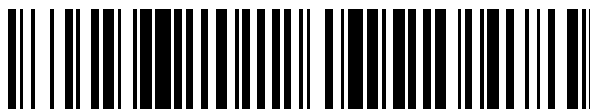


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 640**

51 Int. Cl.:

C07D 209/10 (2006.01)

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 295/26 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010** **E 10745348 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2448920**

54 Título: **Compuestos de bencenosulfonamidas, su método de síntesis y su uso en medicina**

30 Prioridad:

30.06.2009 FR 0954460

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

02.10.2014

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**CLARY, LAURENCE;
CHAMBON, SANDRINE;
CHANTALAT, LAURENT;
ROSIGNOLI, CARINE;
ROYE, OLIVIER;
PASCAL, JEAN-CLAUDE y
SCHUPPLI, MARLÈNE**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 501 640 T3

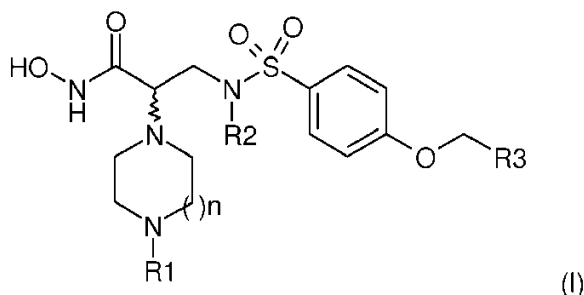
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 bencenosulfonamidas, su método de síntesis y su uso en medicina.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencenosulfonamidas de la formula general (I) siguiente:



así como a tales compuestos como un medicamento y su uso en compuestos farmacéuticos para usar en medicina humana o veterinaria.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la enzima de conversión del TNF α llamado también TACE. Son útiles en el tratamiento de enfermedades para las que disminuir la producción de TNF es de gran interés.

Estado anterior de la técnica

Las adamalisinazinas (« ADAM » o A Disintegrin and Metalloproteinase) son una subfamilia de enzimas de cinc metaloendopeptidasas. Su ectodominio contiene un dominio de proteasa cuya activación depende de zinc, un dominio desintegrina y un dominio rico en cisteína. Hasta ahora, al menos 30 ADAM diferentes se identificaron donde la primera caracterizada fue ADAM17 que se llama también TACE (enzima convertidora TNF α) [Gueydan C y otros Med.Sci 1997, 13, 83-88 ; Black R.A y otros Nature 1997, 385 :729-733 ; Moss y otros Nature 1997, 385 :733-736]. El ARNm de TACE está presente en muchos tejidos y particularmente a nivel de los monocitos, macrófagos, linfocitos T pero también al nivel de los queratinocitos, por ejemplo.

TACE es responsable de la escisión del pro-TNF, proteína de membrana de 26 kDa, para dar lugar a la liberación de TNF soluble, proteína de 17kDa, biológicamente activa [Schlondorff y otros Biochem .J. 2000, 347, 131-138]. El TNF α soluble liberado por la célula es capaz de actuar en sitios muy alejados del sitio de síntesis.

El TNF α está implicado en un gran número de procesos biológicos pro-inflamatorios [Aggarwal y otros, Eur. Cytokine Netw., 1996, 7: 93-124]. Muchos estudios farmacológicos y clínicos han demostrado de forma evidente que bloquear los efectos del TNF α con los anticuerpos específicos o biológicos anti-TNF α (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) sería beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide [Feldman y otros Lancet, 1994, 344, 1105], la diabetes melitus no insulino dependiente [Lohmander L.S y otros Arthritis Rheum, 1993, 36, 1214-1222], la enfermedad de Crohn [MacDonald y otros Clin. Exp. Immunol. 1990, 81, 301]. US 6,326,516 B1 describe derivados de N-hidroxipropionamida útiles en el tratamiento de enfermedades como la artritis.

El TNF α juega igualmente un papel fundamental en el curso del fenómeno inflamatorio desencadenado en las lesiones psoriásicas. Los niveles séricos de TNF α son elevados en los pacientes psoriásicos [Mussi A y otros J. Biol. Regul. Homeost Agents, 1997, 11, 115-118]; los niveles de TNF α son igualmente elevados en las placas incluso de psoriasis [Bonifati C. y otros Clin. Exp. Dermatol., 1994, 19, 383-387]. Las células claves de la fisiopatología de la psoriasis son los queratinocitos, las células dendríticas y ciertos linfocitos T. La interacción entre esas familias de células conduce a una cascada inflamatoria que lleva a las lesiones características de la psoriasis con liberación de TNF α [Kupper TS, N. Engl. J. Med, 2003, 349, 1987-1990]. Los estudios clínicos para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa por los anti-TNF α biológicos (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) han demostrado su eficacia a la vez sobre las lesiones psoriásicas y sobre la calidad de vida de los pacientes [Ortonne JP, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2005, 132 (8-9 pt2), 4S6-9 y 2005, 132, 9S01-9S70].

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

5 Exposición de la invención

La presente invención proporciona compuestos de bencenosulfonamidas que responden a la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1. Los nuevos compuestos inhiben la enzima TACE (enzima convertidora de TNF α) y por eso, inhiben la secreción de TNF α soluble (forma activa del TNF α) por las células. Esos nuevos compuestos son por lo tanto los principios activos potenciales para el tratamiento de las patologías que involucran una disminución o una inhibición de la producción de TNF α .

En consecuencia, en otro aspecto de la invención la presente invención se dirige a los compuestos que responden a la fórmula (I) para su utilización en el tratamiento de patologías seleccionadas del grupo que consiste en choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones micobacterianas, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular isquémico, rechazo al trasplante, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedades que implican los fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil, esclerosis múltiple, VIH, diabetes Melitus no insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), inflamación ocular, enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y reumatismo psoriásico.

Estos compuestos son igualmente principios activos potenciales para el tratamiento de patologías neurológicas de carácter inflamatorio para las que disminuir la producción de TNF α sería de gran interés. Aún en otro aspecto de la presente invención, los compuestos que responden a la fórmula (I) se proporcionan para su utilización en el tratamiento de patologías neurológicas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolor de espalda, edema cerebral, trastornos cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunes 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-Barre, dolores de cabeza, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y accidente cerebrovascular.

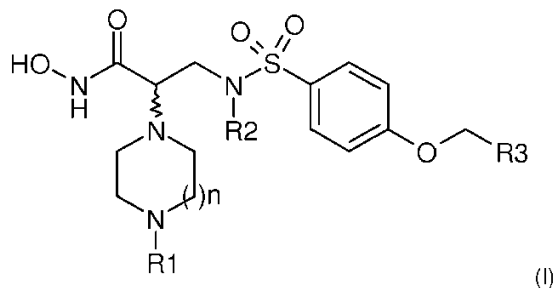
Una amplia gama de inhibidores de TACE ya es conocida como se describe abajo. Sin embargo, muchos de estos inhibidores no actúan selectivamente sobre la enzima TACE en comparación con otras enzimas de la familia ADAMs y/o de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs).

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

Como inhibidor no selectivo, se puede citar igualmente el Apratastat, inhibidor conocido y probado clínicamente en fase 2 para el tratamiento de artritis reumatoide (Curr Opin Investig Drugs. 2006 Nov; 7(11),1014-1019). Este inhibidor no es selectivo de la enzima TACE en comparación con algunas MMPs (WO 00/44709 ; página 251, tabla 10, ejemplo 61).

Otros inhibidores de TACE conocidos igualmente y que forman parte de la misma familia como el Apratastat, a saber la de los derivados de benceno sulfonamidas cíclicas, se describieron en WO 00/44709 y WO 97/18194. Otras patentes (WO 96/00214, WO 97/22587) reivindican inhibidores de MMPs y/o TACE para los que la parte de benceno sulfonamida está separada de la función ácido hidroxámico por un solo átomo de carbono. Publicaciones que describen este tipo de inhibidores de MMPs más ampliamente son también las de MacPherson y otros J. Med. Chem. 1997,40, 2525 y la de Tamura y otros J. Med. Chem. 1998, 41, 640. Otros ejemplos de inhibidores de MMPs/TACE para los que la función sulfonamida está separada del ácido hidroxámico por una cadena de dos átomos de carbonos que forman un ciclo se describen en las patentes WO 98/16503, WO 98/16506, WO 98/16514 y WO 98/16520. Otros ejemplos de inhibidores de MMPs para los que la función sulfonamida está separada del ácido hidroxámico por una cadena de dos átomos de carbonos se describen igualmente en WO 2008/045671. Sin embargo, el solicitante ha descubierto ahora de manera inesperada y sorprendente que los nuevos compuestos de la fórmula general (I) presentan una actividad inhibidora muy buena de TACE y en particular, inhiben la enzima TACE de forma selectiva con respecto a otras ADAMs y MMPs.

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



en donde :

R₁ representa un hidrógeno, un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido con un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical heteroaralquilo, un radical -C(O)-R₄, un radical -SO₂-R₄, un radical C(O)OR₄, donde R₄ tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C₁₋₄.

R₃ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido con un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical cicloalquilo de C₃₋₇, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical arilo, o un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido;

n puede tener el valor de 1;

así como las sales de adición de dicho compuesto de la fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, las sales de adición de dicho compuesto de la fórmula (I) con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto de la fórmula (I), en donde dichos radicales alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀ y cicloalquilo de C₃₋₇ pueden ser sustituidos por uno o varios radicales seleccionados entre un halógeno, un alcoxilo de C₁₋₁₀ y un hidroxilo; un radical arilo es un anillo de hidrocarburo aromático o dos anillos de hidrocarburo aromático fusionados; un radical heterocíclico es una cadena de hidrocarburo cíclica o policíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N; los radicales arilo y heterocíclico pueden ser sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre un alquilo de C₁₋₁₀, un alcoxilo de C₁₋₁₀, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un cianuro, un trifluorometilo y un nitro; un radical heteroarilo es una cadena de hidrocarburo cíclica o policíclica, aromática, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N, el radical heteroarilo puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un alquilo de C₁₋₁₀, un alcoxi de C₁₋₁₀, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; un radical heteroaralquilo es un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical heteroarilo, el radical heteroaralquilo puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₁₀, alcoxilo de C₁₋₁₀, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro; y un halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Entre las sales de adición de los compuestos de la fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, se pueden citar preferentemente las sales con un ácido orgánico o con un ácido inorgánico.

Los ácidos inorgánicos apropiados son, por ejemplo, los ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido fosfórico.

Los ácidos orgánicos apropiados son, por ejemplo, el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido para-tolueno sulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido canforsulfónico y ácido fumárico.

Entre las sales de adición de los compuestos de la fórmula (I) con una base farmacéuticamente aceptable, se pueden citar preferentemente las sales con una base orgánica o con una base inorgánica.

Las bases inorgánicas son, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de calcio.

Las bases orgánicas apropiadas comprenden aminas y aminoácidos. Entre las aminas, se pueden citar, por ejemplo, las aminas primarias, secundarias o terciarias alifáticas o aromáticas como la metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina,

isopropilamina, los 4 isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, dietanol fenilamina, trimetilamina, trietilamina, ltripropilamina, quinuclidina, piridina, quinoleína o isoquinoleína.

- 5 Entre los aminoácidos, se pueden citar, por ejemplo, la lisina, arginina y ornitina.

Se designa como radical alquilo inferior una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 Se designa como radical alquilo inferior una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono.

Se designa como radical alquenilo una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o varios enlaces dobles.
- 15 Se designa como radical alquinilo una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o varios enlaces triples.
- 20 Se designa como radical alquilo sustituido una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alcoxilo, un radical hidroxilo.

Se designa como radical alquenilo sustituido una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o varios enlaces dobles y sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alcoxilo y un radical hidroxilo.
- 25 Se designa como radical alquinilo sustituido una cadena hidrocarbonada insaturada, lineal o ramificada, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, que comprende uno o varios enlaces triples y sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alcoxilo y un radical hidroxilo.
- 30 Se designa como cicloalquilo una cadena hidrocarbonada, saturada, cíclica que comprende de 3 a 7 átomos de carbono.

Se designa como cicloalquilo sustituido una cadena hidrocarbonada, saturada, cíclica que comprende de 3 a 7 átomos de carbono y sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre un átomo de halógeno, un radical alcoxilo y un radical hidroxilo.
- 35 Se designa como radical arilo, un anillo de hidrocarburo aromático o dos ciclos fusionados hidrocarbonados aromáticos.

Los radicales arilos preferidos son seleccionados entre los radicales fenilo y naftilo.
- 40 Se designa como radical arilo sustituido, un ciclo o dos ciclos fusionados hidrocarbonado(s) aromático(s) sustituido(s) por uno o varios grupos de átomos seleccionados entre un alquilo, un alcoxilo, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.
- 45 Se designa como radical aralquilo, un alquilo sustituido por un arilo.

