienen mediante una 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 entre 60 °C y 120 °C. Los compuestos **(4)** se obtienen mediante desprotección del grupo funcional amina de los compuestos **(3)** de acuerdo con procedimientos convencionales tales como, por ejemplo, el uso de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol.

Una reacción entre el compuesto **(4)** y el cloruro de 4-hidroxi-benzoilo O-protégido con un grupo bencilo **(6)** en presencia de una base terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina en diclorometano da lugar al compuesto **(7)**. La N-alquilación del grupo funcional amida puede llevarse a cabo mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico en un disolvente tal como DMF con el fin de dar lugar al derivado **(8)**. El compuesto **(9)** se obtiene mediante desprotección de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la técnica para desproteger un grupo funcional fenol. El compuesto **(10)** se obtiene mediante alquilación del grupo funcional fenol del compuesto **(9)** mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio en acetona o mediante reacción de Mitsunobu con un derivado de alcohol primario en presencia de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato, 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 **(11)**. En una última etapa, el compuesto **(12)** se obtiene mediante acoplamiento entre la O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina, por ejemplo, y el derivado **(11)** en condiciones de acoplamiento peptídico convencionales usando, por ejemplo, como agentes de acoplamiento, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, hidroxibenzotriazol o TBTU y, como base, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida. La desprotección del ácido hidroxámico sigilado formado como intermedio tiene lugar *in situ* o lavando con una solución acuosa ácida con el fin de dar lugar al compuesto **(12)**.

Otra alternativa para obtener el compuesto **(12)** se presenta en la Figura 2.

De acuerdo con el esquema de la síntesis de la Figura 2, el derivado **(3)** puede alquilarse opcionalmente en presencia de una base tal como hidruro sódico y de un haluro de alquilo en dimetilformamida, por ejemplo, para dar lugar al compuesto **(13)** a partir del cual se obtiene el compuesto **(14)** de acuerdo con procedimientos convencionales para la desprotección de aminas tales como, por ejemplo, el uso de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol.

Mediante alquilación de 4-hidroxibenzoato de metilo con un derivado de  $R_4CH_2Br$ , por ejemplo en presencia de una base tal como carbonato potásico, se obtiene el compuesto **(15)**. Después de la saponificación del compuesto **(15)** el derivado **(16)** obtenido se introduce en cloruro de tionilo, por ejemplo, para dar como resultado el derivado **(17)**.

El derivado **(10)** se obtiene mediante una reacción entre los compuestos **(14)** y **(17)** en presencia de una base tal como trietilamina en diclorometano, por ejemplo. A continuación, el compuesto **(12)** se obtiene a partir del derivado **(10)** de acuerdo con la misma vía de reacción que la que se presenta en la Figura 1.

Los compuestos de fórmula general **(I)** en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que son idénticos o diferentes, son radicales alquilo se preparan de acuerdo con el esquema de reacción de la Figura 3.

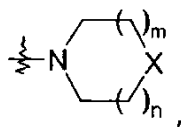
De acuerdo con la Figura 3, los compuestos **(18)** se obtienen mediante una reacción entre el aminoácido **(1)** H-DAP(Boc)-OMe.HCl o H-(D)-DAP(Boc)-OMe.HCl y un haluro de alquilo en presencia de una base orgánica terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina a una temperatura entre 60 °C y 120 °C. La afinación reductora con un aldehído alifático en presencia de cianoborohidruro sódico, por ejemplo, hace posible obtener el derivado **(19)**.

Después de la desprotección del grupo funcional amina se obtiene el compuesto **(20)**. Después, se condensa con cloruro de p-alcoxibenzoilo **(17)** (preparado de acuerdo con el esquema de la Figura 2) con el fin de dar como resultado el derivado **(21)**. En el caso en el que  $R_3$  es un radical alquilo inferior, una N-alquilación del grupo funcional sulfonamida se lleva a cabo mediante reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico en un disolvente tal como DMF con el fin de dar lugar al derivado **(22)**. Mediante una reacción de saponificación en presencia de una base, tal como hidróxido de litio en presencia de agua y tetrahidrofurano, por ejemplo, se obtiene el compuesto **(23)**. En una última etapa, el compuesto **(24)** se obtiene mediante acoplamiento entre la O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina, por ejemplo, y el derivado **(23)** en condiciones de acoplamiento peptídico convencionales usando, por ejemplo, como agentes de acoplamiento, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, hidroxibenzotriazol o TBTU y, como base, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como diclorometano o dimetilformamida. La desprotección del ácido hidroxámico sigilado formado como intermedio tiene lugar *in situ* o lavando con una solución acuosa ligeramente ácida con el fin de dar lugar al compuesto **(24)**.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general **(I)** que se prefieren son aquellos para los cuales:

$R_1$  y  $R_2$ , que son idénticos o diferentes, representan radicales alquilo o, por el contrario, forman un anillo con

el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



5 X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R<sub>4</sub> 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;

10 X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>-, un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, un átomo de azufre, un radical SO o un radical SO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tiene los significados que se proporcionan a continuación;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

m puede tomar los valores de 0 o 1;

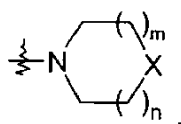
15 n puede tomar los valores de 0, 1 o 2;

p 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.

