

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 533**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2016** **E 16153702 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 3199534**

54 Título: **Compuestos de bencenosulfonamida, método para su síntesis y uso de los mismos en medicina y cosméticos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.01.2019

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
Les Templiers 2400 Route des Colles
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**OUVRY, GILLES;
BHURRUTH-ALCOR, YUSHMA;
HARRIS, CRAIG;
DEPREZ, BENOÎT y
BOUROTTE, MARYLINE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 695 533 T3

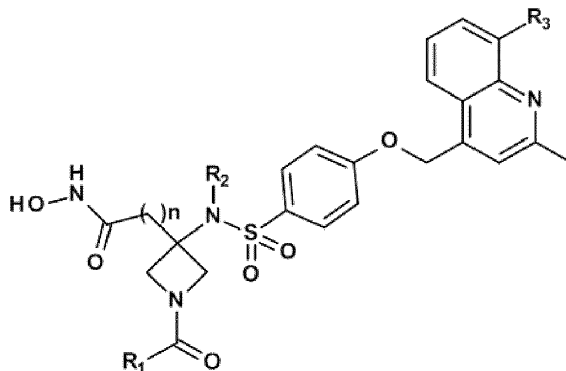
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de bencenosulfonamida de fórmula (I) a continuación:



(I),

al proceso para preparar los compuestos de fórmula (I), y a los compuestos de fórmula (I) para uso en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos. Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la enzima convertidora de TNF α , también conocida como TACE o ADAM17. Por consiguiente, son de uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos mediados por TNF α . La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) en composiciones cosméticas.

Antecedentes de la técnica

Las adalisininas ("ADAM" o "A Disintegrin and Metalloproteinase", por sus siglas en inglés) son una subfamilia de enzimas metaloendopeptidasa de zinc. Su ectodominio comprende un dominio de proteasa, cuya activación es dependiente de zinc, un dominio de disintegrina y un dominio rico en cisteína. Hasta la fecha, se han identificado al menos 30 ADAM diferentes, de los cuales el primero caracterizado fue ADAM17, también conocido como TACE (enzima convertidora de TNF α) [Gueydan C et al. Med. Sci. 1997, 13, 83-88; Black R.A et al. Nature 1997, 385: 729-733; Moss et al. Nature 1997, 385: 733-736]. El ARNm de TACE está presente en muchos tejidos y más particularmente en monocitos, macrófagos y linfocitos T, pero también en queratinocitos, por ejemplo. TACE es responsable de la escisión de pro-TNF α , una proteína de membrana de 26 kDa, que da lugar a la liberación de TNF α soluble biológicamente activo, una proteína de 17kDa [Schlondorff et al. 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.

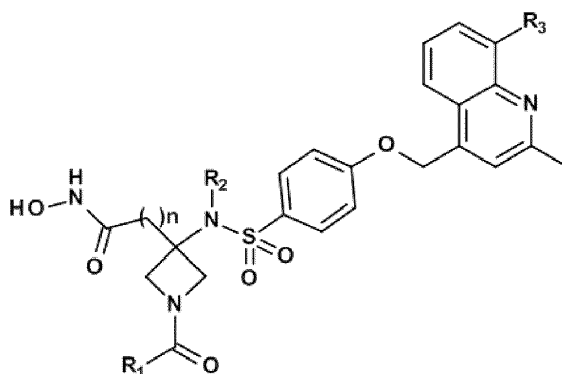
El TNF α está involucrado en un gran número de procesos biológicos proinflamatorios [Aggarwal et al, Eur. Cytokine Netw., 1996, 7: 93-124]. Varios estudios farmacológicos y clínicos han demostrado de manera obvia que el bloqueo de los efectos de TNF α con anticuerpos anti-TNF α específicos o biológicos anti-TNF α (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) es beneficioso en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide [Feldman et al. Lancet, 1994, 344, 1105], diabetes mellitus no dependiente de insulina [Lohmander L.S et al. Arthritis Rheum, 1993, 36, 1214-1222], o enfermedad de Crohn [MacDonald et al. Clin. Exp. Immunol. 1990, 81, 301].

El TNF α también desempeña un papel fundamental durante el fenómeno inflamatorio desencadenado en las lesiones de la psoriasis. Los niveles séricos de TNF α son elevados en pacientes psoriáticos [Mussi A et al. J. Biol. Regul Homeost Agents, 1997, 11, 115-118]; los niveles de TNF α también son elevados en las placas de psoriasis reales [Bonifati C. et al. Clin. Exp. Dermatol., 1994, 19, 383-387]. Las células clave en la fisiopatología de la psoriasis son los queratinocitos, las células dendríticas y ciertos linfocitos T. La interacción entre estas familias de células da como resultado una cascada inflamatoria que conduce a las lesiones características de la psoriasis con la liberación de TNF α [Kupper TS, N. Engl. J. Med, 2003, 349, 1987-1990]. Los estudios clínicos para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave con productos biológicos anti-TNF α (Etanercept, Adalimumab, Infliximab) han demostrado su eficacia tanto en las lesiones de psoriasis como en la calidad de vida de los pacientes [Ortonne JP, Annales de dermatologie et de venereologie {Annals of dermatology and venereology}, 2005, 132 (8-9 pt2), 4S6-9 y 2005, 132, 9S01-9S70].

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

Compendio

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I):



(I)

en el que:

- 5 R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteoaralquilo, un radical heteoaralquilo sustituido, un radical alcoxi, un radical alcoxi sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical amino, un radical amino sustituido, un radical amino cíclico, o un radical amino heterocíclico;

- 10 R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical alquilo sustituido;

R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un radical halógeno, o un radical nitrilo; y

n es 0 ó 1.

- 15 La presente invención también proporciona sales y enantiómeros, que incluyen sales y enantiómeros farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I). La presente invención también proporciona composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) y un vehículo o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la invención es un compuesto como se define en el presente documento como un medicamento.

- 20 Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de TACE. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que implican la inhibición de la producción de $TNF\alpha$.

Las enfermedades, trastornos o afecciones incluyen, entre otras, enfermedades inflamatorias de la piel, como psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, acné, dermatitis de contacto alérgica y queratosis actínica.

Descripción detallada

- 25 La presente invención proporciona nuevas moléculas que inhiben la enzima TACE (enzima convertidora de $TNF\alpha$) y, como resultado, inhiben la secreción del $TNF\alpha$ soluble (forma activa de $TNF\alpha$) por las células. Estas nuevas moléculas son, por lo tanto, ingredientes activos potenciales para el tratamiento de afecciones patológicas que implican una disminución o una inhibición de la producción de $TNF\alpha$.

- 30 A modo ilustrativo y no limitativo, estas afecciones patológicas son, por ejemplo, el choque séptico, choque hemodinámico, malaria, enfermedades inflamatorias del intestino (EII), como la enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias de los huesos, infecciones micobacterianas, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, ataque isquémico, rechazo de trasplantes, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedades relacionadas con fenómenos de angiogénesis, enfermedades autoinmunes, osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis juvenil crónica, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no insulino dependiente, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inflamación ocular y enfermedades inflamatorias de la piel, como, por ejemplo, psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, acné, dermatitis de contacto alérgica y queratosis actínica.

Estas moléculas también son ingredientes activos potenciales para el tratamiento de afecciones patológicas

neurológicas que son de naturaleza inflamatoria, por lo que sería de gran interés reducir la producción de TNF α . Estas afecciones patológicas enumeradas a continuación de manera no limitativa son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, los trastornos parkinsonianos, la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, las enfermedades autonómicas del sistema nervioso, el dolor dorsal, el edema cerebral, los trastornos cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunes desmielinizantes 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, polineuropatía, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y accidente cerebrovascular.

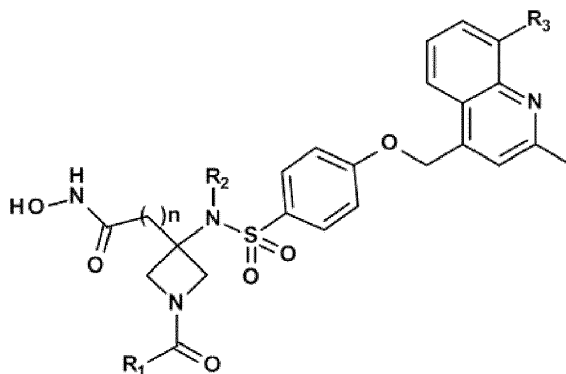
Los inhibidores de TACE son suficientemente conocidos. Sin embargo, un gran número de estos inhibidores no actúan selectivamente sobre la enzima TACE en comparación con otras enzimas de la familia de ADAM y/o de las metaloproteinasas de matriz (MMP).

A medida que sucede, la inhibición no selectiva de estas familias de enzimas induce efectos secundarios adversos observados in vivo. Por ejemplo, la inhibición de MMP-1 (colagenasa-1) se ha asociado con problemas de toxicidad musculoesquelética. Como un inhibidor no selectivo, también se puede mencionar Apratastat, un inhibidor conocido probado clínicamente en la fase 2 para el tratamiento de la artritis reumatoide (Curr Opin Investig Drugs. 2006 Nov; 7 (11), 1014-1019). Este inhibidor no es selectivo para la enzima TACE en comparación con ciertas MMP (documento WO 00/44709, página 251, tabla 10, ejemplo 61).

Otros inhibidores de TACE, que también son conocidos y que forman parte de la misma familia que Apratastat, concretamente el de los derivados de bencenosulfonamida cíclicos, se han descrito en los documentos WO 00/44709 y WO 97/18194. Otras patentes (documentos WO 96/00214, WO 97/22587, WO98/33768) reivindican inhibidores de MMP y/o TACE para los cuales la parte de bencenosulfonamida está separada de la función del ácido hidroxámico por un solo átomo de carbono. Las publicaciones que describen los inhibidores de MMP de este tipo de manera más general también son publicaciones de MacPherson et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 2525 y la publicación de Tamura et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 640. Otros ejemplos de inhibidores de MMP/TACE para los cuales la función sulfonamida se separa del ácido hidroxámico mediante una serie de dos átomos de carbono se describen en las patentes WO 98/16503, WO 98/16506, WO 98/16514, WO 98/16520, WO2011/1088, WO2011/1089, WO2011/33009 y WO2011/33010. Otros ejemplos de inhibidores de MMP para los cuales la función de sulfonamida se separa del ácido hidroxámico por una serie de dos átomos de carbono también se describen en el documento WO 2008/045671. El documento US2006211730 describe derivados del ácido hidroxámico como inhibidores de TACE.

