

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 154**

51 Int. Cl.:

C07C 317/40	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/5375	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
A61P 1/02	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01) C07D 295/12	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 19/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2011 PCT/JP2011/065317**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12005229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11803563 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2597084**

54 Título: **Derivado de N-hidroxiformamida y medicamento que contiene el mismo**

30 Prioridad:

08.07.2010 JP 2010156025

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

28.11.2016

73 Titular/es:

**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
28-8, Honkomagome 2-chome Bunkyo-ku
Tokyo 113-8650, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAI KENTARO;
MIYAMOTO SHIGERU;
SHIMANO MASANAO y
HAINO MAKOTO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 592 154 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

Derivado de N-hidroxiformamida y medicamento que contiene el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado novedoso de N-hidroxiformamida y a un medicamento que contiene el derivado como principio activo.

10 Técnica anterior

La familia ADAM (una desintegrina y metaloproteinasa) es una proteasa asociada a la membrana que tiene cinc en el sitio catalítico. ADAM17 escinde un TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) asociado a la membrana y produce un TNF- α soluble y, por tanto, también se denomina una enzima de conversión de TNF- α (TACE). El TNF- α soluble causa hipersecreción de citocina inflamatoria, apoptosis celular, obstrucción de la transducción de señal intracelular, y va a ser un factor que provoca la causa y la exacerbación de diversas enfermedades, como resultado de daños en el tejido primarios y secundarios (véase la referencia de no patente 1). La afección patológica en la que el TNF- α participaría se considera normalmente que incluye artritis reumatoide (AR) así como lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, sepsis, infección aguda, asma, dermatitis atópica, psoriasis.

ADAM17 (TACE) toma, como sustrato para el mismo, el factor de crecimiento y transformación (TGF)- α , el factor de crecimiento similar a EGF ligado a heparina (HB-EGF), además del TNF- α mencionado anteriormente. TGF- α está altamente expresado en algunos cánceres humanos, y se activa tras su liberación de las membranas celulares por la acción de ADAM17 sobre las mismas. Respecto a HB-EGF, cuando la forma transmembranaria del mismo se escinde por proteasa en la superficie de una célula, esto libera un dominio extracelular que contiene un dominio similar a EGF y da un HB-EGF soluble. Se conoce que el HB-EGF soluble se libera de diversos tejidos y células, tales como células epidérmicas, cardiocitos, células endoteliales vasculares, células musculares lisas, macrófagos, y provoca crecimiento y diferenciación celulares, reacción inflamatoria.

Por consiguiente, se considera que un compuesto que inhibe ADAM17 es un agente terapéutico prometedor para diversos trastornos inflamatorios, diversos cánceres y, hasta ahora, se han realizado diversos estudios sobre los inhibidores de ADAM17 (véanse las referencias de no patente 2 y 3, y las referencias de patente 1 a 17).

Como sustrato para ADAM10, otra proteasa asociada a la membrana que pertenece a la familia ADAM similar a ADAM17, existen Notch, que participa en la progresión de cáncer, cadherina-E, factor de crecimiento epidérmico (EGF), homólogo 2 del oncogén vírico de la leucemia eritroblástica (ErbB2), y se notifica que ADAM10 también libera TNF- α y HB-EGF, común a ADAM17. De estos, se sugiere que ADAM10 también participaría de manera acelerada en la progresión de una afección patológica en trastornos tales como cánceres, inflamaciones y otros en los que múltiples factores se interrelacionarían de manera compleja unos con otros. La referencia de patente 18 da a conocer un inhibidor de ADAM10; sin embargo, los compuestos dados a conocer en la referencia de patente 18 difieren en gran medida de los compuestos de la presente invención con respecto a las estructuras de los mismos.

Lista de citación**Referencias de patente**

Referencia de patente 1: documento WO2008/038841

Referencia de patente 2: documento WO2007/084455

Referencia de patente 3: documento WO2007/068474

Referencia de patente 4: documento WO2005/085232

Referencia de patente 5: documento WO2004/056766

Referencia de patente 6: documento WO2008/142376

Referencia de patente 7: documento WO2008/038841

Referencia de patente 8: documento WO2006/019768

Referencia de patente 9: documento WO2006/066693

Referencia de patente 10: documento WO2007/107663

Referencia de patente 11: documento WO2007/008037

Referencia de patente 12: documento WO2007/027718

Referencia de patente 13: documento WO2007/084451

Referencia de patente 14: documento WO2007/021803

Referencia de patente 15: documento WO2007/084415

Referencia de patente 16: documento WO2004/006927

Referencia de patente 17: documento WO2003/022801

Referencia de patente 18: documento WO2003/051825

Referencias de no patente

Referencia de no patente 1: Aggarwall B.B., Puri R.K., eds. 1995. Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy. Cambridge, Mass, EE. UU.: Blackwell Sci.

Referencia de no patente 2: Nelson, F. C. *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 383-392

Referencia de no patente 3: Newton, R. C. *et al.*, J. Med. Chem. 1999, 42, 2295-2314

Sumario de la invención

Problemas que va a resolver la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso o su sal que tenga actividad inhibidora de ADAM17, para tratar o prevenir diversos trastornos en los que se considera que ADAM17 participa, y proporcionar un medicamento que contenga el compuesto o su sal como principio activo en el mismo.

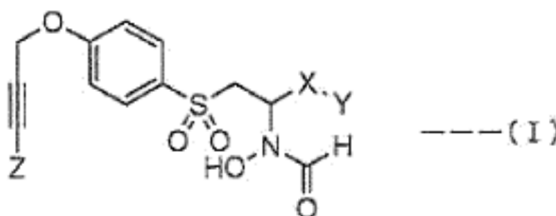
Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios asiduos que han realizado los presentes inventores con el fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, los inventores han encontrado que un derivado de N-hidroxiformamida que tiene una estructura específica tiene una excelente actividad inhibidora de ADAM17, y han completado la presente invención basándose en este descubrimiento.

Específicamente, la invención se refiere a lo siguiente:

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I) siguiente, o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

[Fórmula química 1]



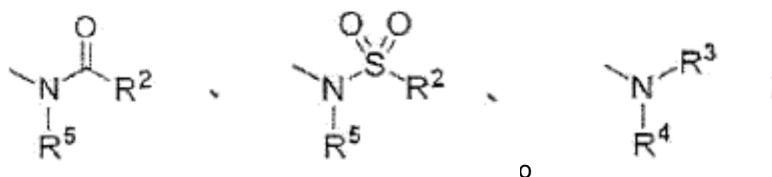
en la que X representa un grupo fenileno;

Y representa un átomo de hidrógeno, o $-(CH_2)_mR^1$;

m indica un número entero de desde 0 hasta 4;

R^1 representa:

[Fórmula química 2]



R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxilo C₁-C₆;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, o R³ y R⁴ pueden formar un heteroanillo que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alquilsulfonylo C₁-C₆;

Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

(2) El compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo descrito en lo anterior (1), en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es lo siguiente:

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminometilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-2-metoxiacetamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}metanosulfonamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}benzamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)-2-(4-pent-2-iniloxibencenosulfonil)etil]formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(2-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{4-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil]-N-hidroxi-formamida,

N-(2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{3-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil)-N-hidroxi-formamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilmetanosulfonamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-4-metilbencenosulfonamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilsulfonylmetanosulfonamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-dimetilaminoetil)fenil]etil]-N-hidroxi-formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-morfolín-4-ilet)fenil]etil]-N-hidroxi-formamida,

N-(2-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]fenil}etil)metanosulfonamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dimetilaminopropil)fenil]etil]-N-hidroxi-formamida,

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dietilaminopropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-morfolín-4-ilpropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,

5 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(4-morfolín-4-ilbutil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,

N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-pent-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida, o

N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-oct-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida;

10 (3) Un medicamento que contiene, como principio activo en el mismo, un compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo descrito en los anteriores (1) o (2);

(4) El medicamento según lo anterior (3), que es un inhibidor de ADAM17;

15 (5) El medicamento según los anteriores (3) o (4), que es un inhibidor de ADAM10;

(6) El medicamento según lo anterior (3), que es un agente preventivo o un agente de tratamiento para artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, sepsis, infección aguda, asma, dermatitis atópica, psoriasis, o cáncer;

20 (7) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo descrito en los anteriores (1) o (2), y un vehículo farmacológicamente aceptable;

25 (8) Un método para tratar o prevenir artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, sepsis, infección aguda, asma, dermatitis atópica, psoriasis o cáncer, que comprende administrar el compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo descrito en los anteriores (1) o (2);

30 (9) Uso del compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo descrito en los anteriores (1) o (2), en la fabricación de una preparación farmacéutica para tratar o prevenir artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, sepsis, infección aguda, asma, dermatitis atópica, psoriasis o cáncer.

35 En la descripción siguiente, el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo o un solvato del mismo se denomina de manera colectiva "derivado de N-hidroxiformamida de la invención".

Ventaja de la invención

40 El derivado novedoso de N-hidroxiformamida de la invención tiene una excelente actividad inhibidora de ADAM-17 como se describe de manera concreta en los ejemplos de prueba dados a continuación en el presente documento. Por consiguiente, el derivado de N-hidroxiformamida de la invención es útil como principio activo de un agente preventivo y de tratamiento para trastornos en los que ADAM17 participa.

Modo para llevar a cabo la invención

En lo siguiente, el derivado de N-hidroxiformamida de la invención se describe en detalle. La descripción de los elementos constitutivos de la invención dados a continuación en el presente documento es para algunas realizaciones típicas o ejemplos específicos de la invención; sin embargo, la invención no debe limitarse a tales realizaciones o ejemplos específicos. En esta descripción, el intervalo numérico expresado por la redacción "un número hasta otro número" significa el intervalo que se encuentra entre el primer número que indica el límite inferior del intervalo y el segundo número que indica el límite superior del mismo.

Derivado de N-hidroxiformamida de la invención

55 Primero se describen los sustituyentes en la fórmula general (I) anteriormente mencionada. En la descripción de los sustituyentes, "C₁-C₆" y "C₆-C₁₄" cada uno significa que el número de carbono se encuentra en un intervalo de desde 1 hasta 6, y desde 6 hasta 14, respectivamente.

60 "Grupo alquilo C₁-C₆" de "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido" en R², R³, R⁴, R⁵ y Z significa un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y sus ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo terc-amilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo.

65 El sustituyente en el "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado incluye un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo carboxilo, un

grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆. Al menos uno o más de estos pueden sustituirse en cualquier y todas las posiciones sustituibles. En el caso de que el compuesto tenga múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes, y puede sustituirse en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono.

5 “Átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo.

10 “Grupo alcoxilo C₁-C₆” significa un grupo alcoxilo en el que el resto alquilo tiene el mismo significado que el del “grupo alquilo C₁-C₆” anteriormente mencionado, para el que, por ejemplo, se menciona un grupo alcoxilo lineal o ramificado tal como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo n-propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo terc-butoxilo, un grupo sec-butoxilo, un grupo n-pentiloxilo, un grupo terc-amiloxilo, un grupo 3-metilbutoxilo, un grupo neopentiloxilo, un grupo n-hexiloxilo.