20 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son idénticos o diferentes, representan radicales alquilo o, por el contrario, forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



25 X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

30 R<sub>4</sub> 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;

X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>- o un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tienen los significados que se proporcionan a continuación;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

35 m toma el valor de 1;

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

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

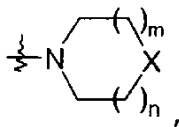
y también sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, sus sales de adición con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de dichos compuestos.



De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:

5



X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;

10 R<sub>4</sub> es 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;

X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>- o un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tienen los significados que se proporcionan a continuación;

15 R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

m toma el valor de 1;

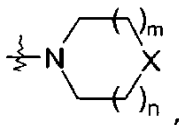
n puede tomar los valores de 1 o 2;

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

20 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.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son todavía más particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

30 R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno;

R<sub>4</sub> es un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

X representa un átomo de oxígeno o un radical -CH<sub>2</sub>- ;

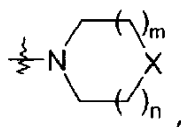
n toma el valor de 1;

35 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.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) que son los más particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por

la fórmula siguiente:



- 5 X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;  
 R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;  
 R<sub>4</sub> es un radical heteroarilo o un radical heteroarilo sustituido;  
 X representa un átomo de oxígeno o un radical -CH<sub>2</sub>- ;  
 m toma el valor de 1;
- 10 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.
- Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad inhibidora de la TACE muy buena y, en particular, inhiben la enzima TACE muy selectivamente con respecto a otras ADAM y MMP. Esta actividad inhibidora de la enzima TACE se mide en un ensayo enzimático y se cuantifica mediante la medición de una Cl<sub>50</sub> (la concentración inhibidora necesaria para obtener el 50% de inhibición de la enzima TACE), como se describe en el ejemplo 12. Los compuestos de la presente invención tienen una Cl<sub>50</sub> por la TACE inferior o igual a 10 μM y, más particularmente, inferior o igual a 1 μM. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención tienen una Cl<sub>50</sub> por la TACE inferior o igual a 0,5 μM.
- 20 De forma ventajosa, estos compuestos también son muy selectivos de la TACE respecto a las otras ADAM y MMP (véase el ejemplo 13): su actividad inhibidora es al menos diez veces mayor para TACE que para otras ADAM y MMP (es decir, que el valor de la Cl<sub>50</sub> por la TACE es al menos diez veces más pequeña que la de para otras ADAM y MMP) y, más ventajosamente, al menos 100 veces mayor.
- 25 La TACE (enzima convertidora del TNFα) cataliza la formación de TNFα soluble a partir de la proteína precursora (TNFα transmembrana) unida a las membranas de determinadas células.
- El TNFα es una citocina proinflamatoria conocida por desempeñar una función en numerosas patologías de naturaleza inflamatoria.  
 Por tanto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para usar en el tratamiento de patologías o trastornos relacionados con una liberación de TNFα. Un inhibidor de la enzima TACE de fórmula general (I) reduce la producción de TNFα. Por tanto, es útil para el tratamiento de patologías relacionadas con una liberación de TNFα.
- 30 En consecuencia, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para usar en la preparación de una composición farmacéutica en la que dicho compuesto tiene una actividad inhibidora de la enzima TACE.
- 35 Por tanto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para usar en el tratamiento de patologías o trastornos que mejoran con la inhibición de la enzima TACE.
- El procedimiento del tratamiento terapéutico (humano o animal) comprende la administración o la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) como un inhibidor de la TACE y, por tanto, como un inhibidor de la producción de TNFα soluble.
- 40 Por tanto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para usar en el tratamiento de patologías o trastornos relacionados con la producción de TNFα.
- En consecuencia, la invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías para las que reducir la producción de TNFα sería de gran beneficio.
- 45 Específicamente, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para usar en el tratamiento y la prevención de trastornos/enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias que se indican a continuación, pero que no son limitantes, tales como choque séptico, choque hemodinámico, paludismo,

5 enfermedades intestinales inflamatorias (EII), tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones por micobacterias, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, aterosclerosis, obesidad, ataque isquémico, 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 insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación ocular, enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriásica.

10 Los compuestos también son potenciales principios activos para el tratamiento de enfermedades neurológicas de naturaleza inflamatoria para las que reducir la producción de TNF $\alpha$  sería muy beneficioso. Estas enfermedades enumeradas más adelante 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 del sistema nervioso autónomo, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias de desmielinización de las fibras nerviosas del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, arteritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, dolores de cabeza, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, poliradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y ataque cerebral.

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

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

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

30 A continuación se proporcionarán varios ejemplos de la preparación de compuestos activos de fórmula (I) de acuerdo con la invención y también los resultados de la actividad biológica de dichos compuestos, a modo de ilustración y con carácter no limitante.

### **Realizaciones ejemplares**

35 Los compuestos de fórmula general (I) se caracterizan por un análisis de RMN de protones en una máquina Advanced 400 MHz Bruker.

#### **Ejemplo 1: 4-but-2-iniloxi-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletII)benzamida**

##### *1 - 1: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo*

40 A una solución de 1 g (6,5 mmol) de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo clorhidrato en 20 ml de terc-butanol se añaden 1,8 ml (6,5 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a 40°C, después se filtra. Al filtrado obtenido de este modo se añaden 1,2 ml (8,6 mmol) de 1,5-dibromopentano y el medio de reacción se calienta a 60°C durante 3 días. Tras la filtración de la fracción insoluble, el filtrado se concentra al vacío. El residuo bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 600 mg (49%) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

##### *1 - 2: (S)-3-amino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo diclorhidrato*

45 Una solución de 830 mg (2,8 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en 15 ml de metanol y 3 ml de ácido clorhídrico en isopropanol que tienen una concentración de 5-6N se agita a 40°C durante 18 horas. Después de concentrar al vacío, el residuo se suspende en acetato de etilo, se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 630 mg (100 %) de (S)-3-amino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo diclorhidrato en forma de un sólido amarillo.