Los compuestos de fórmula (I) proporcionados en este documento muestran una buena actividad inhibidora de TACE en un entorno celular (célula mononuclear de sangre periférica humana) con una IC₅₀ menor o igual a 1 μ M. Además, los compuestos inhiben la enzima TACE de forma selectiva en comparación con MMP1. Además, los compuestos tienen propiedades adecuadas para la administración tópica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) siguientes:



(I)

en el que:

R₁ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteoaralquilo, un radical heteoaralquilo sustituido, un radical alcoxi, un radical alcoxi sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical amino, un radical amino sustituido, un radical amino cíclico, o un radical amino heterocíclico;

R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical alquilo sustituido;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un radical halógeno, o un radical nitrilo; y

n es 0 ó 1.

- 5 La presente invención también proporciona sales del compuesto de fórmula (I). Más específicamente, las sales son sales farmacéuticamente y/o fisiológicamente aceptables del compuesto de fórmula (I). Además, la presente invención proporciona enantiómeros, en particular, enantiómeros farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I).

- 10 Adicionalmente, en el presente documento se proporcionan sales de los compuestos de fórmula (I) formados con un ácido farmacéuticamente aceptable, sales de los compuestos de fórmula (I) formados con una base farmacéuticamente aceptable y enantiómeros de los compuestos de fórmula (I).

- 15 Las sales de los compuestos de fórmula (I) formados con un ácido farmacéuticamente aceptable, incluyen sales formadas con un ácido orgánico o con un ácido inorgánico. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohálicos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido pícrico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido maleico, ácido canforsulfónico y ácido fumárico.

- 20 Las sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con una base farmacéuticamente aceptable incluyen sales formadas con una base orgánica o con una base inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de calcio. Las bases orgánicas adecuadas comprenden aminas y aminoácidos. Los ejemplos de aminas incluyen, pero no se limitan a, aminas alifáticas o aromáticas, primarias, secundarias o terciarias, como metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina, los 4 isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, dietanolfenilamina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina o isoquinolina. Los ejemplos de aminoácidos incluyen, entre otros, lisina, arginina y ornitina.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alquilo" comporta una cadena basada en hidrocarburos saturada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono inclusive son metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2 -metilpentilo, 1-metilhexilo, 3-metilheptilo y las otras formas isómeras de los mismos.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alquilo inferior" comporta una cadena basada en hidrocarburos saturada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono inclusive son metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, n-butilo, pentilo y las otras formas isómeras de los mismos.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alquenilo" comporta una cadena basada en hidrocarburos insaturados, lineal o ramificada, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más enlaces dobles. Ejemplos de alquenilo que contienen de 2 a 10 átomos de carbono son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y sus formas isoméricas.

- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alquinilo" comporta una cadena basada en hidrocarburos insaturados, lineal o ramificada, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que comprende uno o más enlaces triples. Se puede citar, por ejemplo, etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo y pent-4-inilo.

- Como se usa en este documento, la expresión "radical alquilo sustituido" comporta un "radical alquilo" como se definió anteriormente, es decir, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales o átomos, como un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amina y un radical amida.

- 50 Como se usa en este documento, la expresión "radical alquilo inferior sustituido" comporta un "radical alquilo inferior" como se definió anteriormente, es decir, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales o átomos, como un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amina y un radical amida.

- 55 Como se usa en este documento, la expresión "radical alquenilo sustituido" comporta un "radical alquenilo" como se definió anteriormente sustituido con uno o más radicales o átomos, como un átomo de halógeno, un radical alcoxi,

un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amino, y un radical amida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alquinilo sustituido" comporta un "radical alquinilo", como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales o átomos, como un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amino, y un radical amida.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" comporta una cadena basada en hidrocarburos saturados cíclicos que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Se hará mención, de manera no limitativa, de los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Como se usa en este documento, la expresión "cicloalquilo sustituido" comporta un "cicloalquilo", como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales elegidos entre un átomo de halógeno, un radical alcoxi, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amino y un radical amida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical arilo" comporta un anillo basado en hidrocarburo aromático o dos anillos basados en hidrocarburo aromático fusionados. Ejemplos de radicales arilo incluyen radicales fenilo y naftilo.

- 15 Como se usa en este documento, la expresión "radical arilo sustituido" comporta un "radical arilo", como se definió anteriormente, sustituido con uno o más radicales o átomos, como un alquilo, un alquilo sustituido, un alcoxi, un arilo, un halógeno, un hidroxilo, un ciano o un trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical aralquilo" comporta un alquilo como se define anteriormente sustituido con un arilo como se define anteriormente.

- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical aralquilo sustituido" comporta un aralquilo como se define anteriormente sustituidos con uno o más radicales o átomos, como un átomo de halógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un arilo, un radical trifluorometilo, un alcoxi radical, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amino o un radical amida.

- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical heterocíclico" comporta una cadena basada en hidrocarburos saturada o insaturada, cíclica o policíclica que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, S y N. Se hará una mención, de manera no limitativa, de radicales de morfolina, tetra-2H-pirano, piperidina o piperazina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical heterocíclico sustituido" comporta un radical heterocíclico como se definió anteriormente sustituido con uno o más radicales o átomos, tales como un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano o un trifluorometilo.

- 30 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical heteroarilo" comporta un radical heterocíclico aromático, es decir, una cadena basada en hidrocarburo aromático cíclico o policíclico, que comprende uno o más heteroátomos elegidos entre O, S y N.

Como se usa en este documento, la expresión "radical heteroarilo sustituido" comporta un radical heteroarilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más radicales o átomos, como un alquilo, un alcoxi, un arilo, un arilo sustituido, un halógeno, un hidroxilo, un ciano o un trifluorometilo.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical heteroaralquilo" comporta un radical alquilo como se define anteriormente sustituido con un radical heteroarilo como se define anteriormente.

Como se usa en este documento, la expresión "radical heteroaralquilo sustituido" comporta un radical heteroaralquilo como se definió anteriormente sustituido con uno o más radicales o átomos, tales como un alquilo, un alcoxi, un halógeno, un hidroxilo, un ciano o un trifluorometilo.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alcoxi" comporta un átomo de oxígeno sustituido con un radical alquilo como se define anteriormente. El radical alquilo puede ser ramificado, lineal, sustituido o no sustituido.

- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical alcoxi sustituido" comporta un radical alcoxi como se definió anteriormente sustituido con uno o más radicales, como un radical alquenilo, un átomo de halógeno, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical hidroxilo, un grupo ciano, un radical amino y un radical amida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "átomo de halógeno" comporta un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 50 Como se usa en el presente documento, la expresión "radical amino" puede ser un radical amino primario, secundario o terciario. El radical amino puede ser ramificado, lineal, sustituido o no sustituido.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical amino sustituido" comporta un radical amino como se

definió anteriormente sustituido con uno o más radicales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "amina cíclica" comporta un radical en el que el nitrógeno se ha incorporado en una estructura de anillo.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "amina heterocíclica" comporta una amina cíclica saturada o insaturada que comprende uno o más heteroátomos, tales como O, S o N.

Como se usa en el presente documento, la expresión "radical amida" puede ser un radical amida primario, secundario o terciario.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en los que:

- 10 R_1 es un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un radical alcoxi sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical amino, un radical amino sustituido, un radical amino cíclico, o un radical amino heterocíclico;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno o un radical alquilo inferior sustituido con un radical alcoxi,

- 15 R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un átomo de halógeno, o un radical nitrilo; y

n es 0 ó 1.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son aquellos para los cuales:

- 20 R_1 es un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical alcoxi que comprende un radical alquilo inferior o un radical amino sustituido que comprende un radical alquilo inferior;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior sustituido con un átomo de flúor; o un radical alquilo inferior sustituido con un radical alcoxi;

- 25 R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; un radical metoxi, o un radical etoxi, un átomo de flúor, o un radical nitrilo; y n es 0 ó 1.

En una realización preferida, los compuestos que tienen la fórmula (I) incluyen, entre otros, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

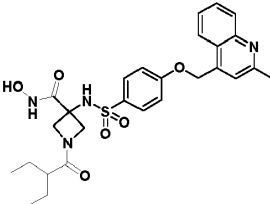
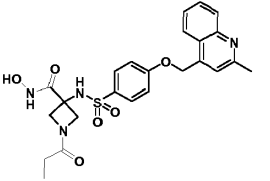
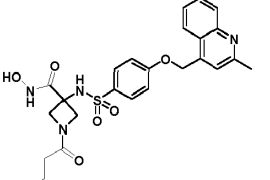
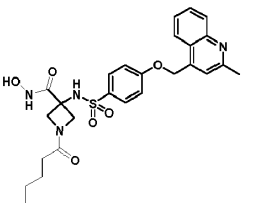
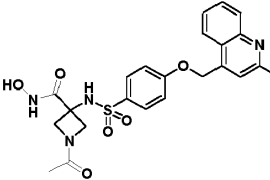
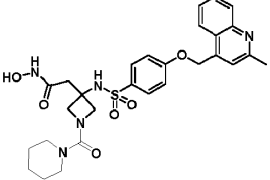
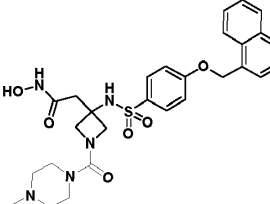
Tabla 1