15 “Grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆” significa un grupo en el que el resto alquilo excluyendo el resto oxycarbonilo en el mismo es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que incluye, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo n-propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo n-butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo n-pentiloxycarbonilo, un grupo terc-amiloxycarbonilo, un grupo 3-metilbutoxycarbonilo, un grupo neopentiloxycarbonilo, un grupo n-hexiloxycarbonilo.

20 “Anillo que contiene nitrógeno” que R³ y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos incluye, por ejemplo, un heteroanillo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno además del átomo de carbono como el átomo que constituye el anillo y puede contener además uno o dos heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Ejemplos preferidos del heteroanillo que contiene nitrógeno incluyen un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de imidazolidina.

25 “Grupo arilo” de “grupo arilo opcionalmente sustituido” en R² significa un anillo de carbono aromático, preferiblemente un anillo de carbono aromático C₆-C₁₄, e incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo.

30 El sustituyente en el anillo aromático del “grupo arilo opcionalmente sustituido” anteriormente mencionado incluye un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆. Al menos uno o más de estos pueden sustituirse en cualquier y todas las posiciones sustituibles. En el caso de que el compuesto tenga múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes, y puede sustituirse en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbono. En esto, “átomo de halógeno”, “grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido”, “grupo alcoxilo C₁-C₆” y “grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆” tienen el mismo significado que anteriormente.

40 “Grupo alquilsulfonilo C₁-C₆” en R⁵ significa un grupo alquilsulfonilo en el que el resto alquilo tiene el mismo significado que el del “grupo alquilo C₁-C₆” anteriormente mencionado, que incluye, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo.

En el caso de que el compuesto representado por la fórmula general (I) tenga un carbono asimétrico, se incluyen racematos y diastereómeros del mismo y también formas ópticas activas individuales del compuesto en la invención.

45 En el caso de que el compuesto tenga un isómero geométrico, se incluyen la forma (E) y la forma (Z) del mismo y también la mezcla de las mismas en la invención.

50 No definida específicamente, la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye, por ejemplo, sales con una base inorgánica, sales con una base orgánica, sales con un ácido orgánico, sales con un ácido inorgánico, sales con un aminoácido. Ejemplos de las sales con una base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio. Ejemplos de las sales con una base orgánica incluyen sales de trietilamina, sales de piridina, sales de etanolamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitohexilamina, sales de dibenciletanolamina. Ejemplos de las sales con un ácido orgánico incluyen formiatos, acetatos, tartratos, maleatos, succinatos, lactatos, malatos, ascorbatos, oxalatos, glicolatos, fenilacetatos, metanosulfonatos. Ejemplos de las sales con un ácido inorgánico incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfamatos, nitratos. Ejemplos de las sales con un aminoácido incluyen sales de glicina, sales de alanina, sales de arginina, glutamatos, aspartatos.

60 Método de producción del derivado de N-hidroxiformamida de la invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) anteriormente mencionada puede producirse según diversos métodos pero puede producirse eficazmente según el método mencionado a continuación.

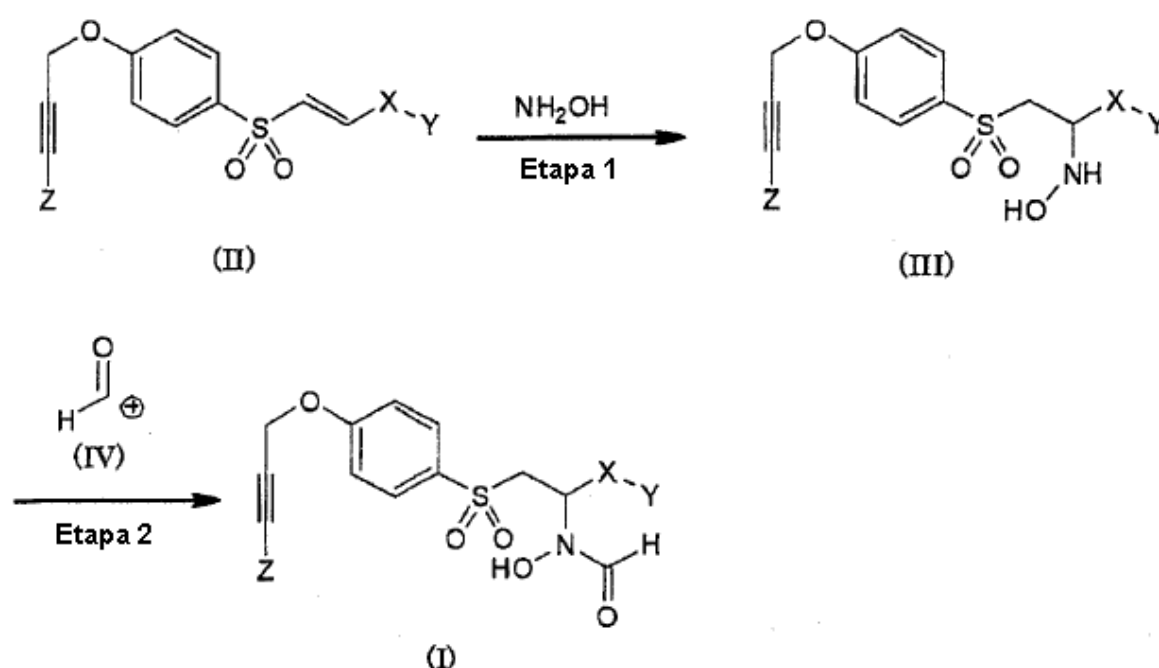
65 Ejemplos específicos del “grupo protector” para su uso en el método de producción mencionado a continuación incluyen un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo o-metilbencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo p-

metoxibencilo, un grupo o-clorobencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo p-bromobencilo, un grupo alilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo o-metilbenciloxicarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo o-clorobenciloxicarbonilo, un grupo 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, un grupo p-bromobenciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo trimetilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropiraniolo, grupos protectores carbonilo (por ejemplo, grupos protectores con etanodiol, propanodiol, mercaptoetanol, mercaptopropanol, etanoditiol, propanoditiol).

El compuesto representado por la fórmula general (I) puede producirse, por ejemplo, mediante la reacción de la siguiente etapa 1 y etapa 2.

[Fórmula química 3]

Esquema 1:



(En las fórmulas, X, Y y Z tienen los mismos significados que como se menciona anteriormente).

<Etapa 1>

En la etapa 1, se añade hidroxilamina o su sal al compuesto (II) para producir el compuesto representado por la fórmula general (III). En el caso de que la hidroxilamina sea una sal del mismo (clorhidrato, acetato), la reacción de adición se logra en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio. No definido específicamente, el disolvente de reacción puede ser cualquier disolvente que no interfiera significativamente con la reacción, pero es preferiblemente agua, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, éter dietílico o su disolvente mezclado.

No definida específicamente, la temperatura de reacción puede ser generalmente de desde 0 hasta 100 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 2 horas hasta 1 semana.

<Etapa 2>

En la etapa 2, el compuesto (III) obtenido en la etapa 1 se condensa con el intermedio representado por la fórmula general (IV) para producir el compuesto representado por la fórmula general (I). El intermedio (IV) es un intermedio reactivo que se va a obtener de un anhídrido de ácido mezclado con ácido fórmico (anhídrido de ácido mezclado de ácido fórmico y ácido acético), formiato de pentafluorenilo, o ácido fórmico y una carbodiimida (diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida o carbodiimida soluble en agua). Para lograr la reacción sin problemas, puede hacerse que coexista en el sistema una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, lutidina, colidina, dimetilaminopiridina. Añadir 1-hidroxibenzotriazol y/o 4-dimetilaminopiridina a alguno de

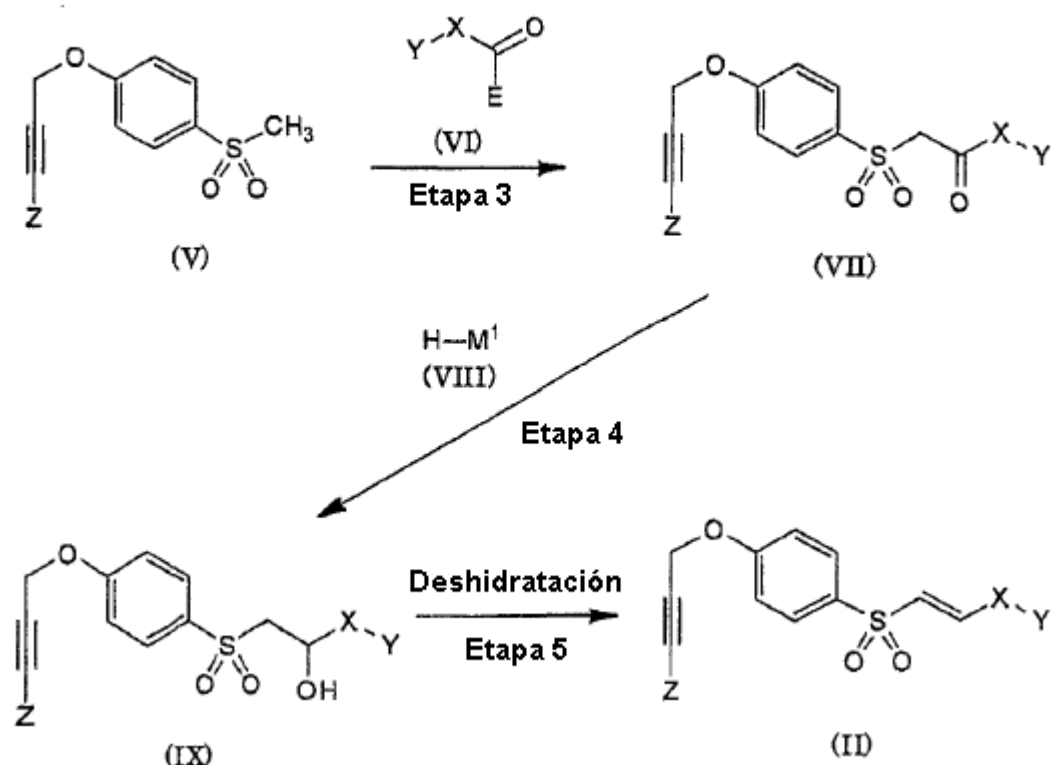
estos casos (especialmente donde el intermedio reactivo se obtiene de carbodiimida) podría promover la reacción. No definido específicamente, el disolvente de reacción puede ser cualquier disolvente que no interfiera significativamente con la reacción, pero es preferiblemente cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter ciclopentilmetílico, 1,4-dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina. No definida específicamente, la temperatura de reacción puede ser generalmente de desde 0 hasta 100 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 1 hasta 24 horas. En esta etapa, puede añadirse también un grupo CHO al grupo hidroxilo del grupo hidroxilamino, dependiendo de las propiedades químicas de los materiales de partida; pero en tal caso, el producto puede procesarse con un alcohol inferior en condiciones ácidas, básicas o neutras para convertirse en el producto pretendido, el compuesto (I). El alcohol inferior es preferiblemente metanol, etanol, propanol. Puede usarse aquí un disolvente auxiliar, y cuando se usa, el disolvente auxiliar no está definido específicamente.