##### *1 - 3: 4-but-2-iniloxibenzoato de metilo*

55 A una solución que contiene 10 g (65,7 mmol) de 4-hidroxibenzoato de metilo diluido en 250 ml de 2-butanona se añaden 13,6 g (98,5 mmol) de carbonato potásico, después 9,6 g (65,7 mmol) de 1-bromobut-2-ino. El medio de reacción se agita a reflujo durante 5 horas, después a temperatura ambiente durante 18 horas. 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 - 4: Ácido 4-but-iniloxibenzoico*

A una solución de 3,4 g (65,7 mmol) de 4-but-2-iniloxibenzoato de metilo diluido en 200 ml de tetrahidrofurano y 25 ml de agua se añaden 26 ml (262 mmol) de una solución acuosa de hidróxido sódico que tiene una concentración de 10N. El medio de reacción se agita a reflujo durante 5 horas, después a 45°C durante 18 horas. El medio de reacción se hidroliza, se diluye con acetato de etilo, después se lleva a un pH = 6 usando una solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración de 1N. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra.

Se obtienen 12,5 g (100 %) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico en forma de un sólido blanco.

*1 - 5: (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-ciclohexilpropanoato de metilo*

A una solución de 540 mg (3,1 mmol) de ácido 4-but-2-iniloxibenzoico en 10 ml de dimetilformamida se añaden 420 mg (3,1 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 600 mg (3,1 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida clorhidrato. El medio de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añaden 630 mg (2,8 mmol) de 1(S)-3-amino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo diclorhidrato en 10 ml de dimetilformamida y 0,8 ml (5,7 mmol) de trietilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluido con una mezcla 99/1 de diclorometano/metanol. Se obtienen 580 mg (58 %) de (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-ciclohexilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

*1 - 6: Ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoico*

A una solución de 0,6 g (1,6 mmol) de 4(S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano se añaden 2,5 ml (2,4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de litio que tiene una concentración de 1N. Después, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporar el tetrahidrofurano al vacío, se añaden 2,4 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico que tiene una concentración de 1N y agua, después el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluido con una mezcla 90/10 de diclorometano/metanol. Se obtienen 580 mg (100 %) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

*1 - 7: 4-but-2-iniloxi-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida*

A una solución de 580 mg (1,7 mmol) de ácido 4(S)-3-(4-but-2-iniloxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoico en 15 ml de dimetilformamida se añaden 270 mg (2,0 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 390 mg (2,0 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida clorhidrato. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añaden 300 mg (2,0 mmol) de O-terc-butildimetilsililhidroxilamina en 5 ml de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se hidroliza con 2 ml de una solución acuosa de 5% de ácido cítrico, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, después se extrae con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluido con una mezcla 98/2 de diclorometano/metanol. Se obtienen 80 mg (13 %) de 4-but-2-iniloxi-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 144°C.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,30 - 1,50 (m, 6H); 1,80 (s, 3H); 2,47 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 3,19 (t, J = 7,12 Hz, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,48 - 3,56 (m, 1H); 4,79 (s, 2H); 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,80 (s, 1H); 10,49 (s, 1H).

**Ejemplo 2: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(2-metilquinolin-1-ilmetoxi)benzamida**

*2 - 1: 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoato de metilo*

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

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

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

*2 - 3: (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo*

De un modo similar al Ejemplo 1.5 a partir de 6,7 g (29,7 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico y de 7 g (27 mmol) de (S)-3-amino-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo diclorhidrato (preparado como se describe en el Ejemplo 12-2) se obtienen 9,6 g (90 %) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

*2 - 4: (S)-3-terc-(4-hidroxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo*

A una solución de 9,6 g (24,3 mmol) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol se añaden 1,5 ml de ácido sulfúrico al 98%. El medio de reacción se agita después a 35°C durante 18 horas. Los disolventes se concentran al vacío hasta 80%, después el residuo se suspende en acetato de etilo y se hidroliza. El pH se lleva a 8 con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico. El producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 6,9 g (93 %) de (S)-3-(4-hidroxibenzoil-amino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

*2 - 5: (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo*

A una solución de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoil-amino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en 15 ml de 2-butanona se añaden 270 mg (1,9 mmol) de carbonato potásico, después 380 mg (1,9 mmol) de 14-clorometil-2-metilquinolina y 15 mg de yoduro potásico. El medio de reacción se agita a 80 °C durante 18 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentra al vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluido con una mezcla de 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 620 mg (83 %) de (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido amarillo.

*2 - 6: Ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico*

De un modo similar al Ejemplo 1.6, a partir de 620 mg (1,3 mmol) de (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 530 mg (88 %) de ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido beige.