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
1		2-(1-acetil-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
2		3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
3		2-(1-acetil-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
4a		N-hidroxi-2-(1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida
4b		N-hidroxi-2-(1-isobutiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida
4c		2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
4d		N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidín-3-il)acetamida
4e		2-(1-butiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
4f		N-hidroxi-2-(1-(2-metoxiacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
4g		N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidín-3-il)acetamida
4h		2-(1-(ciclopentanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
4i		2-(1-(2-etilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
4j		2-(1-(ciclohexanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida
5a		3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín e-1-carboxilato de etilo
5b		3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-1-carboxilato de metilo
5c		3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-1-carboxilato de alilo

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
5d		3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-1-carboxilato de isopropilo
6		2-(1-acetil-3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
7a		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidine-3-carboxamida
7b		N-hidroxi-1-isobutil-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
7c		N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
7d		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
7e		1-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
7f		1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-carboxamida
7g		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-propionilazetidina-3-carboxamida
7h		1-butiril-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-carboxamida
7i		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pentanoilazetidina-3-carboxamida
8		1-acetil-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-carboxamida
9		N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidín-3-il)acetamida
10		N-hidroxi-2-(1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida

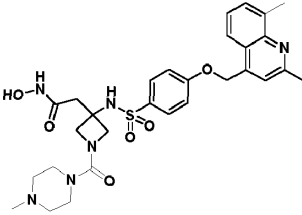
Número de ejemplo	Estructura	Nombre
11		2-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
12		N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(2-(piperidina-1-il)acetil)azetidina-3-il)acetamida
13		2-(1-(2-ciclobutilacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
14		3-(hidroxicarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
15		1-(3,3-dimetilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
16a		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
16b		N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
16c		N-hidroxi-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
17		3-(hidroxicarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de alilo
18		2-(1-(2-(dimetilamino)-2-metilpropanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
19a		N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
19b		1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
19c		N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
19d		N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida
20		3-(hidroxicarbamoil)-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo
21a		3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida
21b		3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
22		N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-(2-metoxietil)-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
23		N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-isopropilo-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
24		2-(1-acetil-3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
25		N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidin-3-il)acetamida
26a		N-hidroxi-1-((1r,3r)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
26b		N-hidroxi-1-((1s,3s)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
26c		1-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
26d		(S)-N-hidroxi-1-(2-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida
26e		1-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
26f		1-(2-ciclobutilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
27		3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida
28a		N-hidroxi-2-(1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)acetamida
28b		2-(1-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
29		3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida
30		3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)-N-metilfenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
31		2-(3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida

La presente invención proporciona compuestos que muestran una buena actividad inhibidora de TACE en un entorno celular (hPBMC). Esta actividad inhibidora de TACE se mide en un entorno celular y se cuantifica a través de la medición de una IC₅₀. Los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una IC₅₀ menor o igual a 1 µM. Ventajosamente, los compuestos descritos en el presente documento tienen una IC₅₀ inferior o igual a 0,1 µM.

Además, estos compuestos inhiben la enzima TACE de forma selectiva en comparación con la MMP1. Esta actividad inhibidora de la enzima TACE se mide en un ensayo enzimático y se cuantifica mediante la medición de una IC₅₀ (concentración inhibitoria necesaria para obtener un 50% de inhibición de la enzima TACE). Los compuestos proporcionados en el presente documento tienen una IC₅₀ para TACE menor o igual a 1 µM y, más particularmente, menor o igual a 0,1 µM. Ventajosamente, los compuestos descritos en el presente documento tienen una IC₅₀ para TACE menor o igual a 0,05 µM. Ventajosamente, estos compuestos son selectivos para TACE en comparación con MMP1: su actividad inhibidora es al menos 10 veces mayor para TACE que para MMP1 (es decir, el valor de IC₅₀ para TACE es al menos 10 veces más pequeño que para otros ADAM y MMP) y, más ventajosamente, al menos 100 veces mayor.

TACE (enzima convertidora de TNFα) cataliza la formación de TNFα soluble a partir de la proteína precursora (TNFα transmembrana) unido a las membranas de ciertas células. El TNFα es una citoquina proinflamatoria que se sabe que desempeña un papel en muchas afecciones patológicas de naturaleza inflamatoria.

La presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, para el tratamiento de enfermedades patológicas, afecciones y trastornos relacionados con la liberación de TNFα. Un inhibidor de la enzima TACE de fórmula (I) disminuye la producción de TNFα. Como resultado, un inhibidor de la enzima TACE es útil para el tratamiento de afecciones patológicas, enfermedades o trastornos asociados con la liberación de TNFα.

La presente invención proporciona composiciones, en particular, composiciones farmacéuticas y cosméticas, que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos mediados por TNFα. La presente invención proporciona un uso de al menos un compuesto de fórmula (I), que tiene una actividad inhibidora de la enzima TACE, para preparar una composición farmacéutica o cosmética.

En un aspecto, la presente invención proporciona uno o más compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades patológicas, afecciones o trastornos que se mejoran mediante la inhibición de la enzima TACE. El uno o más compuestos pueden estar en una composición farmacéutica o cosmética formulada para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por TNFα.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de tratamiento terapéutico (humano o animal) que comprende la administración o la aplicación de una composición farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto de fórmula (I) como un inhibidor de TACE y, en consecuencia, como inhibidor de la producción de TNFα soluble. El método proporcionado en el presente documento puede usarse para tratar mamíferos, en particular seres humanos, en particular mamíferos o seres humanos que necesitan tal tratamiento.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en un método de uso de uno o más compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente, para el tratamiento de enfermedades patológicas, afecciones o trastornos relacionados o que implican la producción de TNFα.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un método de uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades patológicas, afecciones o trastornos para los cuales es deseado reducir la producción de TNFα.

Los compuestos descritos en el presente documento son particularmente adecuados para el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos o afecciones, tales como, entre otras, las enfermedades inflamatorias enumeradas a continuación, pero no están limitadas a las mismas, tales como choque séptico, choque

hemodinámico, malaria, enfermedades inflamatoria del intestino (EII), como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, enfermedades inflamatorias óseas, infecciones micobacterianas, meningitis, enfermedades fibróticas, enfermedades cardíacas, aterosclerosis, obesidad, ataque isquémico, rechazo al trasplante, cáncer, enfermedades relacionadas con el fenómeno de la angiogénesis, enfermedades autoinmunes, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades inflamatorias de la piel, psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, acné, dermatitis de contacto alérgica y queratosis actínica.

Estos compuestos también son ingredientes activos potenciales para el tratamiento de afecciones patológicas neurológicas de naturaleza inflamatoria, por lo que sería de gran interés reducir la producción de TNF α . Estas afecciones patológicas enumeradas a continuación de manera no limitativa son, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, los trastornos parkinsonianos, la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, las enfermedades autonómicas del sistema nervioso, el dolor dorsal, el edema cerebral, los trastornos cerebrovasculares, demencia, enfermedades autoinmunes desmielinizantes 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, polineuropatía, poliradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedades de la médula espinal, síndrome de Tourette, vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y accidente cerebrovascular.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de afecciones patológicas con una naturaleza inflamatoria, particularmente en la que está implicado el TNF α .

La presente invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, preferiblemente psoriasis, dermatitis atópica, artritis psoriásica, acné o queratosis actínica.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionados anteriormente, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéutico es compatible con el método de administración seleccionado para esta composición. El compuesto de fórmula (I) también puede estar en una de sus formas enantioméricas o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

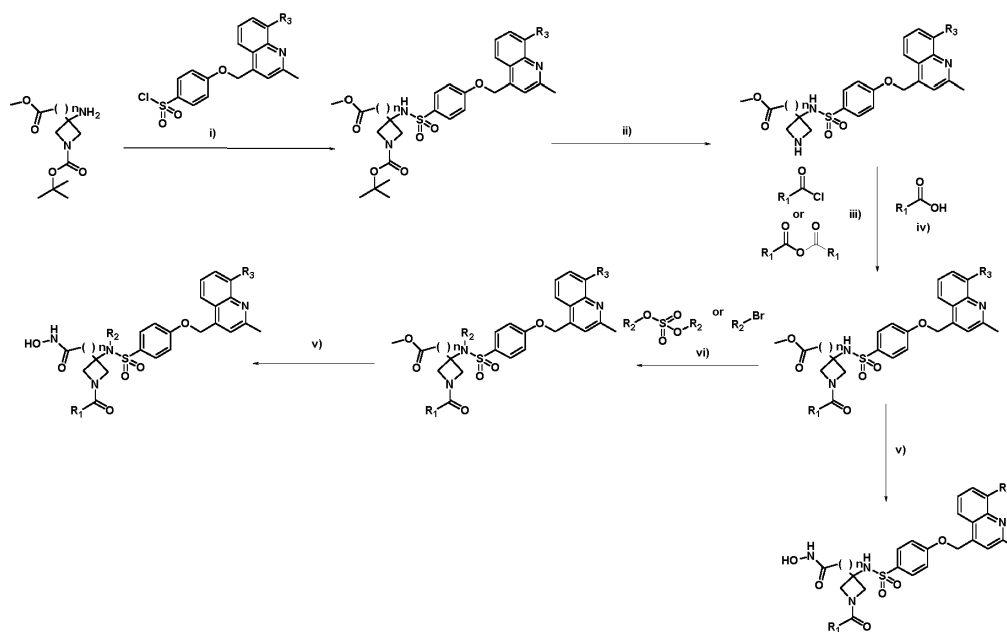
Los siguientes ejemplos ilustran métodos ejemplares proporcionados en el presente documento. Estos ejemplos no pretenden, ni deben interpretarse, como limitantes del alcance de la invención. Quedará claro que los métodos pueden practicarse de otra manera que la descrita particularmente en este documento. Numerosas modificaciones y variaciones son posibles en vista de las enseñanzas de este documento y, por lo tanto, están dentro del alcance de la invención.

Ejemplos

Se sintetizaron y caracterizaron los compuestos representativos de fórmula (I).