Huelga decir que, dependiendo de las propiedades de X, Y y Z, es necesario usar previamente el grupo protector correspondiente en la reacción de las etapas 1 y 2 anteriormente mencionadas y eliminar el grupo protector tras la reacción. En el caso de que el grupo no esté protegido, el rendimiento en la siguiente etapa y además en la siguiente etapa tras esa siguiente etapa puede ser más bajo y el intermedio puede ser difícil de manejar.

El compuesto (II) anteriormente mencionado puede producirse según el procedimiento de la etapa 3 a la etapa 5, como se menciona a continuación.

[Fórmula química 4]

Esquema 2:



(En las fórmulas, X, Y y Z tienen los mismos significados que anteriormente; E representa un grupo funcional de liberación tal como un grupo alcoxilo C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo N,O-dimetilhidroxilamino; M¹ representa Li, CeCl₂, NaBH₃, LiBH₃, LiBEt₃, KBEt₃, LiB[CH(CH₃)C₂H₅]₃, KB[CH(CH₃)C₂H₅]₃, Al[CH(CH₃)C₂H₅]₂; Et representa un grupo etilo).

<Etapa 3>

En la etapa 3, el compuesto representado por la fórmula general (V) se convierte en un anión con una base, y se hace reaccionar entonces con el compuesto representado por la fórmula general (VI) para producir el compuesto (VII). La base que se va a usar incluye diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, tetrametilpiperazida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio. Puede

usarse una sola o, como puede ser el caso, dos o más de estas bien individualmente o en combinación. No definido específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno que no interfiera significativamente con la reacción, pero es preferiblemente tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, éter dietílico, éter metil terc-butílico, o su disolvente mezclado.

La temperatura de reacción puede ser generalmente de desde -100 hasta 40 °C y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 1 hasta 12 horas. En esta etapa, el compuesto (II) puede producirse dependiendo de las propiedades químicas del compuesto (VI) que, sin embargo, no causa problema en consideración del objeto de producción pretendido.

<Etapa 4>

En la etapa 4, el compuesto (VII) obtenido en la etapa 3 se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (VIII) para producir el compuesto representado por la fórmula general (IX). El disolvente de reacción es, cuando el compuesto (VIII) es borohidruro de sodio o borohidruro de litio, preferiblemente metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, diclorometano, cloroformo o su mezcla; pero cuando el compuesto (VIII) es otro cualquiera distinto de esos dos, el disolvente de reacción es preferiblemente tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, tetrahidropirano, éter dietílico, éter metil terc-butílico o su disolvente mezclado. La temperatura de reacción puede ser generalmente de desde -100 hasta 30 °C y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 1 hasta 12 horas.

Durante o tras la reacción de la etapa 4, el grupo hidroxilo puede eliminarse de manera espontánea del compuesto formado (IX) a través del cual el compuesto puede convertirse parcialmente o completamente en el compuesto (II). En el caso de conversión parcial, la etapa 5 puede llevarse a cabo sin separar el compuesto convertido; y en el caso de conversión completa, la etapa 5 puede omitirse.

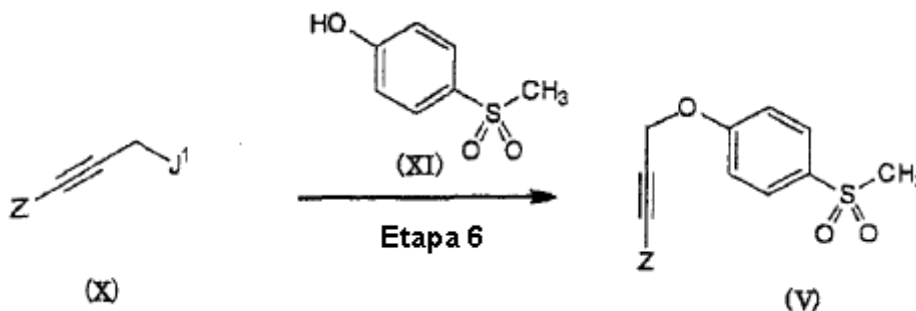
<Etapa 5>

En la etapa 5, el compuesto (IX) obtenido en la etapa 4 puede deshidratarse para producir el compuesto (II). La reacción de deshidratación se logra mediante una combinación de un activador de grupo hidroxilo y una base orgánica. El activador de grupo hidroxilo incluye cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de tionilo, cloruro de surfurilo, pentacloruro de fósforo. La base orgánica incluye trietilamina, diisopropilamina, diazabicycloundeceno, diazabicyclononeno, piridina, dimetilaminopiridina, lutidina, colidina. Se prefiere una combinación de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina. Como otros reactivos de deshidratación, pueden mencionarse azodicarboxilato de dietilo-trifenilfosfina, azocarboxilato de diisopropilo-trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo-tri-n-butilfosfina, azocarboxilato de diisopropilo-tri-n-butilfosfina. El disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiera significativamente con la reacción, pero es preferiblemente cloroformo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, dimetilformamida. No definida específicamente, la temperatura de reacción puede ser generalmente de desde 0 hasta 100 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 1 hasta 24 horas.

Huelga decir que, dependiendo de las propiedades de X, Y y Z, es necesario usar previamente el grupo protector correspondiente en la reacción de la etapa 3 a la etapa 5 anteriormente mencionadas y eliminar el grupo protector tras la reacción.

El compuesto (V) puede producirse según la etapa 6 mencionada a continuación.

[Fórmula química 5]



(En las fórmulas, Z tenía el mismo significado que anteriormente; J¹ representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo o un grupo hidroxilo).

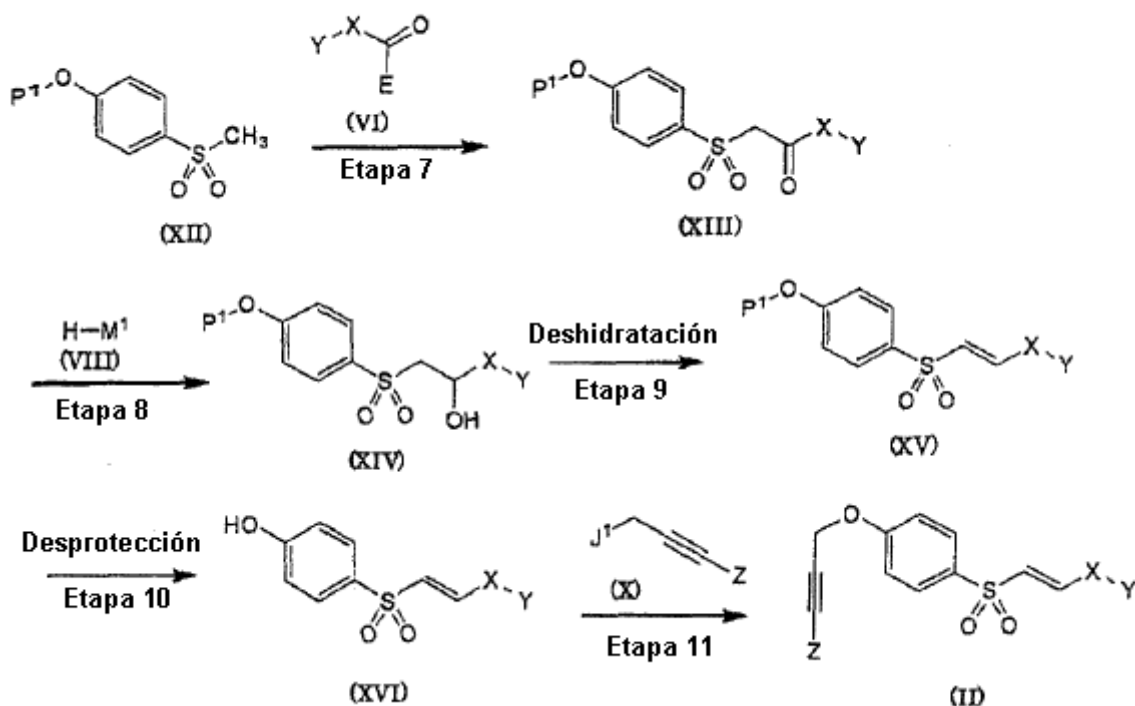
<Etapa 6>

En la etapa 6, el compuesto representado por la fórmula general (X) o su sal se condensa con el compuesto representado por la fórmula general (XI) en presencia de una base inorgánica para producir el compuesto (V). Bases inorgánicas preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio. Sin embargo, cuando J^1 es un grupo hidroxilo, el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (X) o su sal se activa con un reactivo y entonces el compuesto resultante se condensa con el compuesto representado por la fórmula general (XI) para producir el compuesto (V). Como reactivo adecuado para activar el grupo hidroxilo, pueden mencionarse azodicarboxilato de dietilo (DEAD)-trifenilfosina, azodicarboxilato de diisopropilo-trifenilfosina, cianometiltributylfosforano, cianometiltrimetilfosforano, butil-litio-clorodifenilfosfina. En caso de activar el grupo con butil-litio-clorodifenilfosfina, se añade un compuesto de quinona tal como 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona, tetrafluoro-1,4-benzoquinona al sistema.

No definido específicamente, el disolvente de reacción puede ser uno cualquiera que no interfiere significativamente con la reacción, pero es preferiblemente agua, metanol, etanol, terc-butanol, tetrahidrofurano, éter ciclopentilmetílico, acetonitrilo, éter dietílico, dimetil éter, diclorometano, 1,4-dioxano, 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida, o su disolvente mezclado. No definida específicamente, la temperatura de reacción puede ser generalmente de desde -80 hasta 120 °C, y el tiempo de reacción es preferiblemente de desde 1 hasta 24 horas.

El compuesto (II) anteriormente mencionado puede también producirse mediante la reacción de la siguiente etapa 7 a la etapa 11, como se menciona a continuación.

[Fórmula química 6]

Esquema 4:

(En las fórmulas, X, Y, Z, E, M^1 y J^1 son los mismos que los mencionados anteriormente; y P^1 representa un grupo protector de hidroxilo).

<Etapa 7>

En la etapa 7, el compuesto representado por la fórmula general (XII) se convierte en un anión con una base, y se hace reaccionar entonces con el compuesto (VI) para producir el compuesto (XIII), como en la etapa 3.

<Etapa 8>

En la etapa 8, el compuesto representado por la fórmula general (XIII) se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (VIII) para producir el compuesto (XIV), como en la etapa 4.

Huelga decir que, dependiendo de las propiedades de X e Y, es necesario usar previamente el grupo protector correspondiente en la reacción de la etapa 7 y la etapa 8 anteriormente mencionadas y eliminar el grupo protector tras la reacción.

5

<Etapa 9>

En la etapa 9, el compuesto (XIV) se deshidrata para producir el compuesto (XV), como en la etapa 5.