*2 - 7: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida*

De un modo similar al Ejemplo 1.7, a partir de 0,5 g (1,2 mmol) de ácido (S)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico se obtienen 150 mg (28 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 190°C.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,15 (m, 2H); 1,30 (m, 4H); 2,25 (m, 2H); 2,38 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 5,52 (s, 2H); 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,40 (s, 1H); 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,07 (m, 1H); 8,65 (s, 1H); 10,34 (s, 1H).

**Ejemplo 3: 4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida**

*3 - 1: (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo*

500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-benzoil-amino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2.4), 320 mg (1,8 mmol) de 2,6-dicloropiridin-4-ilmetanol y 850 mg (3,3 mmol) de trifetilfosfina se introducen en solución en 15 ml de tetrahidrofurano y después se añaden 0,5 ml (3,3 mmol) de azodicarboxilato de dietilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 minutos, después se añade de nuevo 1 ml (6,6 mmol) de azodicarboxilato de dietilo. Después de agitar durante 30 horas, la mezcla se concentra y se añade éter dietílico. Después de la filtración y la evaporación del filtrado, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 200 mg (26 %) de (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

*3 - 2: Ácido (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico*

De un modo similar al Ejemplo 1.6, a partir de 200 mg (0,4 mmol) de (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 164 mg (86 %) de ácido (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

**3 - 3: 4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida**

- 5 De un modo similar al Ejemplo 1.7, a partir de 164 mg (0,7 mmol) de ácido (S)-3-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico se obtienen 600 mg (36 %) de 4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida en forma de un sólido beige que tiene un punto de fusión de 145°C.

10 RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,33 - 1,36 (m, 2H); 1,36 - 1,50 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 3,19 (t, J = 7,12 Hz, 1H); 3,36 - 3,42 (m, 1H); 3,47 - 3,60 (m, 1H); 5,29 (s, 2H); 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,62 (s, 2H); 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,23 (t, J = 5 Hz, 1H); 8,81 (s, 1H); 10,49 (s, 1H).

**Ejemplo 4: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(2-fenilpiridin-1-ilmetoxi)benzamida**

**4 - 1: (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo**

- 15 De un modo similar al Ejemplo 3-1, a partir de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2-4) y de 420 mg (2,3 mmol) de (2-fenilpiridin-il)metanol, se obtienen 285 mg (37 %) de (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

**4 - 2: Ácido (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico**

- 20 De un modo similar al Ejemplo 1.6, a partir de 285 mg (0,6 mmol) de (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 120 mg (44 %) de ácido (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

**4 - 3: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida**

- 25 De un modo similar al Ejemplo 1.7, a partir de 120 mg (0,3 mmol) de ácido (S)-3-[4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico se obtienen 60 mg (49 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 177°C.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,24 (m, 2H); 1,34 (m, 4H); 2,30 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,70 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 8,10 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 8,56 (d, J = 5 Hz, 1H); 8,68 (s, 1H); 10,38 (s, 1H).

**Ejemplo 5: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida**

- 30 **5 - 1: (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo**

De un modo similar al Ejemplo 2-5, a partir de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2-4) y de 320 mg (1,9 mmol) de 4-clorometilpiridina clorhidrato, se obtienen 530 mg (81 %) de (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

- 35 **5 - 2: Ácido (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico**

De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 530 mg (1,3 mmol) de (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo se obtienen 550 mg (100 %) de ácido (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]propanoico en forma de un sólido beige.

**5 - 3: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida**

- 40 De un modo similar al Ejemplo 1-7, a partir de 510 mg (1,3 mmol) de ácido (S)-2-piperidin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico se obtienen 70 mg (13 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido beige que tiene un punto de fusión de 190°C.

45 RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,20 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 2,51 (m, 2H); 2,57 (m, 2H); 3,23 (m, 1H); 3,50 - 3,60 (m, 2H); 5,29 (s, 2H); 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 4,3 Hz, 2H); 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,25 (s, 1H); 8,62 (m, 2H); 8,85 (m, 1H); 10,56 (s, 1H).

**Ejemplo 6: 4-(4-cianobenciloxi)-N-((S)-2-hidroxi-carbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida**

**6 - 1: (S)-3-[4-(4-cianobenciloxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo**

De un modo similar al Ejemplo 2-5, a partir de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2-4) y de 350 mg (1,8 mmol) de 4-

bromometilbenzoniitrilo se obtienen 680 mg (98 %) de (S)-3-[4-(4-cianobenciloxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

**6 - 2: Ácido (S)-3-[4-(4-cianobenciloxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico**

De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 680 mg (1,6 mmol) de (S)-3-[4-(4-cianobenciloxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 590 mg (91 %) de ácido (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

**6 - 3: 4-(4-cianobenciloxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-ilet)benzamida**

De un modo similar al Ejemplo 1-7, a partir de 590 mg de ácido (S)-3-[4-(4-cianobenciloxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico se obtienen 100 mg (16 %) de 4-((4-cianobenciloxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-ilet)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 134°C.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,35 (m, 2H); 1,45 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 3,19 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 5,29 (s, 2H); 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,21 (s, 1H); 8,80 (s, 1H) 10,49 (s, 1H).