Se designa como radical aralquilo sustituido, un alquilo sustituido por un arilo sustituido.
- 50 Se designa como radical heterocíclico una cadena hidrocarbonada cíclica o policíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

Se designa como radical heterocíclico sustituido, un radical heterocíclico sustituido por uno o varios grupos de átomos seleccionados entre un alquilo, un alcoxilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.
- 55 Se designa como radical heteroarilo, un radical heterocíclico aromático es decir una cadena hidrocarbonada cíclica o policíclica, aromática, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

Se designa como radical heteroarilo sustituido, un radical heteroarilo sustituido por uno o varios grupos de átomos seleccionados por ejemplo entre un alquilo, un alkoxy, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.
- 60

Se designa como radical heteroaralquilo, un radical alquilo sustituido por un radical heteroarilo.

Se designa como radical heteroaralquilo sustituido, un radical heteroaralquilo sustituido por uno o varios grupos de átomos seleccionados entre un alquilo, un alcoxilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro.

Se designa como radical alcoxilo un átomo de oxígeno sustituido por un radical alquilo.

Se designa como átomo de halógeno un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Entre los compuestos de la fórmula (I) que están en el contexto de la presente invención, se pueden citar también especialmente los compuestos siguientes:

- 1) 3-[(4-but-2-inilo-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 2) (S)-3-(4-but-2-inilo-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 3) (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 4) (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 5) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 6) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 7) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida
- 8) (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 9) (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 10) 4-[(S)-1-hidroxycarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo
- 11) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 12) (R)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 13) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-piperazin-1-il-propionamida
- 14) Clorhidrato de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 15) Di trifluoro acetato de 3-{4-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetilo}-2-metil-indol-1-carboxilato de tertbutilo
- 16) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 17) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 18) (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 19) (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 20) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida
- 21) (S)-N-hidroxi-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 22) (S)-3-[4-(benzo-isoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 23) (S)-N-hidroxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 24) (S)-N-hidroxi-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 25) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 26) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida
- 27) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 28) (S)-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 29) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(propil-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonil]-amino)-propionamida
- 30) (S)-2-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 31) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 32) (S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(3-m-tolil-propoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 33) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-propionil-piperazin-1-il)-propionamida
- 34) (S)-N-hidroxi-3-[4-(4-metil-pentiloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-fenilacetil-piperazin-1-il)-propionamida

- 35) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
 36) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-benzofuran-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida
 37) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-isopropil-1 H-indol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

Los compuestos de la fórmula (I) se preparan según el esquema de reacción de la figura 1 presentada a continuación.

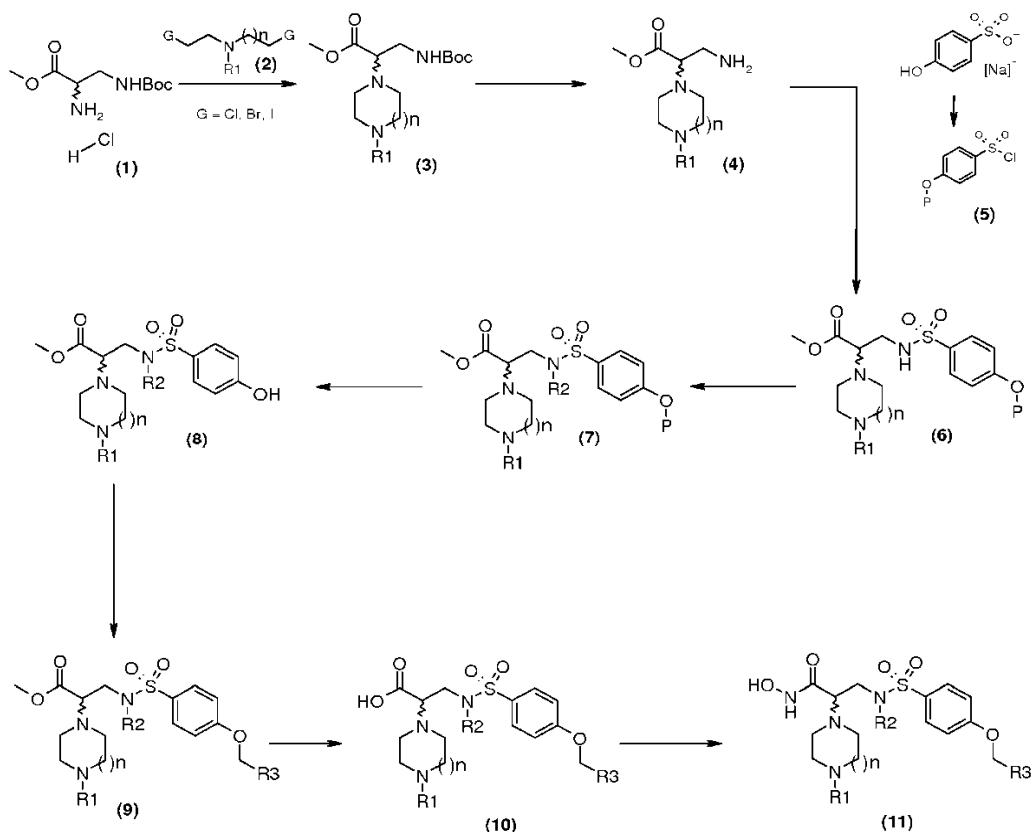


Figura 1

Según la figura 1, los compuestos (3) se obtienen por reacción entre el ácido aminado (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 terciaria orgánica como diisopropiletilamina o trietilamina a una temperatura entre 60 °C y 120 °C. Los compuestos (4) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos (3) según los métodos clásicos como, por ejemplo, la utilización de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol.

Una reacción entre el compuesto (4) y el cloruro de 4-hidroxi-benceno sulfonilo O-protégido por un grupo bencilo, por ejemplo, (P = CH₂-Ph) (5) en presencia de una base terciaria como, por ejemplo, trietilamina en diclorometano conduce al compuesto (6). Una N-alkilación de la función sulfonamida puede realizarse entonces por la reacción con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio en un solvente tal como DMF para conducir al derivado (7). El compuesto (8) se obtiene por desprotección de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica para desproteger una función fenol. El compuesto (9) se obtiene por alquilación de la función fenol del compuesto (8) por reacción con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de cesio en acetona o por reacción de Mitsunobu con un derivado de alcohol primario en presencia de trifenilfosfina y de diisopropil azodicarboxilato, por ejemplo. Por reacción de saponificación en presencia de una base como hidróxido de litio en presencia de agua y de tetrahidrofurano se obtiene por ejemplo, el compuesto (10). En una última etapa, el compuesto (11) se obtiene por acoplamiento entre la O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina por ejemplo y el derivado (10) en condiciones de

acoplamiento peptídico clásicas, usando por ejemplo como agentes de acoplamiento el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o el TBTU, y como base la trietilamina o la diisopropiletilamina en un solvente tal como el diclorometano o la dimetilformamida. La desprotección del ácido hidroxámico silylado intermediario formado se realiza situ o por lavado con una solución acuosa ligeramente ácida para obtener el compuesto **(11)**.

Otra alternativa para la obtención del compuesto **(11)** se presenta en la figura 2 abajo.

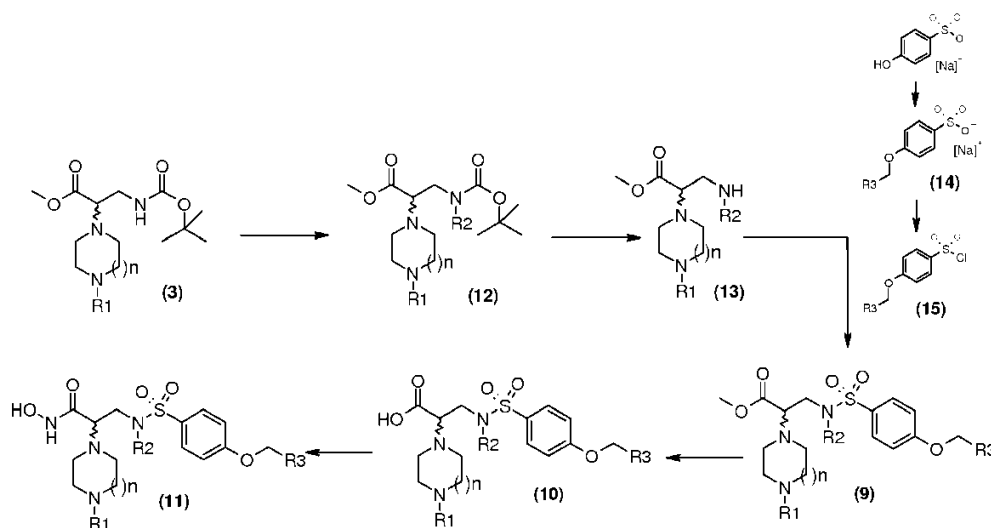


Figura 2

De acuerdo con el esquema de síntesis de la figura 2, el derivado **(3)** puede ser alquilado eventualmente en presencia de una base tal como el hidruro de sodio y un halogenuro de alquilo en dimetilformamida, por ejemplo, para obtener el compuesto **(12)** a partir del cual el compuesto **(13)** se obtiene de acuerdo con los métodos clásicos de desprotección de aminas como, por ejemplo, la utilización de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol.

El compuesto **(14)** se prepara previamente a partir de la sal de sodio del ácido 4-hidroxibencenosulfónico comercial por alquilación con un halogenuro de alquilo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio por ejemplo en una mezcla de solventes como isopropanol y agua, por ejemplo. El compuesto **(15)** se obtiene entonces por reacción del derivado **(14)** con cloruro de oxalilo en presencia de dimetilformamida en diclorometano, por ejemplo.

El derivado **(9)** se obtiene por reacción entre los compuestos **(13)** y **(15)** en presencia de una base como trietilamina en diclorometano por ejemplo,

Una vía de síntesis alternativa para la obtención del compuesto **(11)** se presenta igualmente en la figura 3 abajo.

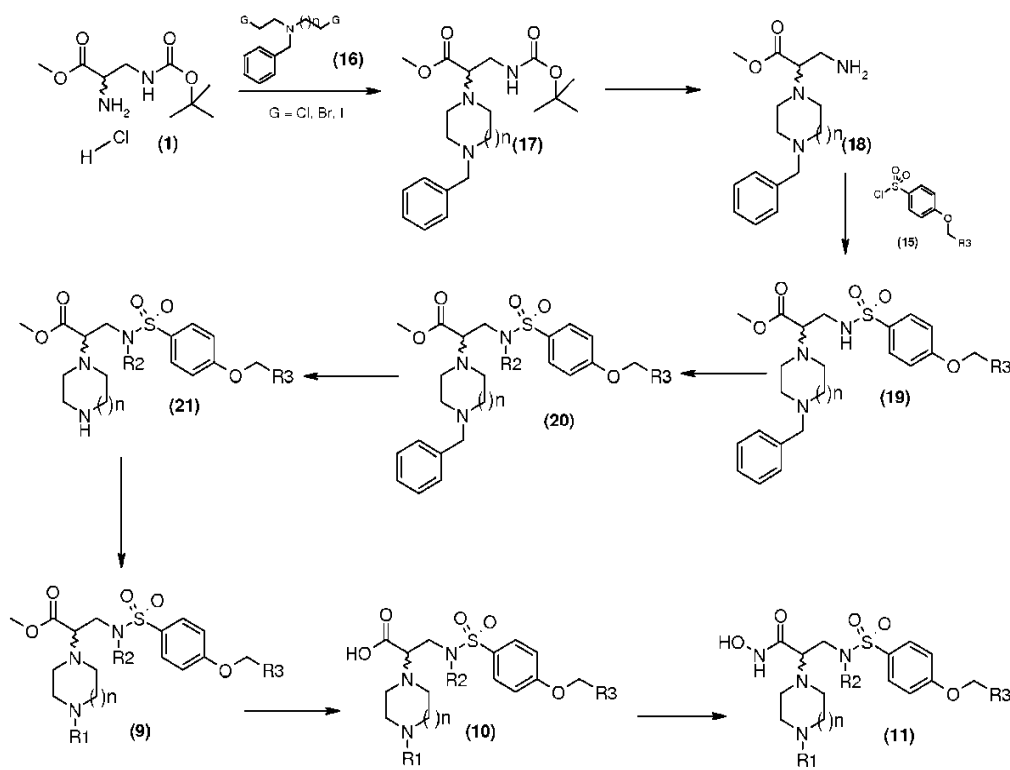


Figura 3

Según la figura 3, el compuesto **(17)** se obtiene por reacción entre el ácido aminado **(1)** H-DAP(Boc)-OMe.HCl o H-(D)-DAP(Boc)-OMe.HCl y el compuesto **(16)** (preparado previamente por reacción de la bis (2-cloroetil)amina por ejemplo y bromuro de bencilo en presencia de carbonato de potasio en acetonitrilo) en presencia de una base terciaria orgánica como diisopropiletilamina a una temperatura de 120 °C aproximadamente. Después de la desprotección de la función amina, el compuesto **(18)** se condensa con el cloruro de sulfonilo **(15)** para obtener el derivado **(19)**. Una N-alkilación de la función sulfonamida puede realizarse por la reacción con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio en un solvente tal como DMF para obtener el derivado **(20)**. De acuerdo con las condiciones clásicas de hidrogenación del compuesto **(20)** en presencia de paladio sobre carbono en un solvente tal como etanol, por ejemplo, se obtiene el compuesto **(21)**. El compuesto **(9)** se obtiene de acuerdo con los métodos clásicos de síntesis, por ejemplo, por reacción del compuesto **(21)** con un cloruro de acilo, o un cloruro de sulfonilo en presencia de trietilamina, o por reacción con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como hidruro de sodio, por ejemplo. Por reacción de saponificación en presencia de una base como hidróxido de litio en presencia de agua y de tetrahidrofurano por ejemplo, se obtiene el compuesto **(10)**. En una última etapa, el compuesto **(11)** se obtiene por acoplamiento entre la O-(terc-butildimetilsilil)hidroxilamina por ejemplo y el derivado **(10)** en condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, usando por ejemplo como agentes de acoplamiento el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o el TBTU, y como base la trietilamina o la diisopropiletilamina en un solvente tal como el diclorometano o la dimetilformamida. La desprotección del ácido hidroxámico sililado intermediario formado se realiza situ o por lavado con una solución acuosa ácida para obtener el compuesto **(11)**.