Método de preparación de HPLC estándar utilizado para la purificación: columna C18, usando cantidades crecientes de acetonitrilo en agua/ácido fórmico al 0,1%.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el esquema de reacción (Esquema 1) presentado a continuación con las condiciones estándar de i) a vi).

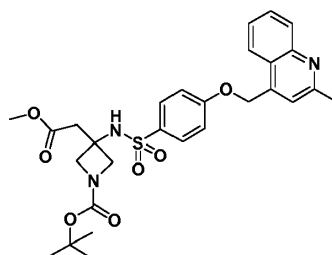


- i) Diclorometano, trietilamina
 ii) Diclorometano, ácido trifluoroacético
 iii) Diclorometano, trietilamina
 iv) Dimetilformamida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiima, 1-Oxi-piridin-2-ol, N,N-diisopropiletilamina
 v) Metanol, NH_2OHaq , DBU
 vi) Dimetilformamida, Carbonato de potasio

Esquema 1

A - Preparación de intermedios:**Intermedio A**

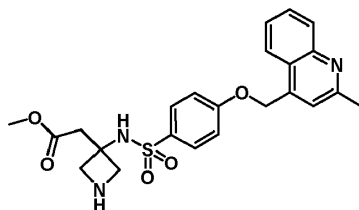
3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de 3-amino-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 38,9 mmol, 1eq) y trietilamina (13,13 ml, 97,2 mmol, 2,5 eq) en diclorometano (200mL) a 4°C se añadió lentamente cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo (16,23 g, 46,7 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó con presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía súbita (diclorometano/acetato de etilo de 90/10 a 20/80). El residuo sólido filtrado y purificado se recogió proporcionando 3-(2-metoxi-2-oxo-etil)-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (12g, 55,6%).

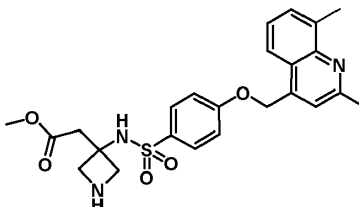
RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1,33 (s, 9 H), 2,66 (s, 3 H), 2,90 (s, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,76-3,84 (m, 4 H), 5,71 (s, 2 H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,71-7,77 (m, 3 H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

MS(ES+) m/z 556 (MH+)

Intermedio B**2-[3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidín-3-il] acetato de metilo**

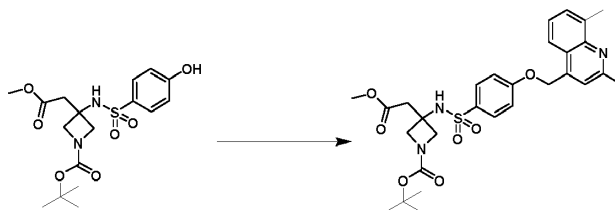
5 A una suspensión del **Intermedio A** (3 g, 5,4 mmol, 1eq) en diclorometano (30 mL) se añadió una solución 4N de HCl en dioxano (5,4 mL, 21,6 mmol, 4eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida proporcionando la sal de dihidrocloruro 2-[3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidín-3-il]acetate de metilo como un sólido blanco (2,85 g, 100%).

MS(ES+) *m/z* 456 (MH⁺)

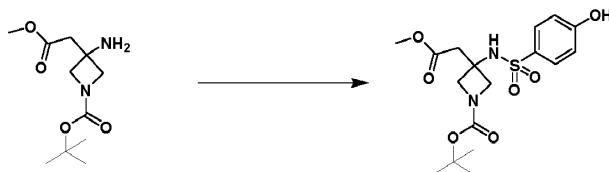
Intermedio C**10 2-[3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidín-3-il]acetato de metilo**

15 A una solución de 3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (191 mg, 0,34 mmol, 1 eq) en diclorometano (2,2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,51 ml, 6,7 mmol, 20 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó proporcionando la sal del di-ácido trifluoroacético de 2-[3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidín-3-il]acetato de metilo como un aceite marrón claro (253mg, 100% rendimiento).

MS(ES+) *m/z* 470 (MH⁺)

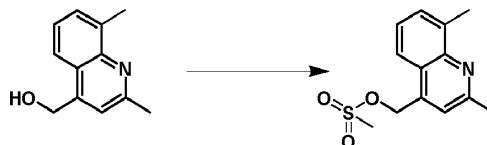


20 A una solución de 3-[[4-hidroxifenil]sulfonilamino]-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (247,3 mg, 0,62 mmol, 1eq) y metanosulfonato de (2,8-dimetil-4-quinolil)metilo (180,24 mg, 0,68 mmol, 1eq) en dimetilformamida anhidra (6 mL) se añadió carbonato de potasio (256,1 mg, 1,8 mmol, 3eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19h luego se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo con AcOEt, se secó con sulfato de magnesio y se concentró con presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía súbita (ciclohexano/AcOEt: de 85:15 a 70:30) para dar 3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido incoloro (194 mg, 55,1%).

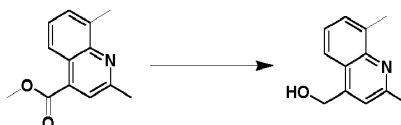


30 A una solución de cloruro de 4-hidroxibencenosulfonilo (433,7 mg, 2,2 mmol, 1,1eq) en cloroformo (3,5 ml) se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,6 ml, 2,5 mmol, 1,2eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se añadieron trietilamina (829 µl, 6,1 mmol, 3eq) y 3-amino-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

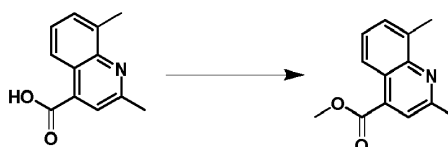
(509,2 μ l, 2,05 mmol, 1eq) en cloroformo (3 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se añadió metanol (7mL). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía súbita (ciclohexano/acetato de etilo 60:40) para dar 3-[(4-hidroxifenil)sulfonilamino]-3-(2-metoxi-2-oxo-etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (150 mg, 18,3% rendimiento).



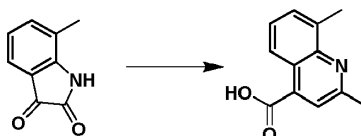
A una solución de (2,8-dimetil-4-quinolil)metanol (1 g, 5,34 mmol, 1eq) en diclorometano (20 mL) se añadieron cloruro de mesilo (496,03 μ l, 6,41 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (2,16 mL, 16,02 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, luego se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó con presión reducida para dar metanosulfonato de (2,8-dimetil-4-quinolil)metilo como un sólido marrón claro (1,43 g, 100%). El sólido se usó en la siguiente etapa sin más purificación.



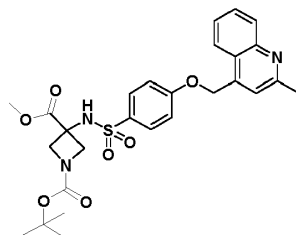
A una solución de 2,8-dimetilquinolin-4-carboxilato de metilo (4 g, 18,58 mmol, 1eq) en diclorometano anhidro (55 mL) se añadió gota a gota 1,1M hidruro de diisobutil aluminio en ciclohexano (35,48 mL, 39,02 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se filtraron sales de aluminio, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó con presión reducida para dar (2,8-dimetil-4-quinolil)metanol como un sólido amarillo (2,58 g, 74,1%).



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10,61 mL, 146,29 mmol, 3,5 eq) a una solución enfriada del ácido 2,8-dimetilquinolin-4-carboxílico (8,49 g, 42,19 mmol, 1 eq) en metanol (200 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a 70°C toda la noche luego se concentró hasta secarse. El residuo se dividió entre una solución saturada de bicarbonato de sodio y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó con presión reducida para dar 2,8-dimetilquinolin-4-carboxilato de metilo como un sólido marrón (7,36 g, 81%). El sólido se usó en la siguiente etapa sin más purificación.



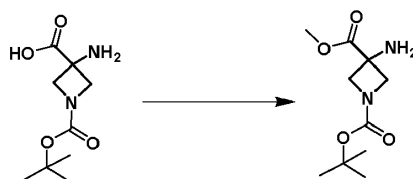
A una solución de hidróxido de potasio (11,8 g, 211 mmol, 5 eq) en agua (80 mL) se añadió 7-metilindolin-2,3-diona (6,8 g, 42,2 mmol, 1 eq) en etanol (100 mL). La mezcla se agitó a 76°C, luego se añadió acetona (50 mL). La mezcla se calentó a 76°C durante 3 días. Se eliminaron la acetona y el etanol bajo presión reducida. Se eliminaron las impurezas mediante extracción con diclorometano. La capa acuosa se liofilizó para dar el ácido 2,8-dimetilquinolin-4-carboxílico como un sólido marrón (7,05 g, 83%).

Intermedio D**3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato de O1- terc-butilo y O3-metilo**

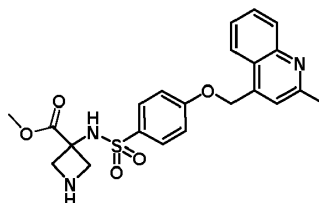
A una solución del ácido 3-amino-1-terc-butoxicarbonil-azetidina-3-carboxílico (1,4 g, 6 mmol, 1 eq) en diclorometano (14 mL) se añadieron trietilamina (2,05 mL, 15,2 mmol, 2,5 eq) e hidrocloreto del cloruro de 4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo (2,8 g, 7,3 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía súbita (diclorometano/acetato de etilo 100:0 a 50:50) para dar el 3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil] sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo y O3-metilo como un sólido blanco (1,80 g, 54,7%).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,34 (s, 9 H), 2,66 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 4,10 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 2 H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,75 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H).