**Ejemplo 7: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida**

**7 - 1: (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo**

De un modo similar al Ejemplo 19-1, a partir de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2-4) y de 370 mg (1,9 mmol) de 1-clorometil-4-metilnaftaleno, se obtienen 700 mg (93 %) de (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

**7 - 2: Ácido (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico**

De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 700 mg (1,5 mmol) de (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 645 mg (95 %) de ácido (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

**7 - 3: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-ilet)-4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida**

De un modo similar al Ejemplo 1-7, a partir de 645 mg (1,4 mmol) de ácido (S)-3-[4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico se obtienen 60 mg (10 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-il-etil)-4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida en forma de un sólido blanco que tiene un punto de fusión de 123°C.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,34 (m, 2H); 1,45 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 3,20 (m, 1H) ; 3,39 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 5,57 (s, 2H); 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,57 - 7,63 (m, 3H); 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 8,07 - 8,10 (m, 2H); 8,21 (m, 1H); 8,80 (s, 1H) ; 10,50 (s, 1H).

**Ejemplo 8: 4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-ilet)benzamida**

**8 - 1: (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo**

De un modo similar al Ejemplo 3-1, a partir de 500 mg (1,6 mmol) de (S)-3-(4-(2-metoxi-etoxi-metoxi)benzoilamino)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 2-4) y de 340 mg (1,8 mmol) de (2-bromopiridin-4-il)metanol, se obtienen 500 mg (40 %) de (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

**8 - 2: Ácido (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)benzoil-amino]-2-piperidin-1-ilpropanoico**

De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 500 mg (1,1 mmol) de (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo se obtienen 185 mg (25 %) de ácido (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en forma de un sólido blanco.

**8 - 3: 4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-ilet)benzamida**

A una solución de 185 mg (0,4 mmol) de ácido (S)-3-[4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]-2-piperidin-1-ilpropanoico en 10 ml de dimetilformamida se añaden 130 mg (0,4 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 0,2 ml (1,2 mmol) de diisopropiletamina. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente se añaden 65 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 horas, después se hidroliza con 1 ml de una solución acuosa de 5% de ácido cítrico y 2 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se lleva a un pH = 8 con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico, después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se precipita en

una mezcla de 8/2 de heptano/acetato de etilo, después se filtra. El residuo obtenido se recrystaliza en acetato de etilo. Se obtienen 20 mg (10 %) de 44-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletíl)benzamida en forma de un sólido amarillo claro que tiene un punto de fusión de 150°C.

5 RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 1,35 (m, 2H); 1,45 (m, 4H); 2,48 (m, 2H); 2,58 (m, 2H); 3,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 5,27 (s, 2H); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,22 (m, 1H); 8,40 (d, J = 5 Hz, 1H); 8,81 (m, 1H); 10,50 (m, 1H).

#### **Ejemplo 9: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletíl)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida**

##### *9 - 1: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo*

10 En un tubo de Schlenk, una solución de 10 g (39,3 mmol) de (S)-2-amino-3-terc-butoxi-carbonil-aminopropanoato de metilo clorhidrato y 5,6 g (39,3 mmol) de 1-cloro-2-(2-cloroetoxi)etano en 65 ml de N,N-diisopropil-etilamina se calienta a 127°C con agitación energética durante 18 horas. Después de añadir agua, el producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluido con una mezcla de 50/50 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 5,6 g (39 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-

15 metanosulfonilpiperazin-1-il)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

##### *9 - 2: (S)-3-amino-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo diclorhidrato*

De un modo similar al Ejemplo 1-2, a partir de 5,6 g (19,4 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo se obtienen 4,3 g (97 %) de (S)-3-amino-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo diclorhidrato en forma de un sólido beige.

##### 20 *9 - 3: (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)-benzoilamino]-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo*

De un modo similar al Ejemplo 1-5 a partir de 2,3 g (8,8 mmol) de (S)-3-amino-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo diclorhidrato y de 2,2 g (9,7 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico (preparado como se describe en el Ejemplo 2-2) se obtienen 2,7 g (79 %) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

##### 25 *9 - 4: (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo*

De un modo similar al Ejemplo 2-4, a partir de 2,7 g (6,9 mmol) de (S)-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo se obtienen 1,8 g (86 %) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

##### *9 - 5: (S)-2-morfolin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo*

30 De un modo similar al Ejemplo 2-5, a partir de 300 mg (1,0 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo y de 176 mg (1,1 mmol) de cloruro de 4-(clorometil)piridina se obtienen 241 mg (62 %) de (S)-2-morfolin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

##### *9 - 6: Ácido (S)-2-morfolin-4-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico*

35 De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 234 mg (0,6 mmol) de (S)-2-morfolin-4-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo se obtienen 154 mg (68 %) de ácido (S)-2-morfolin-1-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido blanco.

##### *9 - 7: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletíl)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida*

40 De un modo similar al Ejemplo 1-7, a partir de 158 mg (0,4 mmol) de ácido (S)-2-morfolin-4-il-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico se obtienen 90 mg (23 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-il-iletíl)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un polvo beige.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 2,54 - 2,60 (m, 4H); 3,21 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,53 (m, 4H); 3,70 (m, 1H); 5,26 (s, 2H); 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 4 Hz, 2H); 8,30 (m, 2H); 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 8,87 (s, 1H); 10,59 (s, 1H).

#### **Ejemplo 10: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletíl)-4-[2-(3-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzamida**

##### 45 *10 - 1: (2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-il)metanol*

A una solución que contiene 2,0 g (0,1 mmol) de 2-bromopiridin-4-metanol y 2,2 g (0,1 mmol) de ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico en 30 ml de tolueno se añaden 16,5 ml (0,3 mmol) de una solución acuosa de carbonato potásico que tiene una concentración de 2N y 0,4 g (0,1 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) diclorhidrato en una corriente de nitrógeno. La mezcla se agita a 80 ° C durante 5 horas, después se añaden 20 ml de agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se

50



evapora. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de 60/40 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 2,3 g (85 %) de [2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-il]metanol en forma de un aceite amarillo.