Una vía de síntesis alternativa para los compuestos con R1 que representan un radical -(CO)-R₄ se describe en la figura 4.

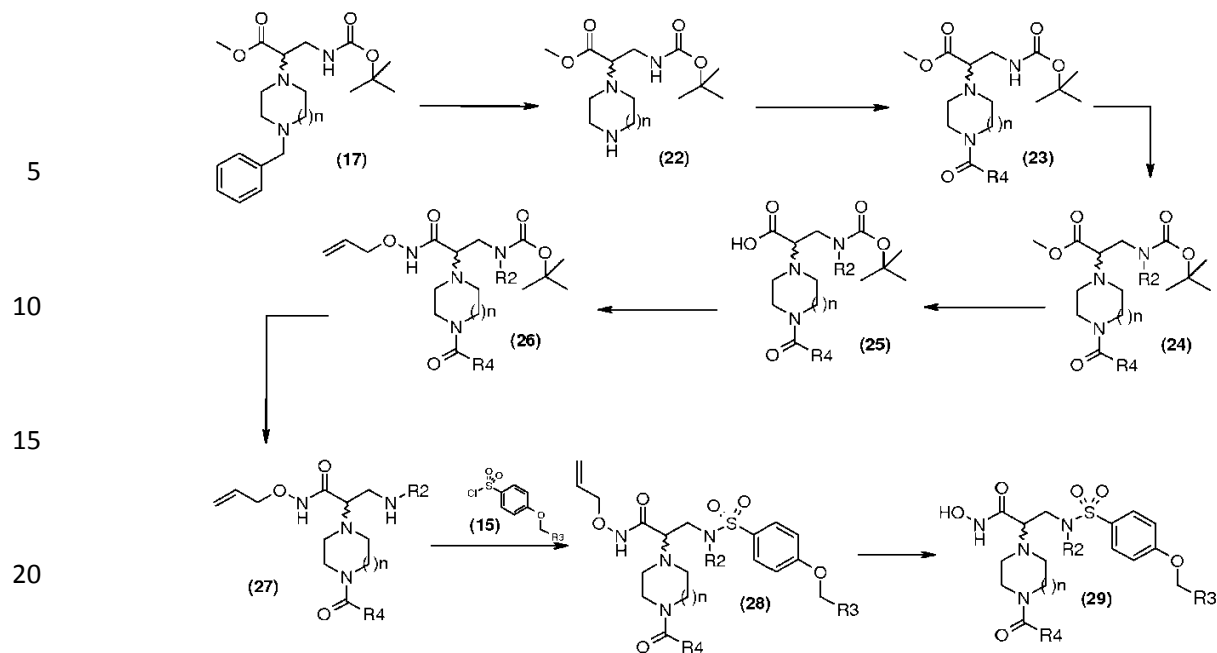


Figura 4

Después de la desprotección de la función amina del compuesto (17) siguiendo las condiciones clásicas de hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono en un solvente tal como etanol, por ejemplo, se obtiene el compuesto (22). Por reacción con un cloruro de acilo, $R_4\text{COCl}$ en presencia de una base tal como trietilamina, se obtiene el compuesto (23). Cuando R_2 representa un radical alquilo inferior, se realiza una N-alkilación del carbamato por reacción con un halogenuro de alquilo en presencia de una base como, por ejemplo, carbonato de potasio en un solvente tal como DMF para obtener el derivado (24). Por reacción de saponificación en presencia de una base como hidróxido de litio en presencia de agua y de tetrahydrofurano, por ejemplo, se prepara el compuesto (25). Un acoplamiento entre el clorhidrato de O-alilhidroxilamina por ejemplo y el derivado (25) permite obtener el compuesto (26) en condiciones de acoplamiento peptídico clásicas. Para esto, se utiliza por ejemplo el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol o el TBTU como agentes de acoplamiento, y la trietilamina o la diisopropiletilamina como base. La reacción se efectúa en un solvente tal como diclorometano o dimetilformamida. Después de la desprotección de la función amina del compuesto (26) de acuerdo con métodos convencionales, se obtiene el compuesto (27). Este se condensa con cloruro de sulfonilo (15) para obtener el compuesto (28). En una última etapa, el compuesto (28) se obtiene por desprotección de la función hidroxilamina del compuesto (28) de acuerdo con métodos convencionales como por ejemplo el tratamiento con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato de potasio en metanol.

Los compuestos de la fórmula (I) preferidos son aquellos para los que:

R_3 es un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

así como sales de adición del compuesto mencionado con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición del compuesto mencionado con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto.

Los compuestos de la fórmula (I) particularmente preferidos son los por los cuales:

R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo de C_{1-10} , un radical alqueno de C_{2-10} , un radical alquino de C_{2-10} , un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical $-C(O)-R_4$, o un radical $-SO_2-R_4$, con R_4 que tiene los significados siguientes;

R_3 es un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido;

así como sales de adición del compuesto mencionado con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición del compuesto mencionado con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto.

Los compuestos de la fórmula (I) más particularmente preferidos son los por los cuales:

R₁ representa un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical -C(O)-R₄, o un radical -SO₂-R₄, donde R₄ tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno,

R₃ es un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido;

así como sales de adición del compuesto mencionado con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición del compuesto mencionado con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto.

Los compuestos de la fórmula (I) más particularmente preferidos son aquellos para los que:

R₁ representa un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical -C(O)-R₄, o un radical -SO₂-R₄, con R₄ que tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno,

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

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido;

así como sales de adición del compuesto mencionado con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición del compuesto mencionado con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto.

Los compuestos de la fórmula (I) más particularmente preferidos son aquellos para los cuales:

R₁ representa un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido, un radical -C(O)-R₄, un radical -SO₂-R₄, con R₄ que tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno,

R₃ es un radical heteroarilo,

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo no sustituido o sustituido;

así como sales de adición del compuesto mencionado con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición del compuesto mencionado con un base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de dicho compuesto.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad inhibidora muy buena de TACE y en particular, inhiben la enzima TACE de forma selectiva con respecto a otras ADAMs y MMPs. Esta actividad inhibidora de la enzima TACE se mide en una prueba enzimática y se cuantifica por la medición de una IC₅₀ (concentración de inhibidor necesaria para obtener 50 % de inhibición de la enzima TACE), como se describe en el ejemplo 28. Los compuestos de la presente invención presentan una IC₅₀ para TACE inferior o igual a 10 μM y más particularmente inferior o igual a 1 μM. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención presentan una IC₅₀ para TACE inferior o igual a 0,5 μM.

Ventajosamente, esos compuestos son igualmente muy selectivos para TACE con respecto a otras ADAMs y MMPs (prueba descrita en el ejemplo 29): su actividad inhibidora es al menos 10 veces más importante para TACE que para otras ADAMs y MMPs (es decir, que el valor de IC₅₀ para TACE es al menos 10 veces más pequeño que aquel para otras ADAMs y MMPs), y más ventajosamente al menos 100 veces más importante.

TACE (Enzima Convertidora de TNFα) cataliza la formación del TNF-alfa soluble a partir de la proteína precursora (TNFα transmembrana) unida las membranas de ciertas células. Se conoce que la TNFα es una citocina pro-inflamatoria que juega un papel en numerosas patologías de carácter inflamatorio.

La invención se dirige por lo tanto también a un compuesto de la fórmula (I) tal como el definido arriba para la utilización en el tratamiento de patologías o de trastornos relacionados a una liberación de TNF α tales como los definidos en las reivindicaciones 11 a 13. Un inhibidor de la enzima TACE de la fórmula general (I) disminuye la producción de TNF α . Debido a esto, es útil para el tratamiento de patologías relacionadas con una liberación y producción de TNF α .

La invención se dirige también a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define arriba en un soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción divulga el método de tratamiento terapéutico (humano o animal) que consiste en la administración o la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como inhibidor de TACE y por lo tanto como inhibidor de la producción de TNF α soluble.

La invención concierne igualmente a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) tal como el definido arriba para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías para las que disminuir la producción de TNF α sería de gran interés.

En efecto, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente apropiados para el tratamiento de los trastornos/enfermedades tales como las enfermedades inflamatorias enumeradas a continuación: choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones micobacterianas, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, aterosclerosis, obesidad, accidente cerebrovascular isquémico, rechazo al trasplante, cáncer, enfermedades que implican los fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil, esclerosis múltiple, VIH, diabetes Mellitus no insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedades inflamatorias de la piel, soriasis, dermatitis atópica y reumatismo psoriásico.

Estos compuestos son igualmente principios activos potenciales para el tratamiento de patologías neurológicas de carácter inflamatorio para las que disminuir la producción de TNF α sería de gran interés. Estas patologías enumeradas a continuación son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolor de espalda, edema cerebral, trastornos cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunes 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-Barre, dolores de cabeza, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedades del sistema nervioso periférico, polineuropatías, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedades de Huntington y accidente cerebrovascular;

La invención concierne a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de patologías de carácter inflamatorio en las que está implicado el TNF.

La invención concierne a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica o reumatismo psoriásico;

La presente invención tiene además por objeto una composición farmacéutica destinada específicamente al tratamiento de las afecciones antes mencionadas, y que se caracteriza por el hecho de que comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable y compatible con el modo de administración elegido para esta composición, al menos un compuesto de la fórmula (I). Este compuesto de la fórmula (I) puede igualmente presentarse bajo una de sus formas enantioméricas o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

A continuación se dará, a título de ilustración y sin ningún carácter limitativo, varios ejemplos de preparación de compuestos activos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, así como los resultados de actividades biológicas de dichos compuestos.

Ejemplos de realización

Los compuestos de la fórmula general (I) se caracterizan por análisis de RMN del protón sobre un dispositivo Advanced 400MHz Bruker.

Ejemplo 1: 3-[(4-but-2-inilo-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

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

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

10 1-2 : 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-malonato de dimetilo:

15 3,5g (87 mmoles) de hidruro de sodio se adicionan por porciones a una solución de 25 g (87 mmoles) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en 250 ml de tetrahidrofurano enfriada a 2 °C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfría a 2 °C antes de la adición por goteo de 21 g (87 mmoles) de 2-bromometil-isoindol-1,3-diona en 200 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h, se trata con la adición de 500 ml de agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío.

20 El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 70/30. Se obtienen 27,5 g (73 %) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

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

25 Una solución de 2,9 ml (64 mmoles) de hidrato de hidrazina en 8 ml de metanol se adiciona a una solución de 27,5 g (58 mmoles) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-malonato de dimetilo en 300 ml de metanol previamente enfriada a -5 °C. El medio de reacción se agita desde -5 °C a temperatura ambiente durante 3h. Después de la evaporación y adición de 300 ml de agua, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de heptano / acetato de etilo 8/2 y después aumentando la polaridad hasta una mezcla de acetato de etilo/metanol 90/10. Se obtienen así 10 g (50 %) de 2-aminometil-2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en forma de un aceite claro.

35 1-4: 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxibencenosulfonilamino)-metil]-malonato de dimetilo

40 1,1 ml (8 mmoles) de trietilamina y después 1,8 ml (7 mmoles) de cloruro de 4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilo se adicionan a una solución de 2,5 g (7 mmoles) de 2-aminometil-2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en 30 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 70/30. Se obtienen 2,1 g (51 %) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

45 1-5: 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-2-piperazin-1-il-malonato de dimetilo

50 2,8 ml de ácido trifluoroacético se adicionan a una solución de 2,1 g (4 mmoles) de 2-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-2-[(4-but-2-iniloxibencenosulfonilamino)-metil]-malonato de dimetilo diluido en 30 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24h, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se adiciona hasta pH=8 y el medio de reacción se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y después se filtran y se evaporan. Se obtienen 1,7 g (98 %) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-2-piperazin-1-il-malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

1-6: 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo

55 0,6 ml (4 mmoles) de trietilamina y después 0,3 ml (4 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo se adicionan a una solución de 1,6 g (4 mmoles) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-2-piperazin-1-il-malonato de dimetilo diluida en 30 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 3h y luego se evapora hasta la sequedad. El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluido con una mezcla de diclorometano/metanol 99/1. Se obtienen 1,1g (58 %) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-metil]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

1-7: 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo

5 120 mg (0,9 mmoles) de carbonato de potasio y después 56 µl (0,9 mmoles) de yoduro de metilo se adicionan a una solución de 400 mg (0,8 mmoles) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil-amino)-metil]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en 10 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 18h y después se hidroliza por adición de agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua y después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 410 mg (100 %) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en forma de un sólido blanco.