MS(ES+) m/z 542 (MH+)

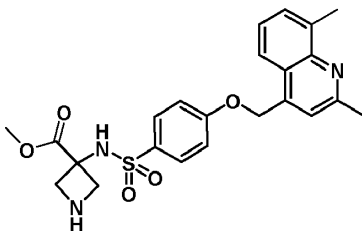


A una suspensión del ácido 3-amino-1-terc-butoxicarbonil-azetidina-3-carboxílico (1,4 g, 6,5 mmol, 1eq) en diclorometano (21 mL) y metanol (14 mL) se añadió (trimetilsilil)diazometano (2M en hexano, 7,1 mL, 14,2 mmol, 2,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17h. Se añadieron 3 gotas de ácido acético. El disolvente se eliminó y se añadió diclorometano al residuo. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se lavó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para dar el 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo y O3-metilo como un aceite amarillo (1,4 g, 93,9%). El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Intermedio E**3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carboxilato de metilo**

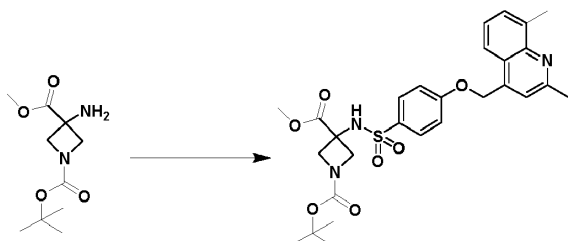
A una suspensión del **Intermedio D** (1,8 g, 3,3 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (8,3 ml, 33,2 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche luego se concentró hasta secarse para dar la sal de dihidrocloruro de 3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1,7 g, 99,4 %).

MS(ES+) m/z 442 (MH+)

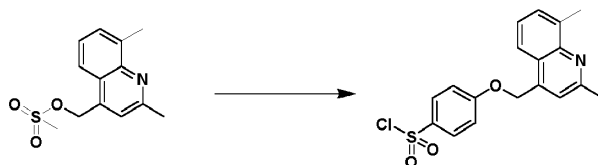
Intermedio F**3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carboxilato de metilo**

Se obtuvo el 3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carboxilato de metilo usando el mismo procedimiento que para el **Intermedio E** a partir de 3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo O3-metilo.

MS(ES+) m/z 456 (MH⁺)

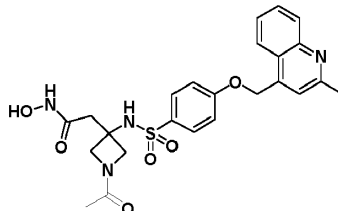


A 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de O1-de terc-butilo O3-metilo (433 mg, 1,88 mmol, 1 eq) en diclorometano (4,3 mL) se añadieron trietilamina (312,7 μ L, 2,32 mmol, 2,5 eq) y la sal de hidrocloreto del cloruro de 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo (369 mg, 0,93 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a la reacción, la capa orgánica se extrajo con AcOEt, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía súbita (ciclohexano/AcOEt 85:15 luego 60:40) para dar el 3-[[4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo y O3-metilo como un sólido incoloro (223 mg, 43,3%).



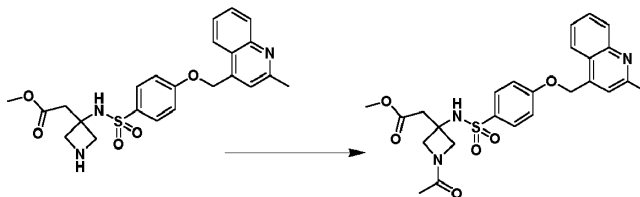
A una solución de 4 hidroxibenceno sulfinato de sodio (261 mg, 0,68 mmol) y (2,8-dimetil-4-quinolil)metil metanosulfonato de (754,21 mg, 2,84 mmol) en acetonitrilo (26 mL) se añadió carbonato de potasio (535,73 mg, 3,88 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 días. El precipitado se filtró para dar 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonato de sodio como un sólido naranja (910 mg, 96%). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,7 mL, 54,7 mmol, 10 eq) a una suspensión enfriada de 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonato de sodio (2 g, 5,47 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (0,3 mL) y diclorometano (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se separó por filtración. La torta se lavó con diclorometano y se secó bajo presión reducida para dar la sal de hidrocloreto del cloruro de 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo como un sólido blanco (1,85 g, 84,9%).

B - Preparación de compuestos de fórmula (I):**Ejemplo 1****2-(1-acetil-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida**

- 5 Una solución acuosa de hidroxilamina (145 μ l; 2,37 mmol; 20,00 eq.) se añadió gota a gota a una solución éster metílico del ácido {1-acetil-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-acético (59,00 mg; 0,12 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (0,59 ml) y metanol (0,59 ml), inmediatamente seguido por cianuro de potasio (1,54 mg; 0,02 mmol; 0,20 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. Se añadió agua. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1N hasta que el pH alcanzó 5-6. La suspensión se lavó con acetato de etilo. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. 2-{1-Acetil-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-N-hidroxiacetamida (30,00 mg; 48,92 %) se aisló como un sólido blanco.

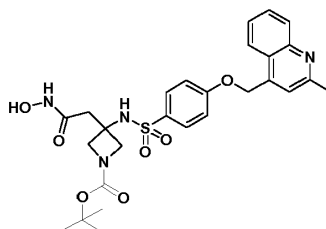
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,63 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,74-3,82 (q, J = 10,0 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,44 (s, 1H) MS(ES+) m/z 499 (MH+)



- 20 Se añadió gota a gota trietilamina (30 μ l; 0,21 mmol; 1,20 eq.) a una solución enfriada del **Intermedio B** (81,00 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (1,00 ml) a 0°C, seguido por anhídrido acético (17 μ l; 0,18 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos. Se añadió agua a la mezcla, que después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. Se aisló el éster metílico del ácido {1-acetil-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-acético, (61,00 mg; 68,95 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 2

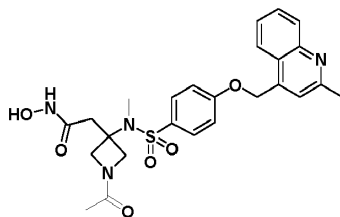
- 25 **3-(2-(Hidroxi-amino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo**



Ejemplo 2 se sintetizó usando el mismo protocolo que **Ejemplo 1** a partir del **Intermedio A**.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,32 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 3,82 (m ancho, 6H), 5,74 (s, 2H), 7,24 - 7,41 (m, 2H), 7,51 - 7,67 (m, 2H), 7,69 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,97 (s ancho, 1 H).

MS(ES+) m/z 557 (MH+)

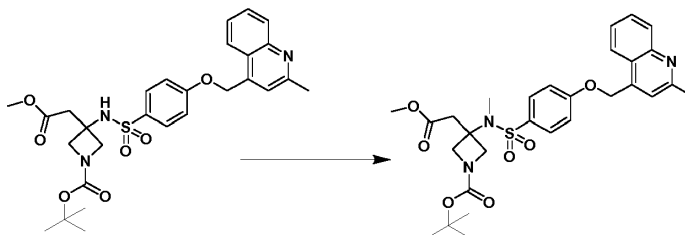
Ejemplo 3**2-(1-acetil-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida**

Ejemplo 3 se sintetizó usando el mismo protocolo que **Ejemplo 1** a partir del 2-(1-acetil-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetato de metilo.

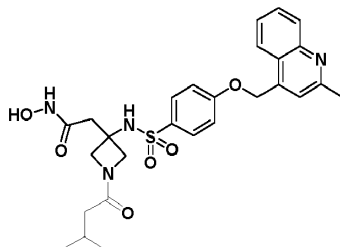
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,74 (s, 3H), 2,69 (2 sobrelapamientos, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,11 - 4,52 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,69 - 7,96 (m, 3H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

MS(ES+) m/z 513 (MH+)

Se sintetizó el 2-(1-acetil-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetato de metilo usando el protocolo descrito en el **Ejemplo 1** (formación de acetilo) y en el **Intermedio B** (desprotección de Boc) a partir del 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.



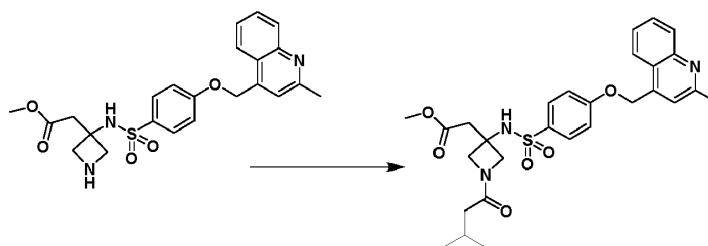
Se añadió carbonato de potasio (87,30 mg; 0,63 mmol; 1,30 eq.) a una solución del **Intermedio A** (270,00 mg; 0,49 mmol; 1,00 eq.) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió posteriormente sulfato de metilo (67 mg; 0,53 mmol; 1,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (5x5 mL), se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Se aisló el 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (270,00 mg; 97,54 %) como una goma incolora.

Ejemplo 4a**N-hidroxi-2-(1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil) sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida**

Ejemplo 4a se sintetizó usando el mismo protocolo que **Ejemplo 1** a partir del éster metílico del ácido {1-(3-metilbutiril)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-acético. El compuesto final se purificó mediante cromatografía de gel usando diclorometano/metanol (90/10) como eluyente.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 0,77-0,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,81-0,83 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,76 (d, 1H), 1,77-1,84 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,76-3,83 (q, $J = 10,2$ Hz, 2H), 4,04-4,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,15-4,17 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,31-7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,62 (td, $J = 7,0-1,2$ Hz, 1H), 7,74-7,77 (td, 1H), 7,78-7,82 (dd, 2H), 7,97-7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09-8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,8 (s, 1H)

MS(ES+) m/z 541 (MH+)

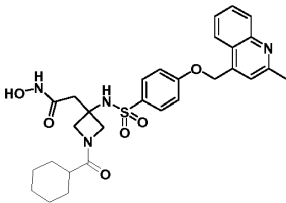


Se añadió gota a gota trietilamina (219 μ l; 1,58 mmol; 3,00 eq.) a una suspensión enfriada del **Intermedio B** (300,00 mg; 0,53 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a 0°C, seguido por cloruro de isovalerilo (64,22 μ l; 0,53 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y concentraron. Se aisló como un sólido blanco el éster metílico del ácido {1-(3-metil-butiril)-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-acético (234,00 mg; 82,32 %).