10 - 2: (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoato de metilo

- 5 De un modo similar al Ejemplo 3-1, a partir de 400 mg (0,9 mmol) de (S)-3-(4-hidroxibenzoilamino)-2-morfolin-4-ilpropanoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 9-4) y de 228 mg (0,9 mmol) de [2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-il]metanol, se obtienen 344 mg (49 %) de (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

10 - 3: Ácido (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoico

- 10 De un modo similar al Ejemplo 1-6, a partir de 343 mg (0,6 mmol) de (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoato de metilo se obtienen 313 mg (94 %) de ácido (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoico en forma de un sólido amarillo claro.

10 - 4: N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-ilet)-4-[2-(3-trifluorometilfenil)(piridin-4-ilmetoxi)benzamida

- 15 De un modo similar al Ejemplo 1-7, a partir de 153 mg (0,3 mmol) de ácido (S)-2-morfolin-4-il-3-{4-[2-(2-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzoilamino}propanoico se obtienen 108 mg (69 %) de N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-il-etil)-4-[2-(3-trifluorometilfenil)piridin-4-ilmetoxi]benzamida en forma de un polvo blanco que tiene un punto de fusión de 151°C.

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 2,56 (m, 4H); 3,20 (t, J = 7 Hz, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,55 (m, 5H); 5,33 (s, 2H); 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 5 Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,68 (m, 1H); 7,81 (m, 4H); 8,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 8,66 (d, J = 5 Hz, 1H); 8,87 (s, 1H); 10,59 (s, 1H).

#### **Ejemplo 11: N-((S)-2-dietilamino-2-hidroxicarbamoilet)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida**

11 - 1: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-amino-propanoato de metilo

- 25 De un modo similar al Ejemplo 1-1, a partir de 500 mg (2 mmol) de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilaminopropanoato de metilo y de 870 mg (6,3 mmol) de yodo metano se obtienen 192 mg (40 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-etilaminopropanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

11 - 2: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-dietil-amino-propanoato de metilo

- 30 A 369 mg (1,5 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-etilaminopropanoato de metilo en 5 ml de tetrahidrofurano, después se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0°C se añaden 189 mg (3 mmol) de cianoborohidruro sódico y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 36 horas. Se añade agua y el medio se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El residuo bruto obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de 70/30 de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 150 mg (38 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-dietilaminopropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

- 35 11 - 3: (S)-3-amino-2-dietilaminopropanoato de metilo clorhidrato

De un modo similar al Ejemplo 2-3, a partir de 189 mg (0,7 mmol) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-dietilaminopropanoato de metilo se obtienen 283 mg (97 %) de (S)-3-amino-2-dietilaminopropanoato de metilo clorhidrato en forma de un sólido blanco

11 - 4: Methyl (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metoxietoxi-metoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

- 40 De un modo similar al Ejemplo 4-3 a partir de 283 mg (0,7 mmol) de (S)-3-amino-2-dietilaminopropanoato de metilo clorhidrato y de 156 mg (0,7 mmol) de ácido 4-(2-metoxietoximetoxi)benzoico (preparado como se describe en el Ejemplo 4-2) se obtienen 136 mg (52 %) de (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

11 - 5: (S)-2-dietilamino-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo

- 45 De un modo similar al Ejemplo 4-4, a partir de 136 mg (0,4 mmol) de (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metoxietoximetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo se obtienen 95 mg (90 %) de (S)-2-dietilamino-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

11 - 6: (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoato de metilo

- 50 De un modo similar al Ejemplo 19-1, a partir de 95 mg (0,3 mmol) de (S)-2-dietilamino-3-(4-hidroxibenzoilamino)propanoato de metilo y de 68 mg (0,4 mmol) de cloruro de 4-clorometil-2-metilquinolina se

obtienen 90 mg (62 %) de (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metil-quinolin-4-il-metoxi)-benzoilamino]propanoato de metilo en forma de un sólido naranja.

11 - 7: Ácido (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico

5 De un modo similar al Ejemplo 2-5, a partir de 90 mg (0,2 mmol) de (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metil-quinolin-4-il-metoxi)-benzoilamino]propanoato de metilo se obtienen 97 mg (100 %) de ácido (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico en forma de un sólido naranja claro.

11 - 8: N-((S)-2-dietilamino-2-hidroxicarbamoiletII)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

10 De un modo similar al Ejemplo 27-3, a partir de 97 mg (0,2 mmol) de ácido (S)-2-dietilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzoilamino]propanoico se obtienen 75 mg (75 %) de N-((S)-2-dietilamino-2-hidroxicarbamoiletII)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida en forma de un polvo beige.

RMN de <sup>1</sup>H (δ, DMSO): 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 6H); 2,47 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,71 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 3,49 (m, 1H); 5,68 (s, 2H); 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,58 (m, 2H); 7,75 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,80 (m, 1H); 10,45 (m, 1H).