1-8: ácido 3-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico

15 1,7 ml (1,7 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1M se adicionan a una solución de 270 mg (0,5 mmoles) de 2-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-metil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-malonato de dimetilo en 7 ml de tetrahidrofuran y 2 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 15h y se lleva a pH=6 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico de concentración 1M. Después de la evaporación al vacío de los solventes, el producto precipita. El residuo obtenido se toma en 5 ml de agua y se agita durante 30 min hasta la precipitación. El producto se filtra, se enjuaga con agua y después se seca al vacío. Se obtienen 200 mg (87 %) de ácido 3-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

1-9: 3-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

25 63 mg (0,5 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y después 88 mg (0,5 mmoles) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añaden a una solución de 200 mg (0,4 mmoles) de ácido 3-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en 6 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita 10 min a temperatura ambiente y después se añaden 68 mg (0,5 mmoles) de O-terc-butildimetisililhidroxilamina. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 24h, se hidroliza por adición de 2 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % y se agita durante 30 minutos adicionales. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5. Se obtienen 100 mg (50 %) de 3-[(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 86 °C. RMN ¹H (δ, DMSO) : 1,91 (s, 3H); 2,63-2,68 (m, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,72-2,75 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 3,05-3,15 (m, 5H); 3,30-3,38 (m, 2H); 4,93 (s, 2H); 7,24 (d, J=6,8Hz, 2H); 7,79 (d, J=6,8Hz, 2H); 9,06 (s, 1 H); 10,77 (s, 1 H).

Ejemplo 2: (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

40 2-1: Sal de sodio del ácido 4-but-2-iniloxi-bencenosulfónico

50 g (370 mmoles) de 1-bromo-but-2-ino se adicionan a una solución de 43 g (185 mmoles) de sal de sodio del ácido 4-hidroxi-bencenosulfónico comercial y de 185 ml (185 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1M en 800 ml de isopropanol. El medio de reacción se calienta a 70 °C durante 18h.

45 Después de la evaporación del isopropanol, el producto obtenido se filtra, se enjuaga con isopropanol y con éter dietílico y después se seca al vacío. Se obtienen 46 g (100 %) del sal de sodio del ácido 4-but-2-iniloxi-bencenosulfónico en forma de un sólido blanco.

50 2.2: Cloruro de 4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilo

55 30 g (107 mmoles) del sal de sodio del ácido 4-but-2-iniloxi-bencenosulfónico en 120 ml de dimetilformamida se adicionan por goteo a una solución de 28 ml (321 mmoles) de cloruro de oxalilo en 120 ml de diclorometano, previamente enfriada a -10 °C y después el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h. 800 ml de hielo se adicionan y el medio se extrae con el acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. 22 g (84 %) de cloruro de 4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilo en forma de un sólido beige.

2.3: N,N-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamida

60

8,6 ml (62 mmoles) de trietilamina se adicionan a una solución de 5 g (28 mmoles) del clorhidrato de bis-(2-cloroetil)-amina en 60 ml de diclorometano. Las sales de cloruro de trietilamonio precipitan y se filtran. 2,4 ml (31 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo se adicionan al filtrado obtenido y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3h. Después de añadir agua, el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 5,8 g (94%) de N,N-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamido en forma de un sólido beige.

2.4: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

En un tubo de Schlenk, una solución de 5 g (20 mmoles) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo y 4,3 g (20 mmoles) de N,N-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamida en 65 ml de N,N-Diisopropiletilamina se calienta a 127 °C bajo fuerte agitación durante 18h. 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 de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 3,3 g (46%) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco

2.5: Clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

15 ml de una solución de ácido clorhídrico en el isopropanol de concentración 5-6N se adicionan por goteo a una solución de 2,7 g (7,4 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 30 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 2h, se concentra al vacío y después se recoge en 20 ml de metanol y 150 ml de éter dietílico. El producto precipita, se filtra al vacío, se enjuaga con éter dietílico y después se seca al vacío. Se obtienen 2,3 g (100 %) del clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco

2.6: (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

0,3 ml (2 mmoles) de trietilamina y 270 mg (1 mmol) de cloruro de 4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilo (preparado como se describe en 2.2) se adicionan a una solución de 300 mg (1 mmol) del clorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparada como se describe en 2.5) en 8 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18h, se adiciona agua y el medio de reacción se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 50/50. 400 mg (85 %) de (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco

2.7: ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico

1,3 ml (1,3 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1M se adicionan a una solución de 400 mg (0,8 mmoles) de (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo diluido en 10 ml de tetrahidrofurano previamente enfriada a 0 °C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la evaporación hasta la sequedad, se adicionan 1,5 ml de una solución acuosa de ácido acético de concentración 1 M para obtener un pH= 6. El producto precipitado, se filtra, se enjuaga con agua y después con éter dietílico y se seca al vacío. Se obtienen 340 mg (89 %) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

2.8: (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

120 mg (0,9 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 170 mg (0,9 mmoles) del clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añaden a una solución de 340 mg (0,7 mmoles) de ácido (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en 8 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita 30 min y después se adicionan 120 mg (0,8 mmoles) de O-terc-butildimetisilil-hidroxilamina en 3 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 20h y después se hidroliza con 2 ml de agua y 2 ml de una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico. Después de agitar durante 30 min, se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta pH=8 y después el medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se recoge en diclorometano, se filtra y después se seca al vacío. Se obtienen 80 mg (23 %) de (S)-3-(4-but-2-iniloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 150 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 1,86 (s, 3H); 2,55 (m, 4H); 2,83 (s, 3H); 2,85-2,88 (m, 1 H); 2,97-3,00 (m, 3H); 3,00-3,06 (m, 2H); 3,10-3,12 (t, J=4,8Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 7,15 (d, J=9,2Hz, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,75 (d, J=9,2Hz, 2H); 8,94 (s, 1 H); 10,6 (s, 1 H).

Ejemplo 3: (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

3.1: *N,N*-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamida

14,3 ml (185 mmoles) de cloruro de metano sulfonilo se añaden lentamente a una solución de 15 g (84 mmoles) de clorhidrato de bis(2-cloroetilamina) comercial y 26 ml (185 mmoles) de trietilamina en 200 ml de diclorometano y 70 ml de tetrahidrofurano agitada previamente durante 15min y después se filtra para eliminar el cloruro de trietilamonio. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 18h, se extrae con diclorometano, y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo obtenido se lava con éter diisopropílico, se filtra y después se seca al vacío. Se obtienen 15,3 g (82 %) de *N,N*-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamido en forma de un sólido.

3.2: (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

Una solución de 9,6 g (44 mmoles) de *N,N*-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamida y 11,1 g (44 mmoles) de clorhidrato de 2-amino-3-terc-butoxi-propanoato de metilo en 90 ml de diisopropiletilamina se calienta a 127 °C durante 18h. El medio de reacción se evapora hasta la sequedad. Se obtienen 31 g del residuo bruto y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de heptano/acetato de etilo 9/1 y después se aumenta la polaridad hasta 4/6. 5,5 g (35 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo son obtenidos.

3.3: diclorhidrato de (S)-3-Amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

Una solución de 4 g (11 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparada como se describe en el ejemplo 2.4) en 40 ml de metanol y 20 ml de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol de concentración 5 o 6M se agita a 40 °C durante 18h y después se concentra al vacío. El residuo obtenido se recoge en 200 ml de éter dietílico, se filtra y después se seca al vacío. Se obtienen 3,5 g (94 %) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

3.4: sal de sodio del ácido 4-benciloxi-bencenosulfónico

64 ml (539 mmoles) de bromuro de bencilo se adicionan a una solución de 50 g (215 mmoles) de sal de sodio del ácido 4-hidroxi-bencenosulfónico dihidrato en 700 ml de isopropanol y 250 ml (250 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1 M. El medio de reacción se calienta a 70 °C durante 20h. Después de la concentración al vacío del isopropanol, el producto precipita y se filtra. Se obtienen 61 g (100%) de sal de sodio del ácido 4-benciloxi-bencenosulfónico en forma de un sólido blanco.

3.5: cloruro de 4-benciloxi-bencenosulfonilo

Una solución de 55 ml (639 mmoles) de cloruro de oxalilo en 250 ml de diclorometano se adiciona por goteo a una solución de 61 g (213 mmoles) de sal de sodio del ácido 4-benciloxi-bencenosulfónico en 200 ml de dimetilformamida, manteniendo la temperatura entre -20 °C y -10 °C. Después de la adición, el medio de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó durante 18h, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró al vacío. Se obtienen 54 g (89 %) de cloruro de 4-benciloxi-bencenosulfonilo en forma de un sólido blanco.

3.6: (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

1,1 ml (7,8 mmoles) de trietilamina y después 730 mg (2,6 mmoles) de cloruro de 4-benciloxi-bencenosulfonilo en 8 ml de diclorometano se adicionan a una solución de 800 mg (2,4 mmoles) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 20 ml de diclorometano y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3h. Después de añadir agua, el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 0,9 g (75 %) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

3.7 : ácido (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico

2,6 ml (2,6 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1M se adicionan a una solución de 900 mg (1,8 mmoles) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 20ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h y después el THF se evapora al vacío. Después se adicionaron 2,8 ml de una solución acuosa de ácido acético de concentración 1M y 30 ml de agua y el producto precipita. La suspensión se agitó 30 min a 100 °C y después se llevó a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío. Se obtienen 750 mg (86 %) de ácido (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

3.8 : (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

224 mg (1,7 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 318 mg (1,7 mmoles) del clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida se adicionan sucesivamente a 750 mg (1,5 mmoles) de ácido (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en 20 ml de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió una solución de 244 mg (1,7 mmoles) de O-terc-butildimetilsililhidroxilamina en 3 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 18h y después se añadieron 2 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y al final 2 ml de agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto obtenido se recogió en 15 ml de acetato de etilo, se calentó a 70 °C y después se llevó a temperatura ambiente, se filtró y se secó al vacío.

Se obtienen 300 mg (34%) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 165°C. RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,40-2,50 (m, 2H); 2,50-2,60 (m, 2H); 2,84 (s, 3H), 3,00-3,05 (m, 4H); 3,06-3,09 (m, 2H); 3,34 (s, 1H); 5,19 (s, 2H); 7,19 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,30-7,34 (m, 1H); 7,35-7,47 (m, 5H); 7,73 (d, J=8,4Hz, 2H); 8,93 (s, 1 H); 10,65 (s, 1 H).

Ejemplo 4: (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

4.1: (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

300 mg (1,9 mmoles) de carbonato de potasio y después 0,2 ml (3,1 mmoles) de yoduro de metilo se adicionan a una solución de 800 mg (1,6 mmoles) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparada como se describe en 3.6) en 15 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 20h, se hidroliza y después se diluye con acetato de etilo. El producto se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran.

El filtrado se concentró al vacío para dar 820 mg (100 %) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

4.2: ácido (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico:

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 820mg (1,6 mmoles) de (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 720 mg (90 %) de ácido (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

4.3: (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 720 mg (1,4 mmoles) de ácido (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico, se obtienen 360 mg (49 %) de (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 110 °C. RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,58-2,63 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 2,67-2,73 (m, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,98-3,05 (m, 4H); 3,05-3,09 (m, 1H); 3,24-3,25 (m, 1H); 3,28-3,31 (m, 1H); 5,21 (s, 2H); 7,24 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,34-7,44 (m, 3H); 7,48 (d, J=7,2Hz, 2H); 7,72 (d, J=8,9Hz, 2H); 8,99 (s, 1 H); 10,69 (s, 1 H).

Ejemplo 5: (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

5.1 : (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

Una solución de 2,0 g (3,9 mmoles) de (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 3.6) en 60 ml de etanol, 30 ml de dioxano y 0,5 ml de ácido acético glacial se desgasifica bajo un flujo de nitrógeno y después se adicionan 200 mg (10 % en masa) de paladio sobre carbono 10 % en suspensión en 3 ml de dioxano. El medio de reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 18h. Después de la filtración sobre celita, el filtrado se hidroliza y después el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 1,65 g (100%) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

5.2: (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

280 mg (0,85 mmoles) de carbonato de cesio y después 160 mg (0,85 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-quinolina y de 15 mg de yoduro de potasio se adicionan a una solución de 300 mg (0,71 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 10 ml de acetona. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h, se filtra, se concentra al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 40/60. Se obtienen 130 mg (32 %) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

5.3: ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 130 mg (0,2 mmoles) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 120 mg (99 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperidin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

5.4: (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 123 mg (0,2 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 90 mg (69 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido con un punto de fusión 185 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,54-2,60 (m, 4H); 2,72 (s, 3H); 2,88 (s, 3H), 2,88-2,93 (m, 1H); 3,01-3,05 (m, 1 H); 3,06-3,12 (m, 4H); 3,13-3,16 (t, J=7Hz, 1 H); 5,76 (s, 2H); 7,38 (d, J=8Hz, 2H); 7,57 (s, 1 H); 7,61-7,66 (m, 2H); 7,78-7,85 (m, 3H); 8,02 (d, J=8,2Hz, 1H); 8,15 (d, J= 8,2Hz, 1H); 8,98 (s, 1H); 10,71 (s, 1 H).