Los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla fueron todos sintetizados usando un protocolo similar al del **Ejemplo 4a** a partir de los cloruros de acilo correspondientes. Cuando fue necesario, los compuestos finales se purificaron tanto mediante cromatografía de gel usando diclorometano/metanol (90/10) como eluyente, o mediante el método HPLC estándar prep descrito anteriormente.

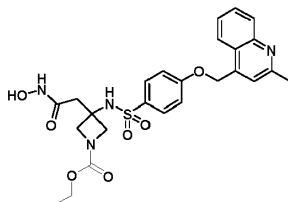
Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) m/z
Ejemplo 4b: N-hidroxi-2-(1-isobutiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 0,83 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,38 (m, 3H), 10,05 (s ancho, 1H), 10,50 (s, 1H)	527
Ejemplo 4c: 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 0,62 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s ancho, 1H), 8,82 (s ancho, 1H), 10,47 (s, 1H)	525
Ejemplo 4d: N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-pivaloilazetidín-3-il)acetamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 0,95 (s, 9H), 2,55 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,31-7,34 (dd, J = 9,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,61 (td, J = 7,0-1,2 Hz, 1H), 7,74-7,78 (td, 1H), 7,81-7,83 (dd, 2H), 7,97-7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09-8,11 (dd, J = 8,3-0,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).	541

Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) m/z
Ejemplo 4e: 2-(1-butiril)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm) 0,92 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,75 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 8,45 (m, 1H)	527
Ejemplo 4f: N-hidroxi-2-(1-(2-metoxiacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)acetamida		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm) 2,75 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,14 (m, 3H), 8,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H)	529
Ejemplo 4g: N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidin-3-il)acetamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) 1,35 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 4,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,86 (m, 4H), 7,97 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 10,48 (s, 1H)	569
Ejemplo 4h: 2-(1-(ciclopentanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): (ppm) 1,72 (s ancho, 8 H), 2,43-2,53 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 3,02 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,86 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,11 (d, J = 10,6 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,75 (ddd, J = 8,5, 6,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H)	553
Ejemplo 4i: 2-(1-(2-etilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) 0,67-0,76 (m, 6 H), 1,24-1,40 (m, 4 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,66 (s, 3 H), 2,91 (s, 2 H), 3,39 (s, 3H), 3,76-3,87 (m, 2 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,73-7,78 (m, 3 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H)	555

Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i>
Ejemplo 4j: 2-(1-(ciclohexanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ(ppm) 1,14-1,22 (m, 6 H), 1,54-1,63 (m, 4 H), 2,03-2,07 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,92 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,71-3,82 (m, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2 H), 7,74-7,78 (m, 3 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,45 (s, 1 H)	567

Ejemplo 5a

3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi) fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de etilo



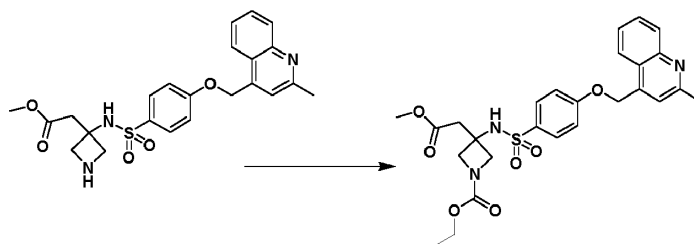
5

Ejemplo 5a se sintetizó usando el mismo protocolo que **Ejemplo 1** a partir del 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de etilo. El compuesto final se purificó por HPLC prep usando el método estándar.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 20,8, 13,8 Hz, 6H), 5,72 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,51 - 7,66 (m, 2H), 7,73 - 7,85 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H)

10

MS(ES+) *m/z* 529 (MH⁺)



Se añadió gota a gota trietilamina (0,30 ml; 2,19 mmol; 5,00 eq.) a una suspensión enfriada del **Intermedio B** (250,00 mg; 0,44 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (2,50 ml) a 0°C, seguido por cloroformiato de etilo (41,97 µl; 0,44 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15mL) y se extrajo con acetato de etilo (2*15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron bajo el vacío. Se aisló 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de etilo (180,00 mg; 77,73 %) como un sólido blanco.

20

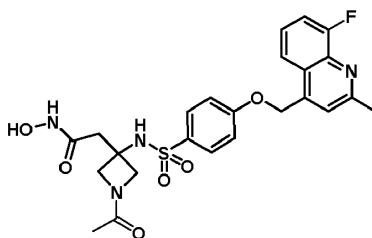
Los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla fueron todos sintetizados usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 5a** a partir del cloroformiato de alquilo correspondiente. Cuando fue necesario, los compuestos finales se purificaron tanto mediante cromatografía de gel usando diclorometano/metanol (90/10) como eluyente, o mediante el método de HPLC prep estándar descrito anteriormente.

25

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i>
Ejemplo 5b: 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-1-carboxilato de metilo		¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ (ppm) 2,73 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,02 (s ancho, 4H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,14 (m, 3H), 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H)	515
Ejemplo 5c: 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-1-carboxilato de alilo		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2,58 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,90 (s, 4H), 4,43 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 5,10 - 5,21 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,85 (ddt, J = 17,3, 10,5, 5,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,72 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,46 (s, 1H)	541
Ejemplo 5d: 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-1-carboxilato de isopropilo		¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 2,81 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,82 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,87 (septuplete, J = 6,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H).	543

Ejemplo 6

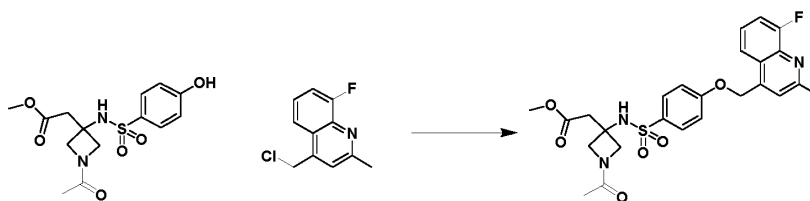
2-(1-acetil-3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida



Ejemplo 6 se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del 2-(1-acetil-3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)acetato de metilo. El compuesto final se purificó por HPLC prep usando el método estándar.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,62 (s, 3H), 2,51 - 2,58 (s ancho, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,02 - 4,11 (m, 2H), 4,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 2H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 8,79 (s ancho, 1H), 10,42 (s ancho, 1H)

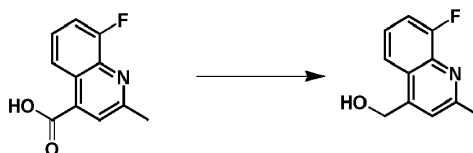
MS(ES+) *m/z* 517 (MH⁺)



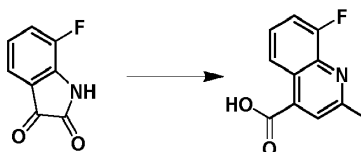
Se añadió a porciones carbonato de cesio (157,02 mg; 0,48 mmol; 1,50 eq.) a una solución enfriada del éster metílico del ácido [1-acetil-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-azetidin-3-il]-acético (110,00 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió posteriormente 4-clorometil-8-fluoro-2-metil-quinolin (74,09 mg; 0,35 mmol; 1,10 eq.) seguido por yoduro de sodio (4,82 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 50°C. La mezcla de reacción se diluyó en metanol y se concentró sobre gel de sílice. La mezcla se purificó por cromatografía de gel de sílice usando etanol/diclorometano (5/95) como eluyente. Se aisló 2-(1-acetil-3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetato de metilo (92,00 mg; 55,54 %) como un sólido blanco.



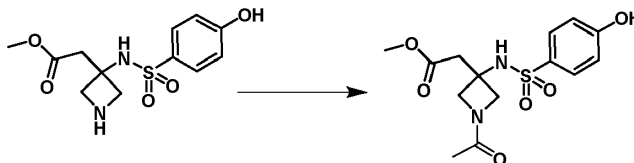
Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,48 ml; 6,64 mmol; 1,50 eq.) a una solución enfriada del (8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metanol (846,00 mg; 4,42 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (6,00 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. La mezcla de reacción se concentró en gel de sílice bajo el vacío y se purificó sobre cromatografía de gel de sílice. Se aisló como una goma 4-clorometil-8-fluoro-2-metil-quinolin (325,00 mg; 35,04 %).



Se añadió gota a gota Una solución de hidruro de litio y aluminio 2M en tetrahydrofurano (20,00 ml; 1,00 M; 20,00 mmol; 2,28 eq.) a una solución enfriada del ácido 8-fluoro-2-metilquinolin-4-carboxílico (1,80 g; 8,77 mmol; 1,00 eq.) en tetrahydrofurano (30,00 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua (760 µL) a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo. Se añadieron posteriormente una solución de hidróxido de sodio 1N (760 µL) seguido por agua (2,280 mL). Se añadió luego sulfato de magnesio y la mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo el vacío. (8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metanol (846,00 mg; 50,44 %) se aisló como una goma.

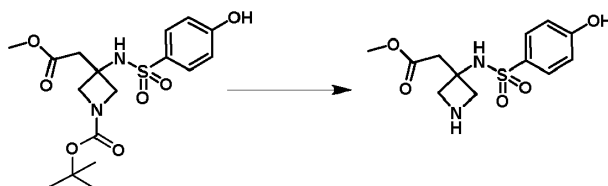


Se añadió hidróxido de potasio (1,58 g; 28,16 mmol; 3,10 eq.) a porciones a una solución de 7-fluoro-1H-indol-2,3-diona (1,50 g; 9,08 mmol; 1,00 eq.) en acetona (1,00 ml; 13,63 mmol; 1,50 eq.), etanol (4,50 ml) y agua (1,50 ml) en un tubo microondas. La reacción se puso en un horno microondas y se calentó a 100°C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo el vacío. Se añadió agua seguido por una solución 5N de ácido clorhídrico hasta que el pH de la solución alcanzó 4. La suspensión se filtró luego y el sólido obtenido se secó. Se aisló el ácido 8-fluoro-2-metilquinolin-4-carboxílico (1,60 g; 85,84 %) como un sólido marrón.