### Ejemplo 12: Ensayo enzimático de inhibición de TACE

15 *Descripción del ensayo*

Los productos se disuelven de un modo tal que se obtiene una concentración de 10mM en DMSO. Se realiza una dilución en serie de 3 en 10 etapas, para obtener una concentración que va desde 10μM hasta una concentración final de 0,5nM

20 La enzima TACE es una producción interna (llevada a cabo de acuerdo con la publicación Protein Eng Des Sel, 2006, 19, 155 - 161") y se añade para tener una señal equivalente a 6 veces el ruido de fondo en 2 horas a 37°C. La reacción tiene lugar en un medio tamponado: Tris 50mM, 4 % de glicerol, a pH 7,4. El sustrato fluorescente es MCA-Pro-Leu-Ala-Val-(Dpa)-Arg-Ser-Ser-Arg-NH<sub>2</sub> (R&D sistema de referencia: ES003). El sustrato se escinde mediante la enzima entre la alanina y la valina, liberando de este modo un péptido fluorescente (excitación: 320 nm, emisión: 420 nm). El sustrato se usa a 40μM. 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 de Corning: 3676). La placa se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente, después se lee en modo fluorescencia usando un Pherastar (BMG labtech). Los valores de CI<sub>50</sub> se determinan usando el software de procesamiento matemático (XLfit).

*Ensayo de los productos*

Ejemplo nº	% de inhibición de TACE a 10μM	CI <sub>50</sub> - TACE (nM)
Ej. 1	96	9
Ej. 2	100	71
Ej. 3	97	255
Ej. 4	100	61
Ej. 5	93	108
Ej. 6	93	70
Ej. 7	90	91
Ej. 8	91	105
Ej. 9	92	428
Ej. 10	90	900
Ej. 11	91	232

30 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 tanto,

pueden ser potenciales principios activos para el tratamiento de enfermedades para las cuales la reducción de la producción del TNF-alfa sería de gran beneficio.

### Ejemplo 13: Ensayo de selectividad

#### Principio del ensayo

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

Las enzimas se adquieren en Calbiochem.

#### Ensayo de los productos:

10

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (nM)					
	MMP1	MMP3	MMP9	ADAM9	ADAM10	TACE
<b>2</b>	9946	>10000	>10000	>10000	6405	71
<b>4</b>	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	61
<b>5</b>	>10000	6125	>10000	>10000	3091	108
<b>11</b>	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	232
Apratastat	145	10	82	85	71	5

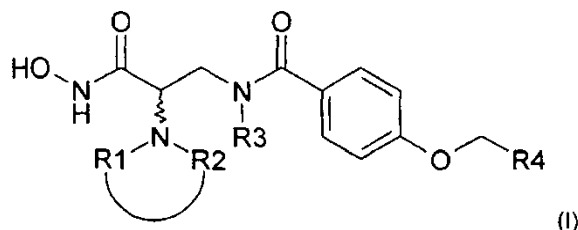
15

En base a los resultados obtenidos en el ensayo de selectividad descrito anteriormente, estos compuestos también son altamente selectivos de TACE en comparación con otras ADAM y MMP, es decir que tienen valores de CI<sub>50</sub> para otras ADAM o MMP al menos 10 veces mayores que los obtenidos para TACE y, más ventajosamente, al menos 100 veces mayores.

La inhibición selectiva de TACE en comparación con estas otras enzimas debería posibilitar reducir los efectos secundarios indeseables durante la administración de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades para las que reducir la producción de TNF-alfa sería de gran beneficio.

## REIVINDICACIONES

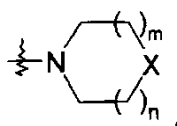
1. Compuesto de fórmula general (I) dada a continuación:



5

en la que:

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos o diferentes y representan radicales alquilo o forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



10

X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono;

15

20

25

R<sub>4</sub> es un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, un radical alquilo sustituido con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alqueno que comprende de 2 a 10 átomos de carbono; un radical alqueno sustituido con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical alquino, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, un radical alquino sustituido con uno o más radicales escogidos de 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 escogidos de 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 escogidos de 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 escogidos de 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 escogidos de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido con uno o más grupos de átomos escogidos de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro ;

30

X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>-, un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, un átomo de azufre, un radical SO o un radical SO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tiene los significados que se proporcionan a continuación;

35

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono; un radical alquilo sustituido con uno o más radicales escogidos de un átomo de halógeno, un radical alcoxi y un radical hidroxilo; un radical arilo o un radical arilo sustituido con uno o más grupos de átomos escogidos de un alquilo, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo o un nitro;

m puede tomar los valores de 0 o 1;

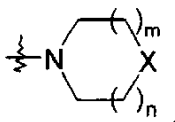
n puede tomar los valores de 0, 1, 2 o 3;

40

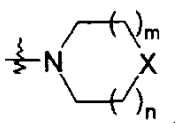
p puede tomar los valores de 0, 1 o 2; y también las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, las sales de adición de los compuestos de fórmula general (I) con una base farmacéuticamente aceptable y los enantiómeros de los compuestos de fórmula general

(I).