Ejemplo 6: (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

6.1: (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 160 mg (0,9 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-quinolina y de 300 mg (0,7 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1), se obtienen 130 mg (32 %) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

6.2: ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 240 mg (0,6 mmoles) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 210 mg (91 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

6.3 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 210 mg (0,4 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 70 mg (33 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido beige con un punto de fusión 148 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,45 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,90-3,05 (m, 4H); 3,06-3,15 (m, 2H); 3,35 (s, 1 H); 5,66 (s,

2H); 7,30 (d, J=8,4Hz, 2H); 7,50-7,60 (m, 4H); 7,70 (d, J=6,2Hz, 1H); 7,77 (d, J=8,2Hz, 2H); 7,95-8,05 (m, 2H); 8,10 (d, J=6,4Hz, 1 H); 8,94 (s, 1 H); 10,70 (s, 1 H).

Ejemplo 7 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida.

7.1: (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 0,1 ml (1,3 mmoles) de 1-bromopropano y de 400 mg (0,95 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1), se obtienen 220 mg (50 %) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

7.2 : ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 220 mg (0,5 mmoles) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo, se obtienen 190 mg (90 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoico en forma de un sólido blanco.

7.3 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 190 mg (0,4 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propanoico, se obtienen 30 mg (16 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 137 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 0,91 (t, J=7,3Hz, 3H); 1,63-1,73 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,82 (m, 1 H); 2,83-2,95 (m, 4H); 2,95-3,05 (m, 2H); 3,94 (t, J=6,4Hz, 2H); 7,03 (d, J=8,7Hz, 2H); 7,38 (m, 1 H); 7,65 (d, J=8,7Hz, 2H); 8,85 (s, 1 H); 10,58 (s, 1 H).

Ejemplo 8 : (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

8.1 : (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 205 mg (1 mmol) de 3-(bromometil)benzonitrilo y de 400 mg (0,95 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 5.1), se obtienen 295 mg (58 %) de (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

8.2 : ácido (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 295 mg (0,5 mmoles) de (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 270 mg (94 %) de ácido (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

8.3: (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 264 mg (0,5 mmoles) de ácido (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico, se obtienen 107 mg (40 %) de (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un polvo beige con un punto de fusión 108 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,55 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 2,95-3,05 (m, 4H); 3,10 (t, J=6,4Hz, 1 H); 3,34 (m, 2H); 5,26 (s, 2H); 7,22 (d, J=8,6Hz, 2H); 7,50 (s, 1 H); 7,64 (t, J=7,6Hz, 1 H); 7,76 (d, J=8,6Hz, 2H); 7,83 (t, J=8Hz, 2H); 7,96 (s, 1 H); 8,93 (s, 1 H); 10,66 (s, 1 H).

Ejemplo 9 : (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

9.1: (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 400 mg (1 mmol) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1) y de 205 mg (1,1 mmoles) de 4-

(bromometil)benzonitrilo, se obtienen 229 mg (45 %) de (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

9.2 : ácido (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 229 mg (0,4 mmoles) de (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 202 mg (91 %) de ácido (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

9.3 : (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de ácido 197 mg (0,4 mmoles) de (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico, se obtienen 81 mg (40 %) de (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un polvo beige con un punto de fusión 109 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,50-2,60 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 2,96 -3,01 (m, 4H); 3,09 (t, J=7Hz, 1 H); 3,34 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 7,22 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,50 (m, 1 H); 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H); 7,75 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,89 (d, J=8,1 Hz, 2H); 8,93 (s, 1 H); 10,66 (s, 1 H).

Ejemplo 10 : 4-[(S)-1-hidroxycarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-benceno sulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo.

10.1 : bis-(2-cloroetil)-carbamato de bencilo

13,2 ml (92 mmoles) de cloroformato de bencilo se añaden lentamente a una solución enfriada a 0 °C, de 15 g (84 mmoles) de clorhidrato de bis(2-cloroetilamina), 26 ml (185 mmoles) de trietilamina en 200 ml de diclorometano y 70 ml de tetrahidrofurano agitado previamente durante 15 min y después se filtra para eliminar el cloruro de trietilamonio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h. Después de añadir agua, el medio de reacción se extrae con el acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 20 g del residuo bruto y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyen con una mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen así 6 g (26 %) de bis-(2-cloroetil)-carbamato de bencilo.

10.2 : 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 5,5 g (20 mmoles) de bis-(2-cloroetil)-carbamato de bencilo y 5,1 g (20 mmoles) de clorhidrato de 2-amino-3-terc-butoxi-propanoato de metilo en 40 ml de diisopropil-etilamina se calienta a 127 °C durante 18h. Después del enfriamiento, el medio de reacción se evapora hasta la sequedad. Se obtienen 17 g de residuo bruto y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyen con una mezcla heptano/acetato de etilo 9/1 hasta 4/6. 1,6 g (19 %) de 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo.

10.3 : diclorhidrato de 4-(2-amino-1-metoxicarbonil-etil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 1,45 g (3,4 mmoles) de 4-[(S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en 3,5 ml de una solución de ácido clorhídrico en isopropanol de concentración 5-6N y 10 ml de metanol se calienta a 40 °C durante 3h y después se evapora. El residuo se recoge en éter dietílico, y se filtra. Se obtienen 1,2 g (90 %) de diclorhidrato de 4-(2-amino-1-metoxicarbonil-etil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido.

10.4 : 4-[(S)-2-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo

2,1 ml (15 mmoles) de trietilamina y después 920 mg (5 mmoles) de cloruro de 4-hidroxi-bencenosulfonilo en 20 ml de diclorometano se adicionan por goteo a una solución de 1,1 g (3 mmoles) de diclorhidrato de 4-(2-amino-1-metoxicarbonil-etil)-piperazina-1-carboxilato de bencilo en 30 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0 °C. El medio de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 18h. Después de añadir agua, el medio de reacción se extrae con el diclorometano. La fase orgánica es acuosa y después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 60 mg (46 %) de 4-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido blanco.

10.5 : 4-[(S)-1-metoxicarbonil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 260 mg (1,4 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-quinolina y de 600 mg (1,3 mmoles) de 4-[(S)-2-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-1-metoxicarbonil-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo, se obtienen 320 mg (40%) de 4-[(S)-1-metoxicarbonil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido blanco.

10.6 : 4-[(S)-1-carboxi-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 160 mg (0,25 mmoles) de 4-[(S)-1-metoxicarbonil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo, se obtienen 135 mg (87 %) de 4-[(S)-1-carboxi-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido beige.

10.7 : 4-[(S)-1-hidroxycarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 135 mg (0,2 mmoles) de 4-[(S)-1-carboxi-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo, se obtienen 115 mg (82 %) de 4-[(S)-1-hidroxycarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 162 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,35-2,45 (m, 4H); 2,70 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 1H); 2,95-3,05 (m, 1H); 3,05-3,10 (m, 1H); 3,25-3,40 (m, 4H); 5,05 (s, 2H); 5,74 (s, 2H); 7,29-7,40 (m, 7H); 7,55 (m, 1H); 7,60-7,70 (m, 2H); 7,79 (d, J=8,8Hz, 3H); 8,01 (d, J=8Hz, 1H); 8,14 (d, J=8Hz, 1H); 8,91 (s, 1H); 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 11 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

11.1 (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

0,23 ml (1,4 mmoles) de dietilazodicarboxilato se añaden lentamente a una solución de 400 mg (0,9 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 5.1), 193 mg (1,0 mmol) de (2-fenil-piridin-4-il)-metanol y 373 mg (1,4 mmoles) de trifenilfosfina en 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente y después se evapora hasta la sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de heptano/acetato de etilo 60/40. Se obtienen 318 mg (57%) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un polvo blanco.

11.2 : ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 317 mg (0,5 mmoles) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 298 mg (96 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

11.3 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 293 mg (0,5 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 64 mg (21 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un polvo blanco con un punto de fusión 100 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,52-2,59 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 2,85-2,90 (m, 1H); 2,90-3,00 (m, 1H); 3,00-3,08 (m, 4H); 3,10 (t, J=7,0Hz, 1H); 5,35 (s, 2H); 7,26 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,42 (m, 1H); 7,45-7,55 (m, 4H); 7,78 (d, J=8,8Hz, 2H); 8,03 (s, 1H); 8,10 (d, J=7,0Hz, 2H); 8,69 (d, J=5,0Hz, 1H); 8,93 (s, 1H); 10,66 (s, 1H).

ejemplo 12 : (R)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

12.1 : (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 3.2, a partir de 3,8 g (17 mmoles) de N,N-bis-(2-cloro-etil)-metanosulfonamido (preparado como está descrito en 3.1) y 4 g (16 mmoles) de clorhidrato de 2- (R) amino-3-tert-butoxi-propanoato de metilo comercial, se obtienen 2,6 g (46 %) de (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro.

12.2 : *diclorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo*

De manera análoga al ejemplo 3.3, a partir de 2,5 g (7 mmoles) de (R)-3-tert-butoxicarbonilamino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 2,3 g (100 %) del diclorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo.

12.3 : *(R)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo*

De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 2,4 g (8,4 mmoles) de cloruro de 4-benciloxi-bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 3.5) y de 2,3 g (7,6 mmoles) de diclorhidrato de (R)-3-amino-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 3 g (77 %) de (R)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido.

12.4 : *(R)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo*

De manera análoga al ejemplo 5.1, a partir de 3 g (5,9 mmoles) de (R)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 2 g (80 %) de (R)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

12.5 : *(R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo*

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 1 g (2,4 mmoles) de (R)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo y de 500 mg (2,6 mmoles) de 4-clorometil-2-metilquinolina, se obtienen 740 mg (53 %) de (R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido.

12.6 : *ácido (R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico*

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 740 mg (1,3 mmoles) de (R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 622 mg (86 %) de ácido (R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico.

12.7 : *(R)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida*

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 620 mg (1,1 mmoles) de ácido (R) -2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 465 mg (73 %) de (R)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,53 (m, 4H); 2,68 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 2,85 (m, 2H); 2,95-3,05 (m, 4H); 3,10 (m, 1 H); 5,72 (s, 2H); 7,35 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,52 (m, 1 H); 7,57-7,62 (m, 2H); 7,75-7,82 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,4Hz, 1 H); 8,11 (d, J=8,16Hz, 1 H); 8,93 (s, 1H); 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 13 : (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-piperazin-1-il-propionamida.

13.1: *4-[(S)-1-hidroxicarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo:*

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 135 mg (0,2 mmoles) de 4-[(S)-1-carboxi-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo (preparado como se describe en 10.6), se obtienen 115 mg (82 %) de 4-[(S)-1-hidroxicarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 162 °C.

13.2 : *(S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-piperazin-1-il-propionamida*

90 mg (0,15 mmoles) de 4-[(S)-1-hidroxycarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazina-1-carboxilato de bencilo se colocan en una solución en 5ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético. Después, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 96h. Después de la evaporación del ácido trifluoroacético, el residuo se recoge en 5ml de la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con n-butanol. La fase orgánica se lava con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se recoge en una mezcla de heptano/acetato de etilo 50/50, se agita durante 1 h y después se filtra y se seca al vacío. Se obtienen 50 mg (70 %) de (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-piperazin-1-il-propionamida en forma de un sólido beige con un punto de fusión de 225 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,35-2,45 (m, 4H); 2,67 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,80-3,00 (m, 2H); 3,15 (s, 1H); 5,72 (s, 2H); 7,35 (d, J=8,6Hz, 2H); 7,70-7,80 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,4Hz, 1 H); 8,12 (d, J=8,2Hz, 1 H).

Ejemplo 14 : clorhidrato de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

0,2 ml (1,3 mmoles) de una solución de ácido clorhídrico en el isopropanol con una concentración de 5-6N se añaden a una solución de 301 mg (0,5 mmoles) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida (preparada como se describe en el ejemplo 14) en 10 ml de isopropanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1h, el producto precipita. Por filtración, se obtienen 927 mg del clorhidrato de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un polvo blanco. Este sólido recristaliza en una mezcla de isopropanol-agua 30 ml / 5 ml. Se obtienen 176 mg (52 %) del clorhidrato de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un polvo blanco con un punto de fusión de 209 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,67 (m, 4H); 2,87 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 3,00-3,15 (m, 4H); 3,22 (m, 1H); 3,35-3,90 (m, 2H); 5,94 (s, 2H); 7,42 (d, J=8,7Hz, 2H); 7,64 (m, 1 H); 7,83-7,90 (m, 3H); 7,98 (m, 1 H); 8,05 (m, 1 H); 8,30 (d, J=7,6Hz; 1 H); 8,38 (d, J=8,5Hz, 1 H); 9,00 (m, 1 H); 10,75 (m, 1 H).

Ejemplo 15 : 3-[4-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo, de trifluoroacetato.