10 En la etapa 9, el grupo protector P¹ puede eliminarse de manera espontánea del compuesto formado a través del cual el compuesto puede convertirse parcialmente o completamente en el compuesto (XVI). En el caso de conversión parcial, la etapa 10 puede llevarse a cabo sin separar el compuesto convertido; y en el caso de conversión completa, la etapa 10 puede omitirse.

15 <Etapa 10>

En la etapa 10, el compuesto representado por la fórmula general (XV) se desprotege según cualquier método conocido dependiendo del tipo del grupo protector P¹ en el mismo, produciendo de ese modo el compuesto representado por la fórmula general (XVI).

20

<Etapa 11>

En la etapa 11, el compuesto (XVI) se condensa con el compuesto representado por la fórmula general (X) o su sal para producir el compuesto (II), como en la etapa 6.

25

El derivado de N-hidroxiformamida de la invención así producido según el método anteriormente mencionado puede aislarse y purificarse como un compuesto libre del mismo, o como su sal, su hidrato o sus diversos tipos de solvatos tal como un etanolato del mismo, o como una forma polimórfica del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) puede producirse según una reacción formadora de sal convencional. El aislamiento y la purificación pueden lograrse mediante operación química de fraccionamiento extractivo, cristalización, diversos tipos de cromatografía de fraccionamiento. Un isómero óptico puede obtenerse como isómero puro estereoquímicamente mediante la selección de materiales de partida adecuados o mediante la resolución óptica de compuestos racémicos.

30

35 Uso del derivado de N-hidroxiformamida de la invención

El derivado de N-hidroxiformamida de la invención presenta una excelente actividad inhibidora de ADAM17 y es útil como agente terapéutico para diversos trastornos relacionados con ADAM17 incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (AR), artrosis (OA), lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren, y diversas inflamaciones de los órganos asociadas con estas; trastornos alérgicos tales como asma, dermatitis atópica, obstrucción nasal, rinitis; enfermedades inflamatorias intestinales incluyendo enfermedad de Crohn; nefritis, hepatitis, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central; enfermedades relacionadas con la dermatitis tales como psoriasis, esclerodermia, sarcoidosis; periodontitis, trastornos cardiovasculares, arterioesclerosis, diabetes, miastenia grave, infecciones agudas, fiebre, anemia, sepsis, lesión por isquemia-reperfusión, malaria, infección micobacteriana, meningitis, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis, caquexia, rechazo del injerto, trastornos relacionados con la angiogénesis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, enfermedad de Still de inicio en el adulto, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, neuralgia ciática, síndrome de dolor regional complejo, lesión por radiación, lesión alveolar hiperóxica, VIH, glaucoma, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, enfermedad de la retina, osteoporosis, isquemia renal, infarto de miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, glomerulonefritis, alveolitis fibrosante idiopática, vasculitis, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de hiperpnea del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, diversos cánceres, prevención del daño de aloinjerto, crecimiento tumoral o inhibición de la metástasis.

40

45

50

55 Del derivado de N-hidroxiformamida de la invención, el que tiene una actividad inhibidora de ADAM17 y que tiene adicionalmente una actividad inhibidora de ADAM10, es más útil como agente terapéutico de trastornos con los que ADAM17 y ADAM10 están relacionados en común (por ejemplo, diversos cánceres y trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide).

60 El derivado de N-hidroxiformamida de la invención se administra sistémicamente o tópicamente según un procedimiento de administración oral, transdérmica, transnasal, transtraqueal, pulmonar, oftálmica, intravenosa, subcutánea o rectal. La forma de dosificación puede seleccionarse adecuadamente según la vía de administración, que incluye, por ejemplo, comprimidos, trociscos, comprimidos sublinguales, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, líquidos, emulsiones, cremas, pomadas, gelatinas, suspensiones, jarabes, colirios, aerosoles nasales, inhaladores, supositorios, inyecciones. Estas preparaciones pueden producirse incorporando en las mismas un excipiente, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un

65

estabilizante, un adyuvante de la disolución.

La dosis del derivado de N-hidroxi-formamida de la invención puede determinarse adecuadamente dependiendo del sujeto al que se administra el compuesto, la vía de administración, el síntoma y, por ejemplo, en el caso de administración oral a un paciente adulto, la dosis del compuesto del principio activo que se va a administrar al mismo está generalmente dentro de un intervalo de desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg, preferiblemente de desde 1 hasta 40 mg/kg, y preferiblemente de una a tres veces al día.

La actividad inhibidora de ADAM17 del derivado de N-hidroxi-formamida de la invención es preferiblemente de desde 0,01 nM hasta 1000 nM en términos del 50 % de la concentración inhibitoria (CI50) de la misma.

Ejemplos

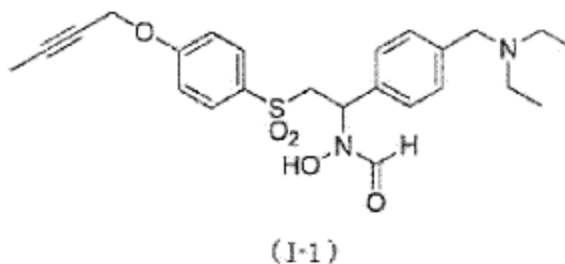
A continuación se muestran ejemplos y ejemplos de prueba, por los que se describen más concretamente las características de la invención. En los siguientes ejemplos, el material usado, su cantidad y proporción, los detalles del manejo y el procedimiento pueden modificarse o cambiarse adecuadamente sin salirse del espíritu y el alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no debe interpretarse de manera limitativa por los ejemplos mencionados a continuación.

Se midieron los espectros de RMN de ^1H mostrados a continuación usando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) como disolvente, usando tetrametilsilano (TMS) como patrón interno y usando un espectrómetro modelo ECA400 (400 MHz, por JEOL). Respecto a los datos de medición del desplazamiento químico, el valor δ se expresa en ppm, y el valor J de la constante de acoplamiento está en Hz. De las abreviaciones, s significa singlete, d significa doblete, t significa triplete, c significa cuartete, dd significa doblete de doblete, m significa multiplete, y br significa ancho. Para espectrometría de masas de baja resolución (espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos, FAB-EM), se usó el modelo JMS-HX-110A de JEOL; y para espectrometría de masas (espectrometría de masas por ionización por electrospray, ESI-EM), se usó Exactive de Thermofisher Scientific.

Ejemplo 1

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida (I-1)

[Fórmula química 7]



(1-1): 1-but-2-iniloxi-4-metanosulfonilbenceno (V-1)

Se añadieron 2,88 g (15,9 mmol) de 4-metilsulfonilfenol y se disolvieron en una solución de dimetilsulfóxido (30 ml) de 2,12 g (15,9 mmol) de 1-bromo-2-butino, y entonces se añadieron 2,64 g (19,1 mmol) de carbonato de potasio a la misma. Tras agitar durante 6 horas, se añadió salmuera a la misma y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se obtuvieron 3,39 g (15,11 mmol) de 1-but-2-iniloxi-4-metanosulfonilbenceno (V-1) como producto aproximadamente purificado (rendimiento del 95 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

EM (FAB) m/z: 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,88 (2H, m), 7,10 (2H, m), 4,73 (2H, m), 3,04 (3H, s), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

(1-2): {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)acetil]bencil}carbamato de terc-butilo (VII-1)

En una atmósfera de argón a -78°C , se añadieron 3,65 ml (7,29 mmol) de una solución de hexano-heptano-etilbenceno de 2,0 M de diisopropilamida de litio a una solución de tetrahidrofurano (70 ml) de 1,36 g (6,08 mmol) del compuesto (V-1) obtenido en lo anterior (1-1), se agitó durante 30 minutos, y se añadieron entonces 12,16 ml (12,16 mmol) de una solución de tetrahidrofurano de hexametildisilazida de litio 1,0 M y 5 ml de una solución de

tetrahidrofurano de 1,61 g (6,08 mmol) de 4-(terc-butoxicarbonilaminometil)benzoato de metilo a la misma. Tras agitar a -78 °C durante 5 minutos, esto se calentó de manera gradual hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. Después de que se añadiera salmuera a la misma, esto se extrajo con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera. Después de que se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 → 1/1), esto produjo 2,02 g (4,41 mmol) de {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)acetil]bencil}carbamato de terc-butilo (VII-1) como una sustancia fundida incolora similar al caramelo (rendimiento del 72 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

10 EM (FAB) m/z: 480 (M+Na)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,93 (2H, d. a., J = 8,2 Hz), 7,81 (2H, m), 7,40 (2H, d. a., J = 8,2 Hz), 7,07 (2H, m), 4,72 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,39 (2H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,57 (9H, s).

15 (1-3): {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-hidroxietil]bencil}carbamato de terc-butilo (IX-1)

A 0 °C, se añadieron 167 mg (4,41 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de metanol (50 ml) de 2,02 g (4,41 mmol) del compuesto (VII-1) obtenido en lo anterior (1-2). Tras agitar durante 2 horas y 30 minutos, se añadieron salmuera y solución acuosa de cloruro de amino saturada a la misma. Se evaporó el metanol a presión reducida, entonces se extrajo el residuo con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 2,04 g (4,41 mmol) de {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-hidroxietil]bencil}carbamato de terc-butilo (IX-1), como una sustancia sólida amorfa aproximadamente purificada (rendimiento del 99 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

25 EM (FAB) m/z: 482 (M+Na)⁺.

(1-4): {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil}carbamato de terc-butilo (II-1a)

A 0 °C, se añadió 0,7 ml (8,8 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a una solución de diclorometano (45 ml) de 2,04 g (4,41 mmol) del compuesto (IX-1) obtenido en lo anterior (1-3) y 3,1 ml (22,1 mmol) de trietilamina. Tras agitar durante 3 horas y 30 minutos, se añadió salmuera a la misma y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 3/1) para producir 1,77 g (4,00 mmol) de {4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil}carbamato de terc-butilo (II-1a) como un sólido amorfo incoloro (rendimiento del 91 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15 Hz), 7,43 (2H, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 15 Hz), 4,88 (1H, m), 4,71 (2H, m), 4,33 (2H, m), 1,86 (3H, m), 1,45 (9H, s).

40 (1-5): clorhidrato de 4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencilamina (II-1b)

A 0 °C, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 4 M/dioxano a una solución de metanol (5 ml) de 295 mg (0,67 mmol) del compuesto (II-1a) obtenido en lo anterior (1-4), se agitó durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, entonces se añadieron 20 ml de metanol a la misma, y de nuevo se evaporó el disolvente a presión reducida para producir clorhidrato de 4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencilamina (II-1b) como un sólido incoloro. Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,87 (2H, m), 4,05 (2H, m), 1,83 (3H, m).