Se añadió gota a gota anhídrido acético (132,19 µl; 1,40 mmol; 1,05 eq.) a una solución enfriada del éster metílico del ácido [3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-azetidin-3-il]-acético (400,00 mg; 1,33 mmol; 1,00 eq.) en tetrahydrofurano (10,00 mL) a -15°C. Después de 5 minutos de agitación, la mezcla de reacción se inactivó a -15°C con agua, seguido por acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas

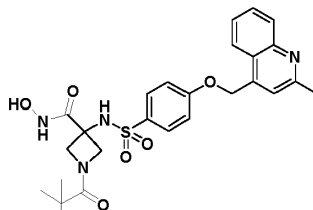
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, concentraron y purificaron mediante cromatografía de gel. Se aisló el éster metílico del ácido [1-acetil-3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-azetidin-3-il]-acético como un sólido blanco (360 mg; 79 %).



- 5 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,34 ml; 17,48 mmol; 7,00 eq.) a una solución del éster terc-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-3-metoxycarbonilmetil-azetidina-1-carboxílico (1,00 g; 2,50 mmol; 1,00 eq.) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron diclorometano y una solución 1N de NaOH. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron para
- 10 proporcionar el éster metílico del ácido [3-(4-hidroxi-bencenosulfonilamino)-azetidin-3-il]-acético como una goma (550,00 mg; 73,33 %).

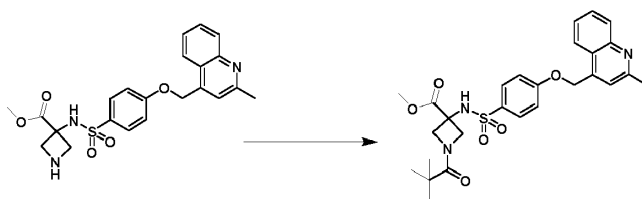
Ejemplo 7a

N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidina-3-carboxamida



- 15 Se añadieron gota a gota una solución de hidroxilamina acuosa (50%) (0,30 ml; 4,95 mmol; 10,00 eq.) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,30 ml; 1,98 mmol; 4,00 eq.) a una solución de 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidina-3-carboxilato de metilo (260,00 mg; 0,49 mmol; 1,00 eq.) en metanol (1,30 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante el método de HPLC prep estándar. Se aisló N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidina-3-carboxamida (160,00 mg; 61,42 %) como cristales blancos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,97 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,71 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H) MS(ES+) *m/z* 527 (MH⁺)

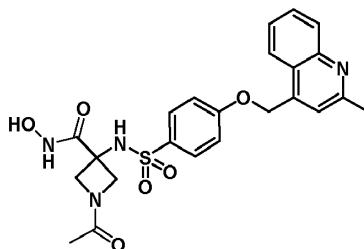


- 25 Se añadió gota a gota trietilamina (0,41 ml; 2,99 mmol; 4,00 eq.) a una suspensión enfriada del **Intermedio E** (500,00 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (7,50 ml) a 5°C, seguido por la adición gota a gota de cloruro de pivaloilo (90,04 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 60 minutos. Se añadieron 5 mL de agua a la mezcla de reacción, seguido por 10 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró y purificó mediante cromatografía de gel. Se aisló 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidina-3-carboxilato de metilo (260,00 mg; 66,24 %)
- 30 como un sólido blanco.

Los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla fueron todos sintetizados usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 7a** a partir de los correspondientes cloruros de acilo.

Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i> (MH ⁺)
Ejemplo 7b: N-hidroxi-1-isobutiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 2,19 (qt, <i>J</i> = 11,6, 7,3 Hz, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,08 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 7,69 - 7,83 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H)	513
Ejemplo 7c: N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0,81 (dd, <i>J</i> = 10,4, 6,1 Hz, 6H), 1,63 - 1,96 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,76 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 9,6, 4,3 Hz, 2H), 4,35 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,22 - 7,45 (m, 2H), 7,47 - 7,66 (m, 2H), 7,68 - 7,89 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Hz, 1H)	527
Ejemplo 7d: N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,31 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 1,45 (tq, <i>J</i> = 9,0, 4,5, 4,1 Hz, 3H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,28 (td, <i>J</i> = 11,7, 2,6 Hz, 2H), 3,73 - 3,85 (m, 3H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 7,51 - 7,67 (m, 2H), 7,71 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H)	555
Ejemplo 7e: 1-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,71 (tt, <i>J</i> = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 1,77 - 2,12 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 3,76 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 3,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 2H), 7,51 - 7,68 (m, 2H), 7,71 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,69 (s, 1H)	525

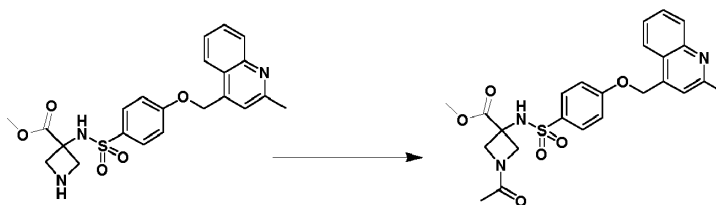
Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i> (MH+)
Ejemplo 7f: 1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 0,63 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,74 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,30 (ddtd, J = 25,9, 19,6, 13,6, 6,7 Hz, 4H), 1,91 (td, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,70 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 8,95 (s, 1H)	541
Ejemplo 7g: N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-propionilazetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,94 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,25 - 7,39 (m, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,70 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H)	499
Ejemplo 7h: 1-butil-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,77-0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35-1,44 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,83-1,97 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,74-3,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,98-4,01 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,33-4,35 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,33-7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,62 (td, J = 6,9-1,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,97-8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,71 (s, 1H)	(ES-) <i>m/z</i> 511 (MH-)
Ejemplo 7i: N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-pentanoilazetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 10,73 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 3H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	

Ejemplo 8**1-acetil-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido) azetidina-3-carboxamida**

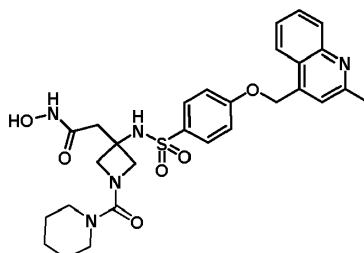
A una solución de 1-acetil-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino] azetidina-3-carboxilato de metilo (188 mg, 0,39 mmol, 1 eq) en metanol (5 mL) se añadieron hidroxilamina 50% en agua (0,5 mL) y cianuro de potasio (1 mg, 19 μ mol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía preparativa para dar el ácido 1-acetil-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carbohidroxámico como un sólido blanco (80 mg, 42,5 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,65 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,71 (d, J=10,1 Hz, 1H), 3,93-4,06 (m, 2H), 4,32 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,33 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,54-7,63 (d, 2H), 7,70-7,81 (m, 3H), 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

MS(ES+) m/z 485 (MH+)



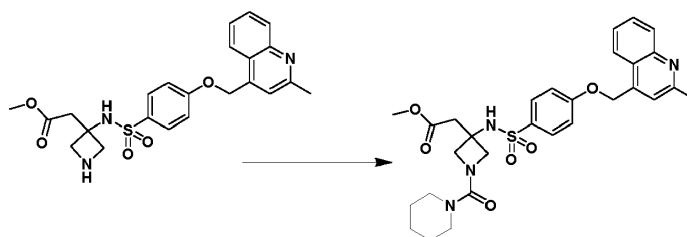
A una suspensión del **Intermedio E** (200 mg, 0,39 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadieron trietilamina (525 μ L, 3,89 mmol, 10 eq) y anhídrido acético (39 μ L, 0,41 mmol, 1,05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó con presión reducida para dar el 1-acetil-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (165 mg, 87,8 %). El compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 9**N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-il)acetamida**

El **Ejemplo 9** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del 2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-il)acetato de metilo. El compuesto final se purificó por HPLC prep usando el método estándar.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97-7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81-7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74-7,78 (td, J = 7,0-1,2 Hz, 1H), 7,57-7,61 (td, J = 8,2-1,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31-7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,70 (s, 2H), 3,78-3,84 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 2,98-3,00 (t, J = 5,3 Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,31-1,33 (m, 4H)

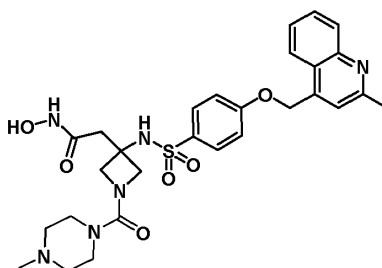
MS(ES+) m/z 568 (MH+)



Se añadió gota a gota trietilamina (219,05 μ l; 1,58 mmol; 3,00 eq.) a una solución enfriada del **Intermedio B** (300,00 mg; 0,53 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a 0°C, seguido por cloruro de 1-piperidinacarbonilo (65,89 μ l; 0,53 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min y luego se inactivó con agua. La extracción se hizo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. Se aisló el éster metílico del ácido [3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-1-(piperidina-1-carbonil)-azetidín-3-il]-acético (350,00 mg; 117,26 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 10

N-hidroxi-2-(1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetamida



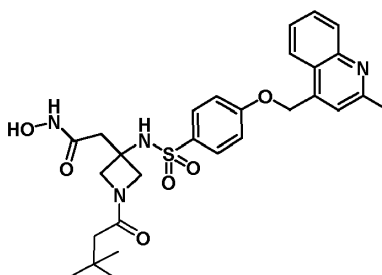
El **Ejemplo 10** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 9** a partir del cloruro de 4-metilpiperazina-1-carbonilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97-7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81-7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74-7,78 (td, J = 7,0-1,3 Hz, 1H), 7,58-7,62 (td, J = 6,9-1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,80-3,87 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 3,02-3,04 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,12-2,15 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,09 (s, 3H).