15.1 : 3-[4-[(S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-metoxicarbonil-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

De manera análoga al ejemplo 11.1, a partir de 400 mg (0,95 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 5.1) y de 248 mg (0,95 mmoles) de 3-hidroximetil-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo comercial, se obtienen 326 mg (52 %) de 3-[4-[(S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-metoxicarbonil-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo beige.

15.2 : 3-[4-[(S)-2-carboxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 325 mg (0,5 mmoles) de 3-[4-[(S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-2-metoxicarbonil-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo, se obtienen 179 mg (100 %) de 3-[4-[(S)-2-carboxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo amarillo.

15.3 : Ditrifluoroacetato de 3-[4-[(S)-2-hidroxycarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 mg (0,3 mmoles) de O-*tert*-butildimetilsililhidroxilamina en solución en 1 ml de dimetilformamida se añaden a una solución de 179 mg (0,3 mmoles) de 3-[4-[(S)-2-carboxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetil]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo, 41 mg (0,3 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol y 58 mg (0,3 mmoles) del clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita 18h a temperatura ambiente. Después de añadir agua y después de la extracción con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y

evaporan. El residuo se purifica por HPLC preparativa (columna Gemini C6 fenilo, 150x3mm, 3 µm; detector UV : 190-420 nm ; caudal : 0,3 ml/mn ; solvente A : CH₃CN + 0,02 % de ácido trifluoroacético ; solvente B : agua + 0,02 % de ácido trifluoroacético).

Gradiente:

10	Tiempo	Composición	
	0.0 min	A = 5 %	B = 95 %
	20.0 min	A = 98 %	B = 2 %
	30.0 min	A = 98 %	B = 2 %
15	Tiempo de retención: 14,6mn, M + 1 = 666,1.		

Después de la concentración de las diferentes fracciones, se obtienen 21 mg (10 %) de ditrifluoroacetato de 3-[4-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetilo]-2-metil-indol-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 16: (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-il metoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

16.1 (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 5.2, a partir de 440 mg (2,5 mmoles) de 4-clorometil-quinoleína y de 950 mg (2,2 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1), se obtienen 550 mg (43 %) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

16.2 : ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 550 mg (1,0 mmol) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 450 mg (83 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

16.3 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 450 mg (0,8 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 260 mg (56 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 180 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,52-2,54 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 2,87 (m, 1 H); 2,97 (m, 1 H); 2,98-3,05 (m, 4H); 3,11 (t, J=7Hz, 1 H); 5,78 (s, 2H); 7,34 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,52 (m, 1 H); 7,66-7,72 (m, 2H); 7,78-7,84 (m, 3H); 8,10 (d, J=8,3Hz, 1 H); 8,19 (d, J=8,2Hz, 1 H); 8,93 (s, 1 H); 8,94 (s, 1 H); 10,67 (s, 1 H).

Ejemplo 17: (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

17.1 : Sal de sodio del ácido 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfónico

100 g (438 mmoles) del clorhidrato de 4-clorometil-2-metil-quinolina se adicionan a una solución de 77 g (395 mmoles) del sal de sodio del ácido 4-hidroxi-bencenosulfónico y de 84 ml (84 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1M en 800 ml de isopropanol. El medio de reacción se calienta a 70 °C durante 5h y después a 40 °C durante 18h.

Después de la evaporación del isopropanol, el producto obtenido se filtra, se enjuaga con isopropanol y con éter dietílico y después se seca al vacío. Se obtienen 114 g (75%) de la sal de sodio del ácido 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfónico en forma de un sólido blanco.

17.2 : *Cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo*

76 g (216 mmoles) de la sal de sodio del ácido 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfónico en 500 ml de dimetilformamida se adicionan por goteo en una solución de 55 ml (649 mmoles) de cloruro de oxalilo en 100 ml de diclorometano, previamente enfriada a -10 °C. Después de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h. El medio de reacción se vierte a continuación en 11 de hielo y después se extrae con el acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. Se obtienen 77 g (92 %) del clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo en forma de un sólido beige.

17.3 : *bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina*

21 g (152 mmoles) de carbonato de potasio y después 8 ml (67 mmoles) de bromuro de bencilo se añaden a una solución de 10 g (56 mmoles) de clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-amina en 130 ml de acetonitrilo y después el medio de reacción se calienta a 60 °C durante 24h. Después de la filtración, el filtrado se concentra al vacío. El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 8,5 g (65 %) bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina.

17.4 : *(S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-tert-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo*

Una solución de 5,9 g (23 mmoles) del clorhidrato de (S)-2-amino-3-tert-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo comercial y de 9,6 g (23 mmoles) de bencil-bis-(2-cloro-etil)-amina en 50 ml de N,N-diisopropiletilamina se calienta a 127 °C durante 3h30. Después de la evaporación de la N,N-diisopropiletilamina, el medio de reacción se hidroliza y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1 N, con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 8,9 g (64 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-tert-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo.

17.5 : *triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo*

8,9 g (23,5 mmoles) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-tert-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo se colocan en una solución en 60 ml de metanol y en 20 ml de ácido clorhídrico isopropanólico de concentración 5-6N. El medio de reacción se agita a 40 °C durante 18h y después se concentra al vacío. Se obtienen 9,0 g (100%) del triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

17.6 : *(S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo.*

De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 1,0 g (2,6 mmoles) del triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo y de 1,1 g (2,8 mmoles) de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo en forma de clorhidrato, se obtienen 750 mg (50 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

17.7 : *ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico.*

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 750 mg (1,3 mmoles) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 680 mg (93 %) de ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

17.8 : *(S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.*

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 680 mg (1,2 mmoles) de ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 250 mg (36 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 188 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,33 (m, 4H); 2,49 (m, 4H); 2,73 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 1H); 3,00-3,10 (m, 2H); 2,46 (m, 2H); 5,77 (s, 2H); 7,25-7,40 (m, 7H); 7,50(m, 1 H); 7,61-7,67 (m, 2H); 7,78-7,85 (m, 3H); 8,04 (d, J=8Hz, 1 H); 8,17 (d, J=8,2Hz, 1 H); 8,95 (s, 1 H); 10,65 (s, 1 H).

Ejemplo 18: (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

18.1 : bis-(2-cloro-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina

De manera análoga al ejemplo 17.3, a partir de 5g (28 mmoles) del clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-amina y de 3,8 ml (31 mmoles) de 1-bromometil-4-fluoro-benceno, se obtienen 6,9 g (98 %) de bis-(2-cloro-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina.

18.2 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 17.4, a partir de 7,1 g (28 mmoles) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo y de 6,9 g (28 mmoles) de bis-(2-cloro-etil)-(4-fluoro-bencil)-amina, se obtienen 5,3 g (48 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un aceite.

18.3 : triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 17.5, a partir de 5,3 g (13,4 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 5,4 g (100 %) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

18.4 : (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 1,5 g (3,7 mmoles) del triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo y de 1,6 g (4,1 mmoles) de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo clorhidrato (preparado como se describe en 17.2), se obtiene 1,0 g (46 %) de (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

18.5 : ácido (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 1,1 g (1,7 mmoles) de (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtiene 1,0 g (100 %) de ácido (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

18.6: (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, 990 mg (1,7 mmoles) de ácido (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 330 mg (33 %) de (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 180 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,20-2,30 (m, 4H); 2,35-2,45 (m, 4H); 2,66 (s, 3H); 2,72-2,80 (m, 1 H); 2,87-3,00 (m, 2H); 3,38 (s, 2H); 5,70 (s, 2H); 7,10 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,26-7,33 (m, 4H); 7,56-7,60(m, 2H); 7,73-7,78 (m, 3H); 7,97 (d, J=8,4Hz, 1 H); 8,10 (d, J=8,2Hz, 1 H).

Ejemplo 19 : (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-il-metoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

19.1 : bis-(2-cloro-etil)-etil-amina

24 ml (330 mmoles) de cloruro de tionilo se adicionan por goteo a una solución de 20 g (150 mmoles) de 2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etanol en 200 ml de diclorometano previamente enfriada a 0 °C y después el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h. Después de la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava seguidamente con agua se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. 19,5 g (76 %) de bis-(2-cloro-etil)-etil-amina en forma de un aceite.

19.2 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo

Una solución de 5,0 g (19,6 mmoles) de clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo comercial y 3,3 g (19,6 mmoles) de bis-(2-cloro-etil)-etil-amina en 50 ml de N,N-diisopropiletilamina se calienta a 127 °C durante 5h. Después de la evaporación de un máximo de diisopropiletilamina, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1 N. La fase orgánica obtenida se lava a

continuación con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano / acetato de etilo 30/70. Se obtienen 2,5 g (40 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un aceite.

5 *19.3 : triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo*

2,5 g (7,9 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo se colocan en 20 ml de metanol y 10 ml de ácido clorhídrico isopropanólico de concentración 5-6N. El medio de reacción se calienta a 40 °C durante 3h y después se evapora hasta la sequedad. El residuo se recoge en 50 ml de etanol, se agita 1h a temperatura ambiente y después se filtra. Se obtienen 1,4 g (54 %) de triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

19.4 : (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

15 De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 700 mg (2,1 mmoles) del triclórhidrato de (S)-3-amino-2-(4-etil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo y de 900 mg (2,3 mmoles) del clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo (preparado como se describe en 17.2), se obtienen 740 mg (67 %) de (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20 *19.5 : ácido ((S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico*

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir 740 mg (1,4 mmoles) de (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 630 mg (87 %) de ácido ((S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

25 *19.6 : (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida*

30 De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 630 mg (1,2 mmoles) de ácido (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 60 mg (8 %) de (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 150 °C. RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,49 (s, 3H); 2,55-2,65 (m, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,70-2,90 (m, 6H); 2,90-3,00 (m, 2H); 3,13 (t, J=7,3Hz, 1 H); 3,20-3,35 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 5,72 (s, 2H); 7,35 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,58-7,62 (m, 3H); 7,74-7,81 (m, 3H); 7,98 (d, J=7,9Hz, 1H); 8,12 (d, J=8,3Hz, 1H); 9,03 (s, 1H), 10,82 (s, 1 H).

35 Ejemplo 20 : (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida.

20.1 : bis-(2-cloro-etil)-(4-trifluorometil-bencil)-amina

40 De manera análoga al ejemplo 32.3, a partir 5,0 g (28 mmoles) del clorhidrato bis-(2-cloro-etil)-amina y de 7,4g (31 mmoles) de 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno, se obtienen 5 g (59 %) de una mezcla de bis-(2-cloro-etil)-(4-trifluorometil-bencil)-amina en forma de un aceite incoloro.

20.2 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

45 Una solución de 4,2 g (16,5 mmoles) del clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo y 4,95 g (16,5 mmoles) de bis-(2-cloro-etil)-(4-trifluorometil-bencil)-amina en 25 ml de N,N-Diisopropiletilamina se calienta a 127 °C durante 6h. Después de la evaporación de un máximo de diisopropiletilamina, el medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 1N. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano / acetato de etilo 60/40. 4,0 g (55 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo son obtenidos en forma de un aceite.

20.3 : triclórhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

55 De manera análoga al ejemplo 17.5, a partir de 4 g (9,1 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 3,8 g (93 %) de triclórhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido beige.

20.4 : (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 1,0 g (2,2 mmoles) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo y de 1,2 g (3,1 mmoles) de clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.2), se obtienen 910 mg (65 %) de (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

20.5 : ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 910mg (1,4 mmoles) de (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 790mg (88%) de ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]propanoico en forma de un sólido blanco.

20.6 : (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 790 mg (1,2 mmoles) de ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoico, se obtienen 550 mg (68 %) de (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 148 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,21 (m, 4H); 2,38 (m, 4H); 2,58 (s, 3H); 2,69-2,75 (m, 1 H); 2,85-2,93 (m, 1 H); 2,93-2,98 (m, 1 H); 3,42 (s, 2H); 5,63 (s, 2H); 7,25 (d, J=9Hz, 2H); 7,40 (d, J=8Hz, 3H); 7,47-7,53 (m, 2H); 7,57 (d, J=8,1 Hz, 2H); 7,65-7,72 (m, 3H); 7,90 (d, J=7,9Hz, 1 H); 8,03 (d, J=7,8Hz, 1 H); 8,83 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H).

Ejemplo 21 : (S)-N-hidroxi-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

21.1 : bis-(2-cloro-etil)-(4-metil-bencil)-amina

De manera análoga al ejemplo 17.3, a partir de 5,0 g (28 mmoles) del clorhidrato de bis-(2-cloro-etil)-amina y de 5,7g (31 mmoles) de 1-bromometil-4-metil-benceno, se obtienen 4,9g (71%) de bis-(2-cloro-etil)-(4-metil-bencil)-amina.

21.2 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 17.4, a partir de 5,1 g (20 mmoles) del clorhidrato de (S)-2-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo comercial y de 4,9g (20 mmoles) de bis-(2-cloro-etil)-(4-metil-bencil)-amina, se obtienen 4,1 g (53 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un aceite.

21.3 : triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 19.3, a partir de 4,1 g (10,5 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 3,95 g (94 %) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido crema.

21.4 : (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo.

De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 1,0 g (2,5 mmoles) del triclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo y de 1,3 g (3,5 mmoles) de clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.2), se obtienen 950 mg (63 %) de (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

21.5 : ácido ((S)-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico.