(1-6): {4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil}dietilamina (II-1c)

A 0 °C, se añadieron 1 ml de acetaldehído, 212 mg (1,00 mmol) de triacetoxihidrobórato de sodio y 3 gotas de ácido acético a una solución de metanol (6 ml) del compuesto (II-1b) obtenido en lo anterior (1-5), y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Después, se añadieron salmuera y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a la misma, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Esto se extrajo con cloroformo, se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1 → 10/1) para producir 111,7 mg (0,28 mmol) de {4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil}dietilamina (II-1c) como un sólido amorfo amarillo pálido (dos etapas, rendimiento del 42 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

65 EM (FAB) m/z: 398 (M+H)⁺.

(1-7): N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]hidroxilamina (III-1)

Se añadió solución de hidroxilamina al 50% (3 ml) a una solución de tetrahidrofurano (8 ml) de 108 mg (0,27 mmol) del compuesto (II-1c) obtenido en lo anterior (1-6), y se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Se evaporó la solución de reacción a presión reducida, y entonces se añadió agua a la misma y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 92,9 mg (0,22 mmol) de N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]hidroxilamina (III-1) como un sólido amorfo amarillo pálido (rendimiento del 81 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,84 (2H, m), 7,27 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,07 (2H, m), 4,72 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,33 (1H, m), 2,49 (4H, m), 1,87 (3H, s), 1,03 (6H, m).

(1-8): N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-1)

Se enfrió 1 ml de ácido fórmico a 0 °C, entonces se añadió 0,3 ml de anhídrido acético gota a gota al mismo y se agitó durante 30 minutos para preparar una solución de anhídrido de ácido mezclado de ácido fórmico/ácido acético. A 0 °C, se añadió 0,6 ml de la solución de anhídrido de ácido mezclado de ácido fórmico/ácido acético previamente preparada a una solución de tetrahidrofurano (3 ml) de 92 mg (0,21 mmol) del compuesto (III-1) obtenido en lo anterior (1-7), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y entonces se azeotropó con tolueno. Se disolvió la sustancia oleosa obtenida en 2 ml de cloroformo y 10 ml de metanol, y se agitó durante 12 horas. Se concentró la solución a presión reducida, y se disolvió la sustancia oleosa resultante en cloroformo y se neutralizó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada añadida a la misma. Después de que se extrajera con cloroformo, se lavó el extracto con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice a presión media (cloroformo/metanol = 95/5 $\rightarrow$ 75/25) produjo 53,9 mg (0,11 mmol) de N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-1) como un sólido amorfo amarillo pálido (rendimiento del 52 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

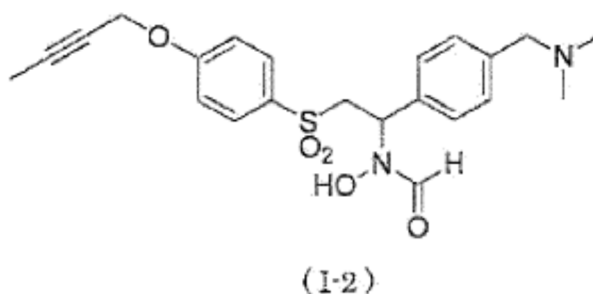
EM (FAB) m/z : 459($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,32 (0,6H, s), 8,10 (0,4H, s), 7,80-7,86 (2H, m), 7,21-7,30 (4H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 5,65 (0,6H, m), 5,36 (0,4H, m), 4,74 (2H, s. a.), 4,20 (0,4H, m), 4,05 (0,6H, t. a., $J = 13$ Hz), 3,48-3,57 (3H, m), 2,46 (4H, m), 1,87 (3H, s. a.), 0,99 (6H, m).

Ejemplo 2

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminometilfenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-2)

[Fórmula química 8]



Según la misma operación que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto (I-2) mencionado anteriormente.

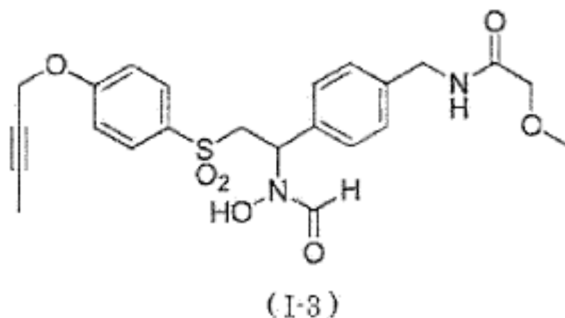
EM (FAB) m/z : 431 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,28 (0,6H, s), 8,14 (0,4H, s), 7,79-7,91 (2H, m), 7,04-7,32 (6H, m), 5,69 (0,6H, m), 5,35 (0,4H, m), 4,74 (2H, s. a.), 4,18 (0,4H, m), 4,07 (0,6H, m), 3,47 (1H, m), 3,33 (2H, m), 2,11 (6H, s), 1,87 (3H, s).

Ejemplo 3

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-2-metoxiacetamida (I-3)

[Fórmula química 9]



(3-1): N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil}-2-metoxiacetamida (II-3)

A temperatura ambiente, se añadió 0,2 ml (1,85 mmol) de cloruro de metoxiacetilo gota a gota a una solución de piridina (5 ml) de 283 mg (0,75 mmol) del compuesto (II-1b) obtenido en el ejemplo 1 mencionado anteriormente (1-5). Tras 2 días, se añadió salmuera a la misma, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. Esto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1 → 10/1) para producir 296 mg (0,71 mmol) del compuesto (II-3) como un sólido amarillo pálido (rendimiento del 94 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

EM (FAB) m/z: 414 (M+H)⁺.

(3-2): N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-2-metoxiacetamida (I-3)

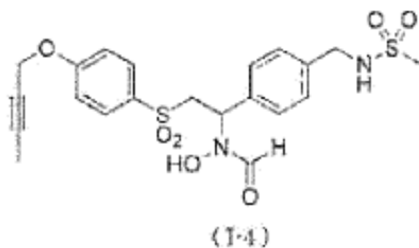
Según el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 mencionado anteriormente (1-7 y 1-8) pero usando el compuesto (II-3) obtenido en lo anterior (3-1), se obtuvo N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-2-metoxiacetamida (I-3). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,32 (0,6H, s), 8,09 (0,4H, s), 7,77-7,88 (2H, m), 7,20-7,31 (4H, m), 7,06-7,16 (2H, m), 5,65 (0,6H, m), 5,37 (0,4H, m), 4,75 (2H, s. a.), 4,39-4,47 (2H, m), 4,16 (0,4H, m), 4,03 (0,6H, t. a.), 3,93 (0,8H, s. a.), 3,90 (1,2H, s. a.), 3,46 (1H, m), 3,40 (3H, s. a.), 1,87 (3H, s. a.).

Ejemplo 4

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}metanosulfonamida (I-4)

[Fórmula química 10]



Según la misma operación que en el ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (I-4) mencionado anteriormente.

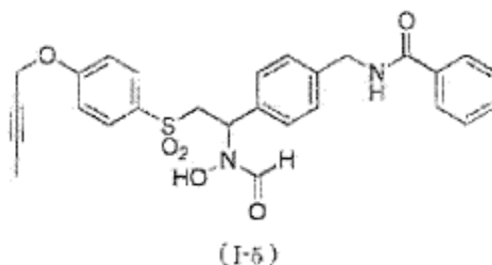
EM (FAB) m/z: 481 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,42 (0,6H, s), 7,87 (0,4H, s), 7,78-7,88 (2H, m), 7,30-7,35 (4H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 5,65 (0,6H, m), 5,39 (0,4H, m), 4,75 (2H, m), 4,28 (2H, m), 4,15 (0,4H, m), 4,00 (0,6H, t. a., J = 12 Hz), 3,45 (1H, m), 2,91 (1,2H, s), 2,89 (1,8H, s), 1,87 (3H, m).

Ejemplo 5

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}benzamida (I-5)

[Fórmula química 11]



Según la misma operación que en el ejemplo 3, se obtuvo el compuesto (I-5) mencionado anteriormente.

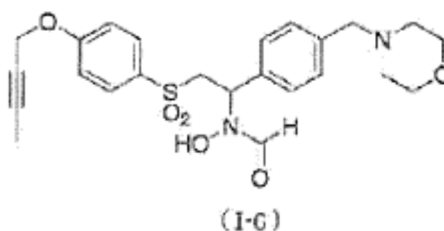
EM (FAB) m/z: 507 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,31 (0,6H, s), 8,08 (0,4H, s), 7,73-7,87 (4H, m), 7,51 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,27-7,33 (3H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 5,65 (0,6H, m), 5,37 (0,4H, m), 4,73 (2H, m), 4,54-4,62 (2H, m), 4,15 (0,4H, m), 4,00 (0,6H, m), 3,45 (1H, m), 1,86 (3H, s. a.).

Ejemplo 6

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida (I-6)

[Fórmula química 12]



(6-1): terc-butil-(4-metanosulfonilfenoxi)dimetilsilano (XII-6)

Se añadieron 9,9 g (145,18 mmol) de imidazol y se disolvieron en una solución de N,N-dimetilformamida (150 ml) de 10 g (58,07 mmol) de 4-metilsulfonilfenol, y entonces se añadieron 10,5 g (69,7 mmol) de terc-butildimetilclorosilano a la misma y se agitó. Tras la reacción, se añadió salmuera a la misma y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica tres veces con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1 → 3/1) produjo 15,97 g (55,75 mmol) de terc-butil-(4-metanosulfonilfenoxi)dimetilsilano (XII-6) (rendimiento del 96 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,83 (1H, m), 7,81 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,95 (1H, m), 3,04 (1H, s), 1,56 (9H, s), 0,25 (6H, s).

(6-2): 2-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)bencenosulfonil]-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etanona (XIII-6)

En una atmósfera de argón a -78 °C, se añadieron 4,19 ml (8,37 mmol) de una solución de hexano-heptano-etilbenceno de diisopropilamida de litio 2,0 M a una solución de tetrahidrofurano de 2,6 g (6,98 mmol) de terc-butil-(4-metanosulfonilfenoxi)dimetilsilano (XII-6) obtenido en lo anterior (6-1), y se añadieron 6,98 ml (6,98 mmol) de una solución de tetrahidrofurano de hexametildisilazida de litio 1,0 M y 5 ml de una solución de tetrahidrofurano de 1,6 g (6,98 mmol) de 4-morfolín-4-ilmetilbenzoato de metilo (IX-6) a la misma. Posteriormente, esto se calentó de manera gradual hasta temperatura ambiente con agitación. Tras la reacción, se añadió salmuera a la misma, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con salmuera. Después de que se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 3,74 g de 2-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)bencenosulfonil]-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etanona (XIII-6) como producto aproximadamente purificado.

(6-3): 2-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)bencenosulfonil]-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etanol (XIV-6)

A 0 °C, se añadieron 264 mg (6,98 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de metanol (50 ml) de 3,74 g (6,98 mmol) del compuesto (XIII-6) obtenido en lo anterior (6-2). Tras agitar durante 1 hora, se añadió salmuera a la

misma. Se evaporó el metanol a presión reducida, y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1) para producir 2,19 g (4,48 mmol) de 2-[4-(terc-butildimetilsilanilo)benzenosulfonil]-1-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etanol (XIV-6). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,83 (2H, m), 7,25-7,30 (4H, m), 6,98 (2H, m), 5,22 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 3,68 (4H, m), 3,46 (3H, m), 3,30 (1H, dd, $J = 1,5, 14$ Hz), 2,40 (4H, m), 0,99 (9H, s), 0,25 (6H, s).