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que las sales de adición se obtienen con un ácido farmacéuticamente aceptable escogido del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido alcanforsulfónico y ácido fumárico,
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que las sales de adición se obtienen con una base farmacéuticamente aceptables escogidas del grupo que consiste en hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato cálcico, 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. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, que son idénticos o diferentes, representan radicales alquilo, o forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



- X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;
- R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;
- R<sub>4</sub> es un radical alquililo, un radical alquililo 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;
- X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>-, un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, un átomo de azufre, un radical SO o un radical SO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tiene los significados que se proporcionan a continuación;
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;
- m puede tomar los valores de 0 o 1;
- n puede tomar los valores de 0, 1 o 2;
- p 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. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son idénticos o diferentes y representan radicales alquilos o forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

R<sub>4</sub> es un radical alquilo, un radical alquilo 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;

X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>- o un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tienen los significados que se proporcionan a continuación;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

m toma el valor de 1;

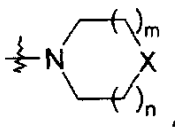
n puede tomar los valores de 0, 1 o 2;

p 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.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;

R<sub>4</sub> es 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;

X representa un átomo de oxígeno, un radical -CH<sub>2</sub>- o un radical -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y p que tienen los significados que se proporcionan a continuación;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical arilo o un radical arilo sustituido;

m toma el valor de 1;

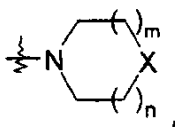
n puede tomar los valores de 1 o 2;

p 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.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;

5 R<sub>4</sub> es un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical heteroarilo, un radical heteroarilo sustituido, un radical heteroaralquilo o un radical heteroaralquilo sustituido;

X representa un átomo de oxígeno o un radical -CH<sub>2</sub>- ;

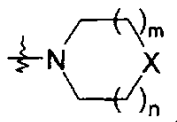
m toma el valor de 1;

n toma el valor de 1;

10 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. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman un anillo con el átomo de nitrógeno al que están unidos, estando dicho anillo representado por la fórmula siguiente:



15 X, m y n tienen los significados proporcionados a continuación;

R<sub>3</sub> es un átomo de hidrógeno;

R<sub>4</sub> es un radical heteroarilo o un radical heteroarilo sustituido;

20 X representa un átomo de oxígeno o un radical -CH<sub>2</sub>- ;

m toma el valor de 1;

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.

25 9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 escogido de entre los compuestos siguientes:

1. 4-but-2-iniloxi-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)benzamida
2. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
3. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
4. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)-4-(2-fenilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
- 30 5. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
6. 4-(4-cianobenciloxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)benzamida
7. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)-4-(4-metilnaftalen-1-ilmetoxi)benzamida
8. 4-(2-bromopiridin-4-ilmetoxi)-N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletill)benzamida
9. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletill)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
- 35 10. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletill)-4-[2-(2-trifluorometilfenil)(piridin-4-ilmetoxi)benzamida
11. N-((S)-2-dietilamino-2-hidroxicarbamoiletill)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
12. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletill)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida

13. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-(3-metilbenciloxi)benzamida
14. N-((R)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
15. N-((R)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
16. N-((S)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 5 17. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-[1,4]oxazepan-4-il-etil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
18. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-tiomorfolin-4-il-etil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzamida
19. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-tiomorfolin-4-il-etil)-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
20. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)benzamida
- 10 21. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-morfolin-4-iletil)-4-[2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi]benzamida
22. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-[2-trifluorometilpirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi]benzamida
23. N-[(S)-2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(4-fluorobenciloxi)benzamida
24. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-(2-metilnaftalen-1-ilmetoxi)-M-propilbenzamida
- 15 25. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-propoxibenbamida
26. N-((S)-2-hidroxicarbamoil-2-piperidin-1-iletil)-4-(quinolin-4-ilmetoxi)benzamida
27. N-((S)-2-azocan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-ilmetoxi)benzamida
28. 4-(3,5-dimetilbenciloxi)-N-((S)-2-hidroxi-carbamoil-2-[1,4]oxazocan-4-iletil)benzamida
29. 4-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetoxi)-N-[(S)-2-(etilpropilamino)-2-hidroxicarbamoiletil]benzamida
- 20 30. N-((R)-2-azepan-1-il-2-hidroxicarbamoiletil)-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida
31. N-[(S)-2-(4-etilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
32. N-[(S)-2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
33. N-[(S)-2-(3-dimetilaminometilpirrolidin-1-il)-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)benzamida
- 25 34. N-[(S)-2-(4-bencilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-carbamoiletil]-4-(2-metilpiridin-4-ilmetoxi)benzamida y
35. N-[(S)-2-(4-dimetilaminometilazepan-1-il)-2-hidroxicarbamoiletil]-4-(2-metil-1H-indol-3-ilmetoxi)benzamida
10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.
- 30 11. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de patologías o trastornos relacionados con una liberación de TNF $\alpha$ .
12. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o mejora de trastornos o patologías mediadas por la enzima convertidora de la TNF $\alpha$  (TACE).
- 35 13. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos que implican producción de TNF $\alpha$ , escogiéndose dichas enfermedades y trastornos de choque séptico, choque hemodinámico, paludismo, enfermedades intestinales inflamatorias (EII), tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones por micobacterias, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, ataque isquémico, 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 insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e inflamación ocular.
- 40 14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y artritis psoriásica.
15. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de enfermedades



5 neurológicas de naturaleza inflamatoria que implican la producción de TNF $\alpha$ , escogiéndose dichas patologías de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral  
10 amiotrófica, enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso, enfermedades del sistema nervioso autónomo, dolores dorsales, edema cerebral, enfermedades cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunitarias de desmielinización de las fibras nerviosas del sistema nervioso, neuropatías diabéticas, encefalitis, encefalomiелitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, arteritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barré, dolores de cabeza, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, poliradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y ataque cerebral.