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 950 mg (1,6 mmoles) de (S)-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 880 mg (95 %) de ácido ((S)-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido crema.

21.6: (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida.

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 880 mg (1,5 mmoles) de ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propanoico, se obtienen 150 mg (17 %) de (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 170 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,25 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,43 (m, 4H); 2,67 (s, 3H); 2,80 (m, 1 H); 2,95-3,05 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 5,71 (s, 2H); 7,10 (q, J=8Hz, 4H); 7,33 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,43 (m, 1H); 7,56-7,61 (m, 2H); 7,73-7,79 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,3Hz, 1 H); 8,11 (d, J=8,2Hz, 1 H); 8,89 (s, 1 H); 10,59 (s, 1 H).

Ejemplo 22 : (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

22.1 : Benzoxisoxazol-3-il-metanol.

589 mg (3,0 mmoles) de 1,2-benzoxisoxazol-3-carboxilato de etilo en solución en 10 ml de tetrahidrofurano se añaden a una suspensión de 129 mg (3,5 mmoles) de hidruro de litio de aluminio en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita una hora a 60 °C y luego se trata por la adición por goteo de 2 ml de metanol, se filtra sobre celita, se enjuaga con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 60/40. Se obtienen 180 mg (39 %) de benzoxisoxazol-3-il-metanol en forma de un sólido blanco.

22.2 : (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo.

De manera análoga al ejemplo 11.1, a partir de 494 mg (1,2 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1) y de 175 mg (1,2 mmoles) de benzoxisoxazol-3-il-metanol, se obtienen 459 mg (71 %) de (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un aceite.

22.3 : ácido (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico.

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 458 mg (0,8 mmoles) de (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo, se obtienen 283 mg (63 %) de ácido (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico en forma de un sólido blanco.

22.4 : (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida.

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 283 mg (0,5 mmoles) de ácido (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoico, se obtienen 231 mg (80 %) de (S)-3-[4-(benzoxisoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido beige con un punto de fusión 107 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,53-2,55 (m, 4H); 2,88 (s, 3H); 2,90-2,93 (m, 2H); 3,00-3,10 (m, 4H); 3,13 (t, J=6,9Hz, 1 H); 5,77 (s, 2H); 7,35 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,49 (t, J=7,5Hz, 1 H); 7,57 (m, 1 H); 7,75 (t, J=7,4Hz, 1 H); 7,78-7,87 (m, 3H); 8,01 (d, J=8Hz, 1 H); 8,96 (m, 1H); 10,67 (m, 1H).

Ejemplo 23: (S)-N-hidroxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

23.1 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperazin-1-il-propanoato de metilo.

2 g (25 % en masa) de paladio sobre carbono 10 % se adicionan a una solución de 8 g (21 mmoles) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-terc-butoxicarbonilamino-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.4) en 120 ml de etanol, desgasificado previamente bajo un flujo de nitrógeno. El medio de reacción se coloca a continuación bajo una presión atmosférica de hidrógeno durante 24h y después se filtra sobre celita y se enjuaga abundantemente con diclorometano. Después de la concentración al vacío, se obtienen 6,1 g (100 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperazin-1-il-propanoato de metilo.

23.2 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propanoato de metilo.

1,2 ml (8,3 mmoles) de trietilamina y después 0,8 ml (7,6 mmoles) de cloruro de isobutirilo se adicionan a una solución de 2,0 g (6,9 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperazin-1-il-propanoato de metilo en 20 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1h30, agua se adiciona. El medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. El residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de heptano/acetato de etilo 50/50. Se obtienen 2,0 g (81 %) de ((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

23.3 : ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propanoico.

10 ml (10 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido de litio de concentración 1N se adicionan a una solución de 2,0 g (5,6 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propanoato de metilo en 40 ml de tetrahidrofurano y 8 ml de agua y después el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h. Después de la adición de una solución acuosa de ácido acético de concentración 1N, el producto se extrae con n-butanol. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra al vacío. Se obtienen 1,5 g (78 %) de ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)propanoico en forma de un sólido blanco.

23.4 : (S)-2-alliloxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-etil]-carbamato de terc-butilo .

1,4 g (4,4 mmoles) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N, N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato y después 2,3 ml (13,1 mmoles) de diisopropiletilamina se añaden a una solución de 1,5 g (4,4 mmoles) de ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propanoico en 20 ml de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se añade una solución de 500 mg (4,6 mmoles) de clorhidrato de O-alil-hidroxilamina y de 0,8 ml (4,6 mmoles) de diisopropiletilamina en 10 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h, se hidroliza por una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se diluye por acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 1,45 g (83 %) de [(S)-2-aliloxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-etil]-carbamato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro.

23.5 : diclorhidrato de (S)-N-aliloxi-3-amino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propionamida.

De manera análoga al ejemplo 19.3, a partir de 1,45 g (3,6 mmoles) de [(S)-2-aliloxicarbamoil-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-etil]-carbamato de terc-butilo, se obtienen 1,4 g (100 %) de diclorhidrato de (S)-N-aliloxi-3-amino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propionamida en forma de un sólido blanco.

23.6: (S)-N-aliloxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

1,9 g (5,1 mmoles) del clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo clorhidrato (preparado como se describe en 32.2) se añaden a una solución de 1,3 g (3,6 mmoles) de diclorhidrato de (S)-N-aliloxi-3-amino-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-propionamida, 2,0 ml (14,5 mmoles) de trietilamina en 15 ml de diclorometano y 15 ml de dimetilformamida, previamente enfriada a 0 °C. El medio de reacción se agita después de 0 °C a temperatura ambiente durante 3h. Después de añadir agua, el medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado, con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra.

El residuo bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 97/3. Se obtienen 900 mg (41 %) de (S)-N-aliloxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco.

23.7: (S)-N-hidroxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

33 mg (0,06 mmoles) de paladio tetrakis trifenilfosfina y después 920 mg (6,6 mmoles) de carbonato de potasio se adicionan a una solución de 670 mg (1,1 mmoles) de (S)-N-aliloxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

en 15 ml de metanol y después el medio de reacción se calienta de reflujo durante 8h. Después de la adición del acetato de etilo, el medio de reacción se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto bruto se recoge en 6 ml de etanol y

12 ml de agua y luego se calienta a 80 °C hasta la solubilización. Después del enfriamiento, la cristalización comienza con la evaporación de un mínimo de etanol. Se obtienen 120 mg de producto por filtración y se purifican por cromatografía sobre una capa delgada de sílice preparativa, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 97/3.

- 5 20 mg (3 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida se obtienen al final en forma de un sólido beige.

10 RMN ¹H (δ, DMSO) : 0,84 (s, 3H); 0,85 (s, 3H); 2,30-2,44 (m, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 2,77 (m, 1 H); 2,85 (m, 2H); 2,95 (m, 1 H); 3,35 (m, 4H); 5,71 (s, 2H); 7,33 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,43 (m, 1 H); 7,55-7,62 (m, 2H); 7,72-7,82 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,4Hz, 1 H); 8,11 (d, J=8,2Hz, 1 H); 8,96 (m, 1H); 10,67 (m, 1 H).

Ejemplo 24 : (S)-N-hidroxi-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

- 15 24.1 : (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo.

20 479 mg (3,0 mmoles) de cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo se adicionan a una solución de 800 mg (2,8 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-piperazin-1-il-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 23.1), 775 µl (5,5 mmoles) de trietilamina en 8 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0 °C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18h y después agua se adiciona y el medio se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo 5/5. Se obtienen 785 mg (71 %) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

- 25 24.2 : diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo.

30 De manera análoga al ejemplo 3.3, a partir de 785 mg (1,9 mmoles) de (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 621 mg (85 %) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido.

- 30 24.3 : (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo.

35 De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 621 mg (1,6 mmoles) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo y de 876 mg (2,3 mmoles) de clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.2), se obtienen 643 mg (64 %) de (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un aceite.

- 40 24.4 : ácido (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico.

45 De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 643 mg (1,0 mmol) de (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 395 mg (63 %) de ácido (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

- 50 24.5: (S)-N-hidroxi-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 390 mg (0,6 mmoles) de ácido (S)-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 12 mg (3 %) de (S)-N-hidroxi-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco.

55 RMN ¹H (δ, DMSO) : 1,01 (d, J=6,7Hz, 6H); 2,05 (m, 1 H); 2,49 (m, 4H); 2,67 (s, 3H); 2,86 (d, J=6,6Hz, 2H); 3,00-3,10 (m, 6H); 3,31 (m, 1H); 5,71 (s, 2H); 7,34 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,76-7,80 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,2Hz, 1H); 8,10 (m, 1 H); 8,93 (s, 1H); 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 25 : (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

25.1 : 2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridine-3-carboxilato de etilo.

Una solución de 2,1 g (38 mmoles) de KOH en 20 ml de agua y después 6,7 g (30 mmoles) de yoduro de 1-amino-piridinio se añaden a una solución de 2,5 g (15 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-but-2-inoato de etilo en 25 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5h, agua se adiciona y el medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano /acetato de etilo 8/2. Se obtienen 2,8 g (73 %) de 2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridine-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo.

25.2: (2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-il)-metanol.

Una solución de 2,8 g (11 mmoles) de 2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridine-3-carboxilato de etilo en 50 ml de tetrahidrofurano se adiciona por goteo a una suspensión de 0,5 g (12 mmoles) de hidruro de aluminio y de litio en 45 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita después a 70 °C durante 3h. Después de la adición por goteo de 2,5 ml de metanol y después de 1,8 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio de concentración 2N, el medio de reacción se agita 20 min a temperatura ambiente y después se filtra. El filtrado se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 2,3 g (100 %) de (2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-il)-metanol en forma de un sólido.

25.3: (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo.

De manera análoga al ejemplo 11.1, a partir de 800 mg (1,9 mmoles) de (S)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en 5.1) y de 540 mg (2,5 mmoles) de (2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-il)-metanol, Se obtienen 380 mg (32 %) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco

25.4: ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico.

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 380 mg (0,6 mmoles) de (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 237 mg (64 %) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

25.5: (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 230 mg (0,4 mmoles) de ácido (S)-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 9 mg (4 %) de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (δ , DMSO) : 2,51-2,54 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 2,95 (m, 1H); 2,97-3,04 (m, 4H); 3,10 (m, 1H); 3,32 (m, 1 H); 5,45 (s, 2H); 7,20-7,25 (m, 3H); 7,49-7,51 (m, 2H); 7,76 (d, J=8,8Hz, 2H); 8,04 (m, 1 H); 8,87 (d, J=7Hz, 2H); 8,90 (m, 1 H).

Ejemplo 26 : (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida.

26.1 : (S)-3-tercbutoxicarbonilamino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 20.2, a partir de 800 mg (2,8 mmoles) de (S)-3-tercbutoxicarbonilamino-2-piperazin-1-il-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 23.1) y de 342 μ l (3,1 mmoles) de cloruro de propano-2-sulfonilo, se obtienen 700 mg (64 %) de (S)-3-tercbutoxicarbonilamino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un aceite.

26.2 : diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 3.3, a partir de 700 mg (1,8 mmoles) (S)-3-tercbutoxicarbonilamino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 620 mg (86 %) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un aceite.

5 26.3 : (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo

10 De manera análoga al ejemplo 17.6, a partir de 620 mg (1,5 mmoles) de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo y de 830 mg (2,1 mmoles) de clorhidrato de cloruro de 4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.2), se obtienen 505 mg (54 %) de (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

15 26.4 : ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 505 mg (0,8 mmoles) de (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoato de metilo, se obtienen 135 mg (27 %) de ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoico en forma de un sólido blanco.

20 26.5: (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida

25 De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 135 mg (0,2 mmoles) de ácido (S)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propanoico, se obtienen 24 mg (17 %) de (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida en forma de un sólido blanco.

30 RMN ¹H (δ, DMSO) : 1,19 (d, J=6,8Hz, 6H); 2,45 (m, 4H); 2,68 (s, 3H); 2,80-2,90 (m, 1H); 2,95-3,15 (m, 6H); 3,29 (m, 1 H); 5,72 (s, 2H); 7,34 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,52 (m, 1 H); 7,57 (m, 2H); 7,76-7,80 (m, 3H); 7,98 (d, J=8,2Hz, 1 H); 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,93 (s, 1 H); 10,66 (s, 1 H).

35 Ejemplo 27 : (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi -3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

27.1 : cloruro de 4-hidroxi-bencenosulfonilo

40 Una solución de 7 g (30 mmoles) de la sal de sodio del ácido 4-hidroxi-bencenosulfónico dihidrato en 40 ml de dimetilformamida se adiciona por goteo a una solución de 15,5 ml (181 mmoles) de cloruro de oxalilo en 120 ml de diclorometano enfriada a -30 °C. El medio de reacción se enfría lentamente a continuación a temperatura ambiente y después se agita a temperatura ambiente durante 18h. Después de añadir 200 ml de hielo, el medio de reacción se extrae con el acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se obtienen 6,2 g (100 %) de cloruro de 4-hidroxi-bencenosulfonilo en forma de un aceite incoloro.