(6-4): 4-[(E)-2-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etenosulfonil]fenol (XVI-6)

Se añadieron 3,10 ml de trietilamina a una solución de diclorometano (45 ml) de 2,19 g (4,48 mmol) de 2-[4-(terc-butildimetilsilanilo)benzenosulfonil]-1-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etanol (XIV-6) obtenido en lo anterior (6-3), y se agitó a 0 °C. Se añadió 0,61 ml (8,91 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a la misma, y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Además, se añadieron 3,10 ml de trietilamina y 0,61 ml de cloruro de metanosulfonilo a la misma, y se agitó durante 4 horas. Se añadió salmuera y se extrajo con cloroformo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2 → acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 10/1) para producir 0,757 g (2,11 mmol) de 4-[(E)-2-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etenosulfonil]fenol (XVI-6) (rendimiento del 47 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,01 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 15$ Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 6,92 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 15$ Hz), 3,71 (4H, m), 3,51 (2H, m), 2,44 (4H, m).

(6-5): 4-[4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil]morfolina (II-6)

Se añadieron 108 mg (0,780 mmol) de carbonato de potasio y 0,094 ml (1,04 mmol) de 1-bromo-2-butino a una solución de N,N-dimetilformamida de 187 mg (0,520 mmol) de 4-[(E)-2-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etenosulfonil]fenol (XVI-6) obtenido en lo anterior (6-4), y se agitó durante 4 horas. Se añadió salmuera a la misma y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/cloroformo = 1/1 → 1/2 → acetato de etilo) para producir 0,0238 g (0,0578 mmol) de 4-[4-[(E)-2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)vinil]bencil]morfolina (II-6) (rendimiento del 11 %). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 7,35-7,44 (4H, m), 7,07 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 15,5$ Hz), 4,71 (2H, m), 3,69 (4H, m), 3,50 (2H, s), 2,43 (4H, m), 1,86 (3H, s).

(6-6): N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-6)

Según el mismo procedimiento que en lo anterior (1-7 y 1-8) pero usando el compuesto (II-6) obtenido en lo anterior (6-5), se obtuvo N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-6). Sus propiedades físicas se muestran a continuación.

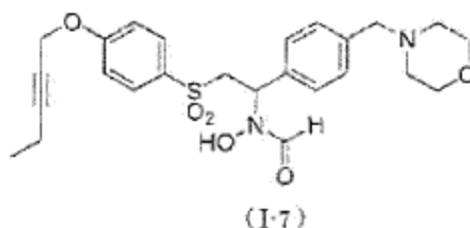
EM (FAB) m/z : 473 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,45 (0,6H, s), 8,11 (0,4H, s), 7,80-7,88 (2H, m), 7,23-7,32 (4H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 5,63 (0,6H, m), 5,38 (0,4H, m), 4,75 (2H, m), 4,19 (0,4H, m), 4,03 (0,6H, m), 3,64-3,71 (4H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 2,39 (4H, m), 1,87 (3H, m).

Ejemplo 7

N-hidroxi-N-[1-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-2-(4-pent-2-iniloxibenconesulfonil)etil]formamida (I-7)

[Fórmula química 13]



Según la misma operación que en el ejemplo 6, se obtuvo el compuesto (I-7) mencionado anteriormente.

EM (FAB) m/z: 487 (M+H)⁺.

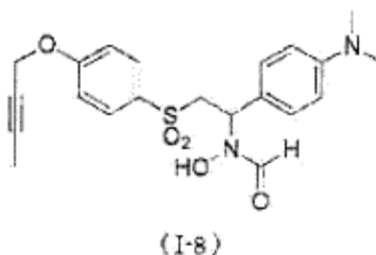
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,44 (0,6H, s), 8,11 (0,4H, s), 7,78-7,88 (2H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,06-7,16 (2H, m), 5,63 (0,6H, dd, J = 3,6, 12,3 Hz), 5,38 (0,4H, dd, J = 3,0, 10,1 Hz), 4,75 (2H, m), 4,18 (0,4H, dd, J = 10,1, 15,7 Hz), 4,03 (0,6H, dd, J = 12,3, 14,6 Hz), 3,72 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,64-3,70 (4H, m), 3,41-3,48 (3H, m), 2,36-2,43 (4H, m), 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz).

Según los esquemas 1 a 4 y según el mismo procedimiento que en los ejemplos 1 a 7 se obtuvieron los siguientes compuestos (I-8 a I-28).

Ejemplo 8

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxifoxmamida (I-8)

[Fórmula química 14]



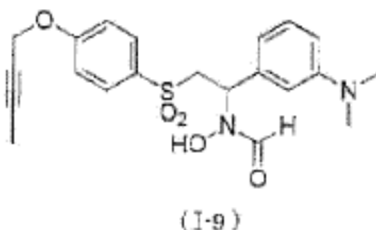
EM (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,40 (0,5H, s), 8,04 (0,5H, s), 7,73-7,89 (2H, m), 7,02-7,22 (4H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,7Hz), 5,49-5,58 (0,5H, m), 5,22-5,31 (0,5H, m), 4,73 (2H, d, J = 9,2 Hz), 3,98-4,23 (1H, m), 3,37-3,55 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,91 (3H, s), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 9

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-9)

[Fórmula química 15]



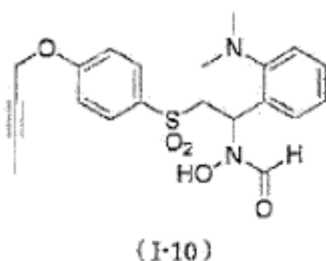
EM (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,45 (0,5H, s), 8,07 (0,5H, s), 7,77-7,89 (2H, m), 7,04-7,21 (4H, m), 6,57-6,68 (2H, m), 5,54-5,62 (0,5H, m), 5,27-5,34 (0,5H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 4,00-4,25 (1H, m), 3,41-3,54 (1H, m), 2,90-2,95 (6H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 10

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(2-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxiformamida (I-10)

[Fórmula química 16]



EM (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

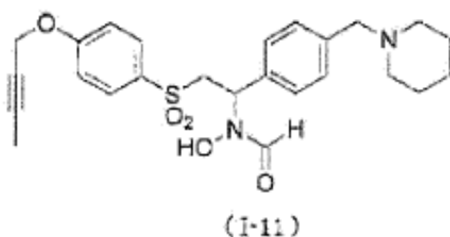
5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,31 (0,6H, s), 8,08 (0,4H, s), 7,88 (0,6H, d, J = 9,2 Hz), 7,83 (0,4H, d, J = 8,7 Hz), 7,07-7,42 (6H, m), 6,57-6,68 (2H, m), 6,04 (0,4H, dd, J = 2,7, 10 Hz), 5,88 (0,6H, dd, J = 2,7, 11 Hz), 4,71-4,78 (2H, m), 3,99-4,08 (1H, m), 3,39-3,51 (1H, m), 2,61 (2,4H, s), 2,54 (3,6H, s), 1,86 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 11

10

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida (I-11)

[Fórmula química 17]



15

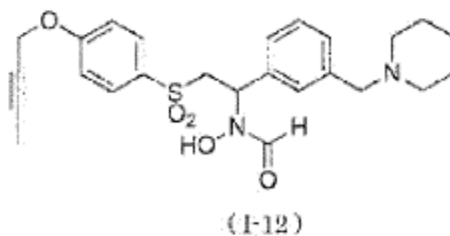
EM (ESI) m/z: 471 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,28 (0,6H, s), 8,10 (0,4H, s), 7,77-7,89 (2H, m), 7,04-7,30 (6H, m), 5,61-5,69 (0,6H, m), 5,31-5,39 (0,4H, m), 4,69-4,78 (2H, m), 3,99-4,26 (1H, m), 3,35-3,53 (3H, m), 2,37 (4H, s. a.), 1,87 (3H, s. a.), 1,35-1,59 (6H, m).

Ejemplo 12

25 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]hidroxiformamida (I-12)

[Fórmula química 18]



30

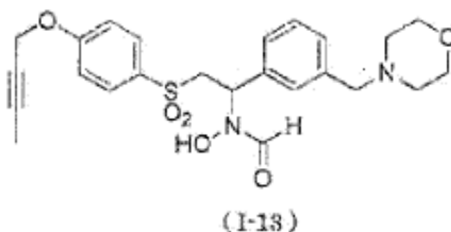
EM (ESI) m/z: 471 (M+H)⁺.

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,38 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,77-7,89 (2H, m), 7,04-7,30 (6H, m), 5,70 (0,5H, dd, J = 3,7, 11 Hz), 5,30-5,38 (0,5H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 4,01-4,27 (1H, m), 3,23-3,60 (3H, m), 2,30 (4H, s. a.), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,31-1,55 (6H, m).

Ejemplo 13

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxi-formamida (I-13)

[Fórmula química 19]



5

EM (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,46 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,78-7,90 (2H, m), 7,06-7,31 (6H, m), 5,65 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,35-5,42 (0,5H, m), 4,70-4,78 (2H, m), 3,98-4,26 (1H, m), 3,68 (4H, dd, J = 4,6, 4,6 Hz), 3,39-3,54 (3H, m), 2,36-2,44 (4H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

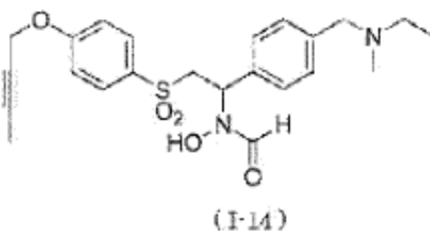
10

Ejemplo 14

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{4-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil]-N-hidroxiformamida (I-14)

15

[Fórmula química 20]



20

EM (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,35 (0,5H, s), 8,11 (0,5H, s), 7,78-7,89 (2H, m), 7,06-7,28 (6H, m), 5,65 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,32-5,40 (0,5H, m), 4,71-4,77 (2H, m), 3,99-4,24 (1H, m), 3,38-3,53 (3H, m), 2,38 (3H, c, J = 7,3 Hz), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz).

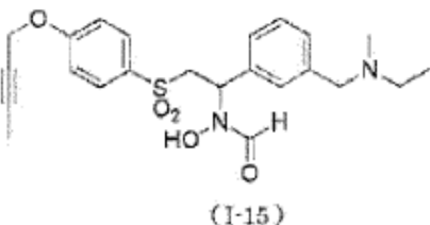
25

Ejemplo 15

N-(2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{3-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil)-N-hidroxiformamida (I-15)

30

[Fórmula química 21]



35

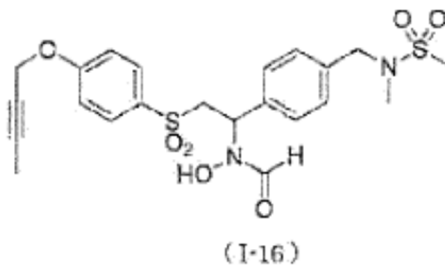
EM (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,37 (0,5H, s), 8,11 (0,5H, s), 7,78-7,90 (2H, m), 7,06-7,34 (6H, m), 5,70 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,32-5,40 (0,5H, m), 4,70-4,78 (2H, m), 4,00-4,22 (1H, m), 3,29-3,59 (3H, m), 2,38 (3H, c, J = 6,9 Hz), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,03 (3H, t, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 16

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilmetanosulfonamida (I-16)

5 [Fórmula química 22]



EM (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺.