45 27.2 : (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo

50 De manera análoga al ejemplo 3.6, a partir de 5,8 g (30 mmoles) de cloruro de 4-hidroxi-bencenosulfonilo y de 7,7 g (20 mmoles) de triclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-propanoato de metilo (preparado como se describe en el ejemplo 17.5), se obtienen 2,25 g (27 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo en forma de un sólido blanco.

55 27.3: (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo

De manera análoga al ejemplo 11.1, a partir de 500 mg (1,1 mmoles) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-propanoato de metilo, y de 370 mg (1,7 mmoles) de (2-trifluorometil-pirazolo[1,5-α]piridin-3-il)-metanol (preparado como se describe en el ejemplo 25.2), se obtienen 350 mg (50 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-α]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

60

27.4: ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico

De manera análoga al ejemplo 3.7, a partir de 350 mg (0,5 mmoles) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoato de metilo, se obtienen 165 mg (48 %) de ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico en forma de un sólido blanco.

27.5: (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

De manera análoga al ejemplo 3.8, a partir de 165 mg (0,3 mmoles) de ácido (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propanoico, se obtienen 50 mg (29 %) de (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida en forma de un sólido blanco con un punto de fusión 138 °C.

RMN ¹H (δ, DMSO) : 2,20 (m, 4H); 2,38 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 1 H); 2,86-2,98 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 5,37 (s, 2H); 7,10-7,25 (m, 8H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,68 (d, J=8,9Hz, 2H); 7,98 (d, J=9Hz, 1H); 8,81 (m, 2H); 10,52 (s, 1H).

Ejemplo 28 : Prueba enzimática de inhibición de TACE.

Descripción de la prueba

Los productos se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. Una dilución en serie a razón de 3 sobre 10 puntos se efectúa para tener una gama de concentración que va de 10 μM a 0,5 nM final.

La enzima TACE es una producción interna (realizada según la publicación « protein Eng Des Sel 2006, 19.,155-161 ») y, se adiciona para tener una señal equivalente a 6 veces el ruido de fondo en 2h a 37 °C. La reacción se efectúa en medio tamponado Tris 50 mM, 4 % de glicerol, pH 7,4. El sustrato fluorescente es MCA-Pro-Leu-Ala-Val-(Dpa)-Arg-Ser-Ser-Arg-NH₂ (R&D system referencia :ES003). El sustrato se escinde por la enzima entre la alanina y la valina liberando así un péptido fluorescente (excitación: 320nm, emisión: 420nm). El sustrato se utiliza a 40 μM. La reacción se realiza en un volumen final de 10 μl (4 μl inhibidor, 4 μl sustrato, 2μl enzima) en una placa de 384 pocillos de bajo volumen (Referencia de Corning : 3676). La placa se incuba 2h a temperatura ambiente, y luego se lee la fluorescencia en el Pherastar (BMG labtech). La IC₅₀ se determina usando un programa de tratamiento matemático (XLfit).

Prueba de los productos

n° ejemplo	% inhibición TACE a 10 μ M	IC50 - TACE (nM)
ej1	100	87
ej2	100	32
ej4	95	497
ej5	99	21
ej6	99	52
ej8	100	127
ej9	100	147
ej10	93	47
ej11	93	24
ej13	96	108
ej14	98	64
ej16	96	168
ej17	91	62
ej18	90	67
ej19	92	41
ej21	97	63
ej23	97	53
ej24	98	86
ej26	98	33

Sobre la base de los resultados obtenidos en la prueba enzimática TACE descrita arriba, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE) y debido a esto pueden ser principios activos potenciales para el tratamiento de patologías para las que disminuir la producción de TNF alfa sería de gran interés.

Ejemplo 29 : prueba de selectividad

Principio de la prueba:

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

Las enzimas son compradas en Calbiochem

Prueba de los productos:

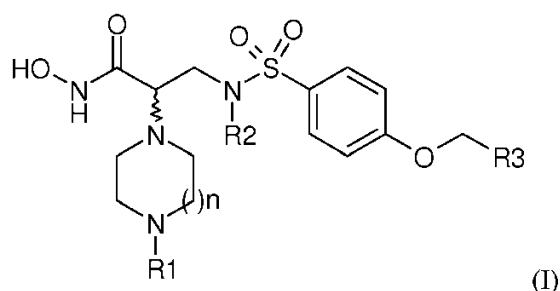
	IC50 (nM)					
Ejemplo	MMP1	MMP3	MMP9	ADAM9	ADAM10	TACE
5	5100	3200	>10000	>10000	>10000	21
18	670	849	>10000	9254	>10000	67
19	2303	1770	>10000	3054	>10000	41
20	3935	4775	>10000	>10000	>10000	140
21	1166	887	>10000	>10000	>10000	63
23	2221	1065	>10000	>10000	>10000	53
24	2059	1878	>10000	>10000	>10000	86
26	969	574	>10000	>10000	>10000	16
Apratastat	145	10	82	85	71	5

Sobre la base de los resultados obtenidos en la prueba de selectividad descrita arriba, estos compuestos son igualmente muy selectivos para TACE con respecto a otras ADAMs y MMPs, es decir, que presentan IC₅₀ para otras ADAMs o MMPs al menos 10 veces superiores a la obtenida para TACE, y más ventajosamente al menos 100 veces superiores.

Sin embargo, en la medida en que se conoce que la inhibición no selectiva de esas familias de enzimas induce los efectos secundarios indeseables observados *in Vivo*, la inhibición selectiva de TACE con respecto a las otras enzimas debería permitir reducir los efectos secundarios indeseables durante la administración de esas moléculas para el tratamiento de patologías para las cuales disminuir la producción de TNF alfa sería de un gran interés.

Reivindicaciones

1. Compuesto de acuerdo con la fórmula (I) siguiente:



en donde:

R₁ representa un hidrógeno, un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo que es no sustituido o sustituido, un radical heteroaralquilo, un radical -C(O)-R₄, un radical -SO₂-R₄, o un radical C(O)OR₄, R₄ que tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C₁₋₄;

R₃ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical arilo, un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo que es no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical cicloalquilo de C₃₋₇, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical alquenilo de C₂₋₁₀, un radical alquinilo de C₂₋₁₀, un radical arilo, o un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo que es no sustituido o sustituido; y

n es 1;

así como sales de adición de dicho compuesto de la fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto de la fórmula (I) con una base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto de la fórmula (I),

en los que

dichos radicales alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₁₀, alquinilo de C₂₋₁₀ y cicloalquilo de C₃₋₇ pueden ser sustituidos por uno o varios radicales seleccionados entre un halógeno, un alcoxilo de C₁₋₁₀ y un hidroxilo;

un radical arilo es un anillo de hidrocarburo aromático o dos anillos de hidrocarburo aromáticos fusionados;

un radical heterocíclico es una cadena hidrocarbonada cíclica o policíclica, saturada o insaturada, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

los radicales arilo y heterocíclico pueden ser sustituidos por uno o varios grupos seleccionados entre un alquilo de C₁₋₁₀, un alcoxilo de C₁₋₁₀, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro;

un radical heteroarilo es una cadena hidrocarbonada cíclica o policíclica, aromática, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S y N, el radical heteroarilo puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados

entre un alquilo de C₁₋₁₀, un alcoxi de C₁₋₁₀, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro;

un radical heteroaralquilo es un radical alquilo de C₁₋₁₀ sustituido por un radical heteroarilo, el radical heteroaralquilo puede ser sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre alquilo de C₁₋₁₀, alcoxilo de C₁₋₁₀, un halógeno, un hidroxilo, un ciano, un trifluorometilo y un nitro;

y

un halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

2. Sales de adición del compuesto según la reivindicación 1 con un ácido farmacéuticamente aceptable, **caracterizadas porque** el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de la lista constituida por el 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

cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido para-tolueno sulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido canforsulfónico y ácido fumárico.

3. Sales de adición del compuesto según la reivindicación 1 con una base farmacéuticamente aceptable, **caracterizadas porque** la base farmacéuticamente aceptable se selecciona de la lista constituida por hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina, los 4 isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, dietanol fenilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinoleína, isoquinoleína, lisina, arginina y ornitina.

4. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3 **caracterizado porque**

R_3 es un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

así como sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto con un base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto.

5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3 **caracterizado porque**

R_1 representa un hidrógeno, un radical alquilo de C_{1-10} , un radical alqueno de C_{2-10} , un radical alquino de C_{2-10} , un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical -C(O)- R_4 , o un radical -SO₂- R_4 , R_4 que tiene los significados siguientes;

R_3 es un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R_4 es un radical alquilo de C_{1-10} , un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido;

así como sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto con un base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto.

6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3 **caracterizado porque**

R_1 representa un radical alquilo de C_{1-10} , un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical -C(O)- R_4 , o un radical -SO₂- R_4 , R_4 que tiene los significados siguientes;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

R_3 es un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R_4 es un radical alquilo de C_{1-10} , un radical arilo, un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido;

así como sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto con un base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto.

7. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3 **caracterizado porque**

R_1 representa un radical alquilo de C_{1-10} , un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical -C(O)- R_4 , o un radical -SO₂- R_4 , R_4 que tiene los significados siguientes;

R_2 es un átomo de hidrógeno;

R_3 es un radical heterocíclico, un radical heteroarilo, o un radical heteroaralquilo;

R_4 es un radical alquilo de C_{1-10} , un radical arilo, o un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido;

así como sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto con un base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto.

8. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 3 **caracterizado porque**

R_1 representa un radical alquilo de C_{1-10} , un radical alquilo de C_{1-10} sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido, un radical -C(O)- R_4 , o un radical -SO₂- R_4 , R_4 que tiene los significados siguientes;

R₂ es un átomo de hidrógeno;

R₃ es un radical heteroarilo;

R₄ es un radical alquilo de C₁₋₁₀, un radical arilo, o un radical alquilo en C₁₋₁₀ sustituido por un radical arilo el cual es no sustituido o sustituido;

así como sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de adición de dicho compuesto con un base farmacéuticamente aceptable, y enantiómeros de dicho compuesto.

9. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizado porque** el compuesto se selecciona entre la lista constituida por los compuestos siguientes:

- 1) 3-[(4-but-2-iloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 2) (S)-3-(4-but-2-iloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 3) (S)-3-(4-benciloxi-bencenosulfonilamino)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 4) (S)-3-[(4-benciloxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 5) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 6) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 7) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-(4-propoxi-bencenosulfonilamino)-propionamida
- 8) (S)-3-[4-(3-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 9) (S)-3-[4-(4-ciano-benciloxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 10) 4-[(S)-1-hidroxicarbamoil-2-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-etil]-piperazin-1-carboxilato de bencilo
- 11) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-fenil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 12) (R)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 13) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-piperazin-1-il-propionamida
- 14) Clorhidrato de (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 15) Di trifluoro acetato de 3-[4-[(S)-2-hidroxicarbamoil-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etilsulfamoil]-fenoximetilo]-2-metil-indol-1-carboxilato de tertbutilo
- 16) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 17) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 18) (S)-2-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 19) (S)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 20) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-propionamida
- 21) (S)-N-hidroxi-2-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 22) (S)-3-[4-(benzo-isoxazol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propionamida
- 23) (S)-N-hidroxi-2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 24) (S)-N-hidroxi-2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperazin-1-il]-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 25) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 26) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida
- 27) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 28) (S)-2-(4-acetil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida

- 29) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-{propil-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonil]-amino}-propionamida
- 30) (S)-2-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 31) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 32) (S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-3-[4-(3-m-tolil-propoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 33) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-naftalen-1-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-propionil-piperazin-1-il)-propionamida
- 34) (S)-N-hidroxi-3-[4-(4-metil-pentiloxi)-bencenosulfonilamino]-2-(4-fenilacetil-piperazin-1-il)-propionamida
- 35) (S)-N-hidroxi-2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-3-[4-(2-metil-piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida
- 36) (S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-benzofuran-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida y
- 37) (S)-2-(4-bencil-piperazin-1-il)-N-hidroxi-3-[4-(2-isopropil-1H-indol-3-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-propionamida.

10. El compuesto, las sales de adición de dicho compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, las sales de adición de dicho compuesto con una base farmacéuticamente aceptable, o los enantiómeros de dicho compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 como un medicamento.

11. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios que implican la producción de TNF α , la enfermedad o trastorno se selecciona de entre choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades intestinales inflamatorias (IBD) como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, enfermedades óseas inflamatorias, infecciones micobacterianas, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular isquémico, rechazo al trasplante, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedades que implican los fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) e inflamación ocular.

12. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica y reumatismo psoriásico.

13. El compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en el tratamiento de patologías neurológicas de carácter inflamatorio que implican la producción de TNF α , seleccionadas entre la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, enfermedades autónomas del sistema nervioso, dolor de espalda, edema cerebral, trastornos cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunes 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, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y accidente cerebrovascular.

14. La composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende, en un soporte farmacéuticamente aceptable y compatible con el modo de administración elegido para esta composición, al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, dicho compuesto puede presentarse igualmente en una de sus formas enantioméricas o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto es:

(S)-N-hidroxi-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-propionamida.