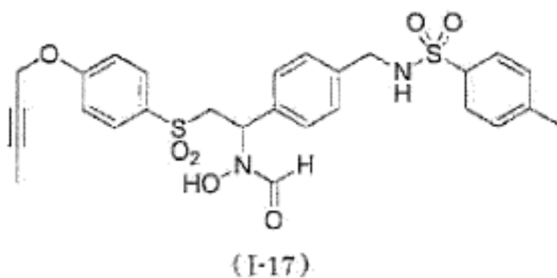
10 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,22 (0,5H, s. a.), 8,11 (0,5H, s. a.), 7,75-7,86 (2H, m), 7,09-7,42 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 9,2 Hz), 5,70 (0,5H, s. a.), 5,40 (0,5H, s. a.), 4,83-4,89 (2H, m), 4,18 (2H, s), 3,86-4,16 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,63 (3H, s), 1,84 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 17

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilbencenosulfonamida (I-17)

[Fórmula química 23]

20



EM (ESI) m/z: 557(M+H)⁺.

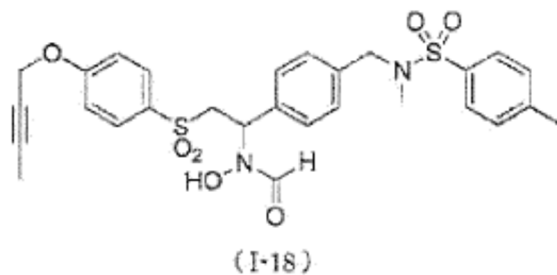
25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,37 (0,6H, s. a.), 8,03 (0,4H, s. a.), 7,69-7,88 (4H, m), 7,04-7,33 (8H, m), 5,61 (0,6H, dd, J = 3,6, 12 Hz), 5-5,39 (0,4H, m), 4,70-4,83 (2H, m), 3,92-4,17 (3H, m), 3,36-3,51 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 18

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida (I-18)

[Fórmula química 24]

30



35

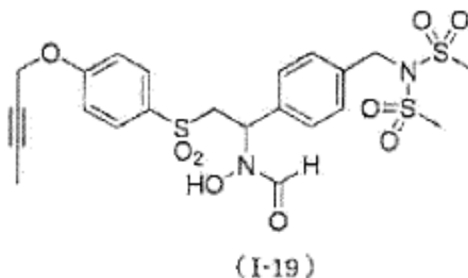
EM (ESI) m/z: 571 (M+H)⁺.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,47 (0,6H, s. a.), 8,11 (0,4H, s. a.), 7,78-7,89 (2H, m), 7,70 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,23-7,32 (4H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 5,64 (0,6H, dd, $J = 3,6, 12$ Hz), 5,36-5,43 (0,4H, m), 4,71-4,78 (2H, m), 3,96-4,22 (3H, m), 3,38-3,52 (1H, m), 2,58 (1,2H, s), 2,54 (1,8H, s), 2,45 (3H, s), 1,87 (3H, t, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo 19

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilsulfonilmetanosulfonamida (I-19)

[Fórmula química 25]



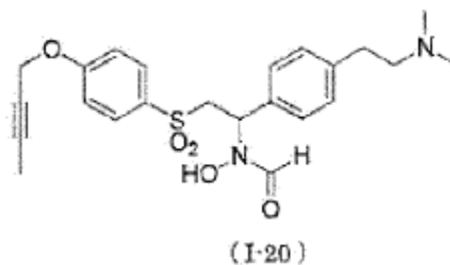
EM (ESI) m/z : 559 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,12 (0,5H, s. a.), 8,21 (0,5H, s. a.), 7,80 (2H, s. a.), 7,35-7,44 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,14 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,41 (0,5H, s. a.), 5,71 (0,5H, s. a.), 4,87 (2H, c, $J = 2,3$ Hz), 4,83 (2H, s), 4,00-4,16 (1H, m), 3,84-3,98 (1H, m), 3,25 (6H, s), 1,84 (3H, t, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo 20

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-dimetilaminoetil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-20)

[Fórmula química 26]



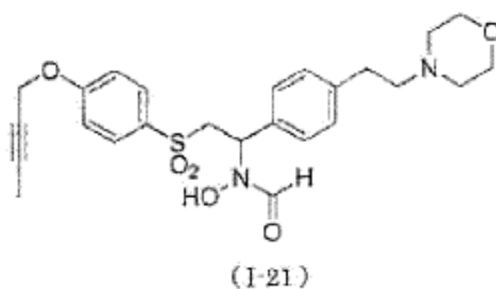
EM (ESI) m/z : 445 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,30 (0,5H, s), 8,14 (0,5H, s), 7,76-7,89 (2H, m), 7,00-7,24 (6H, m), 5,71 (0,5H, dd, $J = 3,7, 11$ Hz), 5,29-5,36 (0,5H, m), 4,69-4,76 (2H, m), 4,02-4,21 (1H, m), 3,42-3,59 (1H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,10-2,28 (2H, m), 2,19 (6H, s), 1,87 (3H, t, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo 21

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-morfolin-4-ilet)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-21)

[Fórmula química 27]



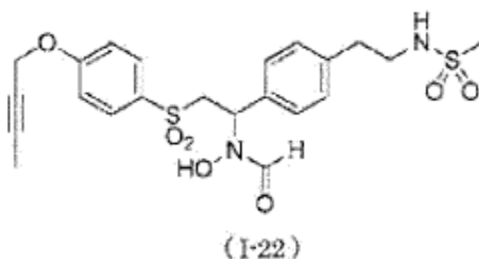
EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,44 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,77-7,89 (2H, m), 7,05-7,27 (6H, m), 5,62 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,32-5,39 (0,5H, m), 4,69-4,78 (2H, m), 3,96-4,23 (1H, m), 3,71 (4H, dd, J = 4,1, 4,6 Hz), 3,39-3,53 (1H, m), 2,69-2,77 (2H, m), 2,43-2,56 (6H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 22

- 10 N-(2-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]fenil}etil)metanosulfonamida (I-22)

[Fórmula química 28]

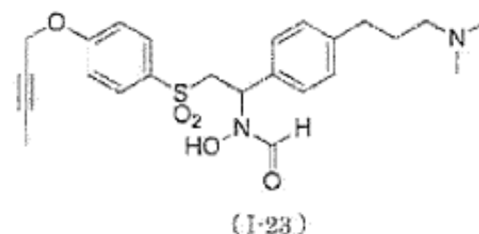


- 15 EM (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺.
- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,39 (0,5H, s), 8,07 (0,5H, s), 7,78-7,89 (2H, m), 7,05-7,30 (6H, m), 5,65 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,33-5,41 (0,5H, m), 4,70-4,78 (2H, m), 3,95-4,21 (1H, m), 3,31-3,52 (3H, m), 2,80-2,91 (5H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 23

- 25 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dimetilaminopropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-23)

[Fórmula química 29]



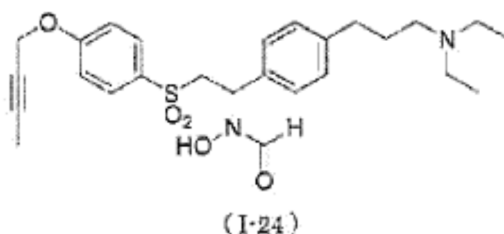
- 30 EM (ESI) m/z: 459 (M+H)⁺.
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,06-8,13 (1H, m), 7,74-7,88 (2H, m), 7,02-7,24 (6H, m), 5,64-5,75 (0,5H, m), 5,22-5,32 (0,5H, m), 4,68-4,76 (2H, m), 4,02-4,22 (1H, m), 3,40-3,58 (1H, m), 2,51 (2H, dd, J = 7,3, 7,8 Hz), 2,17 (2H, dd, J = 7,3, 7,8 Hz), 2,08 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,52-1,66 (2H, m).

Ejemplo 24

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dietilaminopropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-24)

[Fórmula química 30]

5



EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

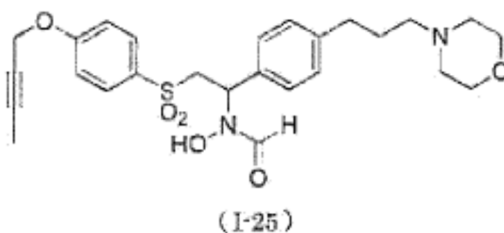
10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,29 (0,5H, s), 8,07 (0,5H, m), 7,75-7,89 (2H, m), 7,04-7,24 (6H, m), 5,64 (0,5H, dd, J = 3,7, 11 Hz), 5,28-5,37 (0,5H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 4,00-4,23 (1H, m), 3,41-3,55 (1H, m), 2,33-2,60 (6H, m), 1,87 (3H, t, J=2,3 Hz), 1,61-1,72 (2H, m), 0,91-1,01 (6H, m).

Ejemplo 25

15

N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-25)

[Fórmula química 31]



20

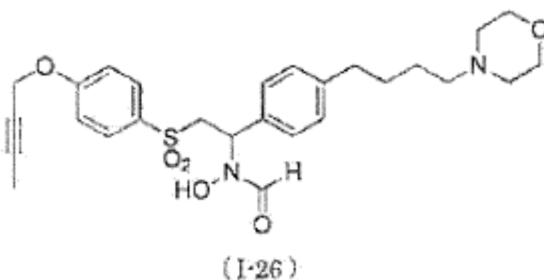
EM (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,37 (0,5H, s), 8,08 (0,5H, s), 7,76-7,89 (2H, m), 7,04-7,24 (6H, m), 5,64 (0,5H, dd, J = 3,7, 12 Hz), 5,29-5,38 (0,5H, m), 4,68-4,77 (2H, m), 3,98-4,23 (1H, m), 3,67 (4H, s. a.), 3,40-3,53 (1H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,24-2,46 (6H, m), 1,87 (3H, t, J = 2,3 Hz), 1,65-1,76 (2H, m).

Ejemplo 26

30 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(4-morfolin-4-ilbutil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida (I-26)

[Fórmula química 32]



35

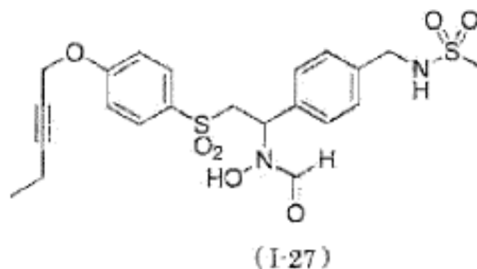
EM (ESI) m/z: 515 (M+H)⁺.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,41 (0,5H, s), 8,10 (0,5H, s), 7,77-7,89 (2H, m), 7,05-7,24 (6H, m), 5,57-5,66 (0,5H, m), 5,31-5,38 (0,5H, m), 4,69-4,77 (2H, m), 3,97-4,23 (1H, m), 3,67 (4H, dd, $J = 4,1, 4,6$ Hz), 3,40-3,53 (1H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,24-2,46 (6H, m), 1,87 (3H, t, $J = 2,3$ Hz), 1,39-1,63 (4H, m).

5 Ejemplo 27

N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-pent-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida (I-27)

[Fórmula química 33]



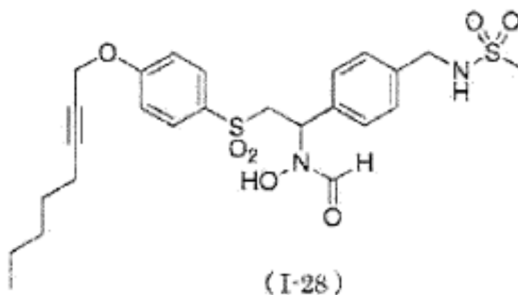
EM (ESI) m/z : 495 ($M+H$) $^+$.

15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,29 (0,6H, s), 8,00 (0,4H, s), 7,75-7,88 (2H, m), 7,23-7,35 (4H, m), 7,05-7,16 (2H, m), 5,66 (0,6H, dd, $J = 3,7, 12$ Hz), 5,31-5,41 (0,4H, m), 4,71-4,80 (2H, m), 4,26 (2H, s. a.), 3,95-4,18 (1H, m), 3,39-3,50 (1H, m), 2,89 (3H, s. a.), 2,24 (2H, t. c., $J = 1,8, 7,3$ Hz), 1,14 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

20 Ejemplo 28

N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-oct-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida (I-28)

[Fórmula química 34]



25 EM (ESI) m/z : 537 ($M+H$) $^+$.

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 8,35 (0,6H, s), 8,03 (0,4H, s), 7,76-7,88 (2H, m), 7,27-7,36 (4H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 5,66 (0,6H, dd, $J = 3,7, 12$ Hz), 5,34-5,42 (0,4H, m), 4,72-4,82 (2H, m), 4,23-4,33 (2H, m), 3,94-4,18 (1H, m), 3,38-3,51 (1H, m), 2,90 (1,2H, s), 2,89 (1,8H, s), 2,22 (2H, tt, $J = 2,3, 7,3$ Hz), 1,45-1,55 (2H, m), 1,23-1,38 (4H, m), 0,87 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

35 Ejemplo de prueba 1

Prueba de inhibición de ADAM17

La secuencia de nucleótidos de ADAM17 se notificó por Moss *et al.* (Moss, M. L. *et al.*, Nature 1997, 385, 733-736). Por consiguiente, el ADNc se obtuvo a partir de células THP-1 de una línea celular monocítica humana en la forma habitual, y esto se insertó en un vector de expresión, y después el vector se transformó en células de mamífero o células de insecto para hacer, de ese modo, que las células expresen ADAM17.

En la prueba de inhibición de ADAM17, se usó ADAM17 obtenida de la manera anterior como una enzima, y se usó un sustrato sintético fluorescente Nma (ácido N-metilnitrílico)-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Lys-Dnp (dinitrofenilo)-D-Arg-NH₂ que contiene la secuencia escindida por ADAM17 de un TNF unido a la membrana como el

sustrato. Usándolos en la prueba, se midió la actividad de ADAM17 en presencia o ausencia de la sustancia de prueba. El método de prueba de inhibición de ADAM17 se menciona a continuación.

Concretamente, se mezclaron 90 µl de un líquido enzimático preparado para que tuviera 14 unidades en un tampón de ensayo A (tampón de tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,5) que contenía cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM, azida de sodio al 0,004 % y 2 mg/ml de seroalbúmina bovina) (la cantidad de enzima que puede descomponer 1 pmol de sustrato a 25 °C durante 1 minuto se definió que fuera de 1 unidad) y 90 µl de un sustrato sintético fluorescente preparado para que fuera de 20 µM en un tampón de ensayo B (tampón de tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,5) que contenía cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM, azida de sodio al 0,004 % y PLURONIC F-68 al 0,05 %), y se hicieron reaccionar a 37 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, usando un medidor de intensidad de fluorescencia (Fluoroskan Ascent), el líquido de reacción se analizó a una longitud de onda de excitación de 355 nm y a una longitud de onda de medición de 460 nm para determinar la actividad enzimática en el mismo.

A partir de la actividad enzimática en presencia o ausencia del compuesto de prueba, se determinó el porcentaje de inhibición, y se calculó el 50 % de la concentración inhibitoria (CI50) del compuesto de prueba.

Se muestra en la tabla 1 el 50 % de la concentración inhibitoria frente a ADAM17 del derivado de N-hidroxiformamida de la invención, como se determina en esta prueba.

[Tabla 1]

Compuesto	Valor de CI50 (nM)
I-1	5,2
I-2	7,2
I-3	8,2
I-4	5,8
I-5	7,2
I-6	18
I-7	55

Ejemplo de prueba 2

Prueba de inhibición de ADAM10

El ADNc de ADAM10 se obtuvo a partir de células THP-1 en la forma habitual, y esto se insertó en un vector de expresión, y después el vector se transformó en células de mamífero o células de insecto para hacer, de ese modo, que las células expresen ADAM10. En la prueba de inhibición de ADAM10, se usó ADAM10 obtenida de la manera anterior como una enzima, y un sustrato sintético fluorescente Nma (ácido N-metilantranílico)-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Lys-Dnp (dinitrofenilo)-D-Arg-NH₂ como el sustrato. Usándolos en la prueba, se midió la actividad de ADAM10 en presencia o ausencia de la sustancia de prueba. El método de la prueba de inhibición de ADAM10 se menciona a continuación.

Concretamente, se mezclaron 90 µl de un líquido enzimático preparado usando un tampón de ensayo A (tampón de tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,5) que contenía cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM, azida de sodio al 0,004 % y 2 mg/ml de seroalbúmina bovina), y 90 µl de un sustrato sintético fluorescente preparado para que fuera de 20 µM en un tampón de ensayo B (tampón de tris-clorhidrato 50 mM (pH 7,5) que contenía cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM, azida de sodio al 0,004 % y PLURONIC F-68 al 0,05 %), y se hicieron reaccionar a 25 °C durante 5 horas. Posteriormente, usando un medidor de intensidad de fluorescencia (Fluoroskan Ascent), el líquido de reacción se analizó a una longitud de onda de excitación de 355 nm y a una longitud de onda de medición de 460 nm para determinar la actividad enzimática en el mismo.

A partir de la actividad enzimática en presencia o ausencia del compuesto de prueba, se determinó el porcentaje de inhibición, y se calculó el 50 % de la concentración inhibitoria (CI50) del compuesto de prueba.

Se muestra en la tabla 2 el 50 % de la concentración inhibitoria frente a ADAM10 del derivado de N-hidroxiformamida de la invención, como se determina en esta prueba.

[Tabla 2]

Compuesto	Valor de CI50 (nM)
I-1	13
I-2	22

I-3	42
I-4	40
I-5	19
I-6	70
I-7	90

Aplicabilidad industrial

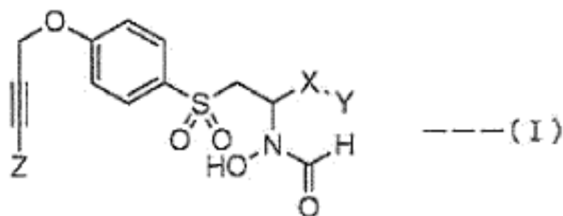
5 El derivado de N-hidroxiformamida de la invención presenta una excelente actividad inhibidora de ADAM17 y es útil como medicamento para el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con ADAM17. Además, del derivado de N-hidroxiformamida de la invención, aquellos que tienen una actividad inhibidora de ADAM17 y que tienen adicionalmente una actividad inhibidora de ADAM10 son más útiles como medicamento para el tratamiento y la prevención de trastornos con los que tanto ADAM17 como ADAM10 están estrechamente relacionados.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) siguiente, o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

[Fórmula química 1]



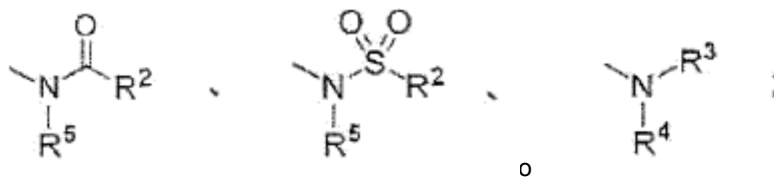
en la que X representa un grupo fenileno;

Y representa un átomo de hidrógeno, o $-(CH_2)_mR^1$;

m indica un número entero de desde 0 hasta 4;

R^1 representa:

[Fórmula química 2]



R^2 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcoxilo C_1-C_6 ;

R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , o R^3 y R^4 pueden formar un heteroanillo que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente a los mismos;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo alquilsulfonylo C_1-C_6 ;

Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 .

2. El compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es lo siguiente:

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dietilaminometilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminometilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-2-metoxiacetamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}metanosulfonamida,

N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}benzamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,

N-hidroxi-N-[1-(4-morfolín-4-ilmetilfenil)-2-(4-pent-2-iniloxibencenosulfonil)etil]formamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxiformamida,

N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxiformamida,

- 5 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(2-dimetilaminofenil)etil]-N-hidroxiformamida,
 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(4-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,
 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-piperidín-1-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,
 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(3-morfolín-4-ilmetilfenil)etil]-N-hidroxiformamida,
 10 N-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{4-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil]-N-hidroxiformamida,
 N-(2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-{3-[(etilmetilamino)metil]fenil}etil)-N-hidroxiformamida,
 15 N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilmetanosulfonamida,
 N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-4-metilbencenosulfonamida,
 N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-4,N-dimetilbencenosulfonamida,
 20 N-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]bencil}-N-metilsulfonilmetanosulfonamida,
 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-dimetilaminoetil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(2-morfolín-4-iletíl)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 25 N-(2-{4-[2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-(formilhidroxiamino)etil]fenil}etil)metanosulfonamida,
 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dimetilaminopropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 30 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-dietilaminopropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(3-morfolín-4-ilpropil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 N-{2-(4-but-2-iniloxibencenosulfonil)-1-[4-(4-morfolín-4-ilbutil)fenil]etil}-N-hidroxiformamida,
 35 N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-pent-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida, o
 N-{4-[1-(formilhidroxiamino)-2-(4-oct-2-iniloxibencenosulfonil)etil]bencil}metanosulfonamida.
- 40 3. Un medicamento que contiene, como principio activo en el mismo, un compuesto o una sal del mismo o un solvato del mismo como se indica en la reivindicación 1 o 2.
4. El medicamento según la reivindicación 3, que es un inhibidor de ADAM17.
- 45 5. El medicamento según la reivindicación 3, que es un agente preventivo o un agente de tratamiento para artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, sepsis, infección aguda, asma, dermatitis atópica, psoriasis, o cáncer.