MS(ES+) m/z 583 (MH+)

Ejemplo 11

2-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida



El **Ejemplo 11** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 2-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 0,86 (s, 9H), 1,73-1,82 (q, J = 13,6-8,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,75-3,83 (q, J = 10,0-10,3 Hz, 2H), 4,05-4,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,16-4,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,31-7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74-7,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97-7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

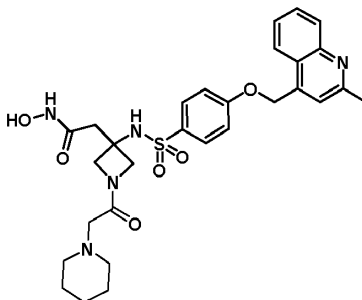
MS(ES+) m/z 555 (MH+)

Se sintetizó el 2-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidín-3-il)acetato de

metilo usando el mismo protocolo descrito para el **Ejemplo 4a** a partir del **Intermedio B** y cloruro de 3,3-dimetilbutanol.

Ejemplo 12

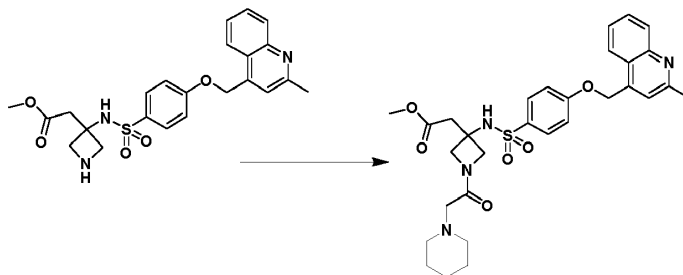
N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(2-(piperidin-1-il)acetil)azetidín-3-il)acetamida



El **Ejemplo 12** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del 2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(2-(piperidin-1-il)acetil)azetidín-3-il)acetato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1,28-1,30 (m, 2H), 1,38-1,39 (m, 4H), 2,20 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,68-2,70 (d, 1H), 2,82-2,85 (d, 1H), 3,78-3,81 (d, 1H), 3,86-3,88 (d, 1H), 4,14-4,22 (q, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,32-7,34 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60-7,62 (t, 1H), 7,74-7,78 (t, 1H), 7,81-7,83 (d, 1H), 7,97-7,99 (d, 1H), 8,10-8,12 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,46 (s, 1H)

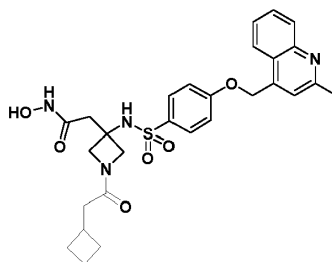
MS(ES-) m/z 581 (MH-)



Se añadieron secuencialmente hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (201,95 mg; 1,05 mmol; 1,20 eq.) y 1-oxi-piridin-2-ol (117,04 mg; 1,05 mmol; 1,20 eq.) gota a gota a una solución del ácido piperidin-1-il-acético (150,84 mg; 1,05 mmol; 1,20 eq.) en N,N-dimetilformamida (7,50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadieron luego el éster metílico del ácido {3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidín-3-il}-acético (500,00 mg; 0,88 mmol; 1,00 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (453,25 μl ; 2,63 mmol; 3,00 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionó 2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(2-(piperidin-1-il)acetil)azetidín-3-il)acetato de metilo (242,00 mg; 47,47 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 13

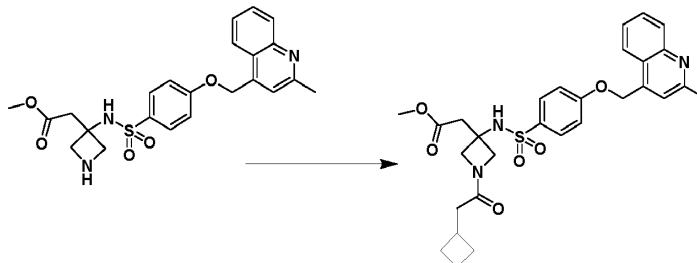
2-(1-(2-ciclobutilacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido) azetidín-3-il)-N-hidroxiacetamida



El **Ejemplo 13** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del 2-[1-(2-ciclobutilacetil)-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil] sulfonilamino] azetidín-3-il]acetato de metilo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,43-1,64 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 4H), 2,34-2,58 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,70-3,84 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,32 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16-8,34 (m, 2H), 10,46 (s, 1H).

MS(ES+) m/z 485 (MH+)



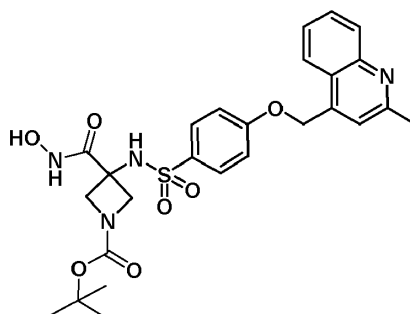
5

A una suspensión del 2-[3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil] sulfonilamino]azetidín-3-il]acetato de metilo ácido 2,2,2-trifluoroacético (500 mg, 0,88 mmol, 1eq) en diclorometano (9 mL) se añadieron diisobutiletamina (328,44 μL , 1,9 mmol, 2,2eq), ácido 2-ciclobutilacético (105,21 mg, 0,92 mmol, 1,05eq), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (176,71 mg, 0,92 mmol, 1,05eq) e hidroxibenzotriazol (141,16 mg, 0,92 mmol, 1,05eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego se añadió agua. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo el vacío proporcionando 2-[1-(2-ciclobutilacetil)-3-[[4-[(2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidín-3-il]acetato de metilo como un sólido blanco (484,3 mg, 78,5% rendimiento).

10

Ejemplo 14

15 **3-(hidroxicarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo**



El **Ejemplo 14** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del **Intermedio D**.

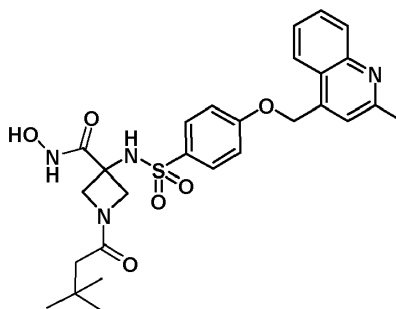
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,31 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 3,67-3,83 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,24-7,65 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,97 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,62-9,22 (m, 2H), 10,46 (s ancho, 1H).

20

MS(ES+) m/z 553 (MH+)

Ejemplo 15

1-(3,3-dimetilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida



25 El **Ejemplo 15** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 8** a partir del 1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

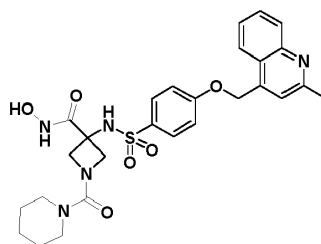
¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 0,98 (s, 9H), 1,93 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,07 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS(ES+) *m/z* 541 (MH⁺)

- 5 Se sintetizó 1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo usando el mismo protocolo descrito para el Ejemplo 7a que utiliza el **Intermedio E** y el cloruro de 3,3-dimetilbutanoil.

Ejemplo 16a

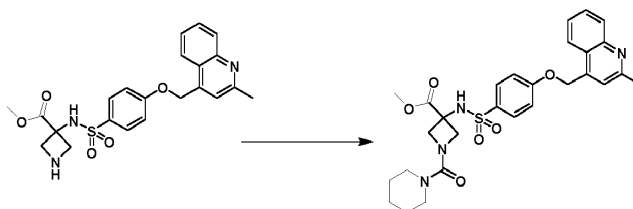
- 10 **N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-carboxamida**



El **Ejemplo 16a** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-carboxilato de metilo.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,31 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,45 (tq, J = 9,0, 4,5, 4,1 Hz, 3H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,28 (td, J = 11,7, 2,6 Hz, 2H), 3,73 - 3,85 (m, 3H), 3,99 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 7,51 - 7,67 (m, 2H), 7,71 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H)

MS(ES+) *m/z* 554 (MH⁺)



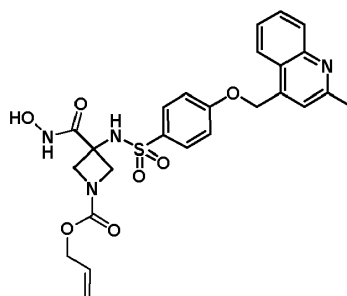
- 20 Se añadió gota a gota trietilamina (0,33 ml; 2,39 mmol; 4,00 eq.) a una suspensión enfriada del **Intermedio E** (400,00 mg; 0,60 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (6,00 ml) a 5°C, seguido gota a gota por la adición del cloruro de 1-piperidinacarbonilo (74,73 µl; 0,60 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre agua (5mL) y acetato de etilo (10mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio,
- 25 con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, concentraron y purificaron con cromatografía de gel. Se aisló 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-carboxilato de metilo (240,00 mg; 72,69 %) como un sólido blanco.

Los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla fueron todos sintetizados usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 16a** a partir de los correspondientes cloruros de acilo.

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i>
Ejemplo 16b: N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2,67 (s, 3 H), 3,07 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H).	556
Ejemplo 16c: N-hidroxi-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 10,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11-8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98-8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 3H), 7,59-7,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33-7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,06-4,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,78-3,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,10 (s, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).	569

Ejemplo 17

3-(hidroxycarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil) sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de alilo

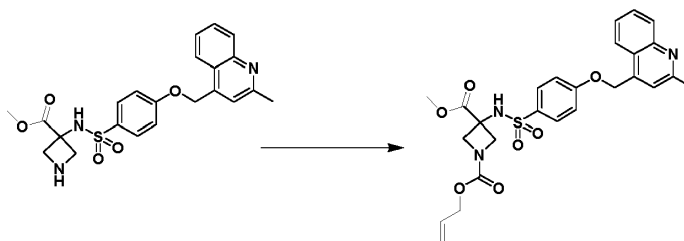


5

El **Ejemplo 17** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-alilo y 3-metilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 3H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 5,28 - 5,08 (m, 2H), 4,45 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,68 (s, 3H).

10

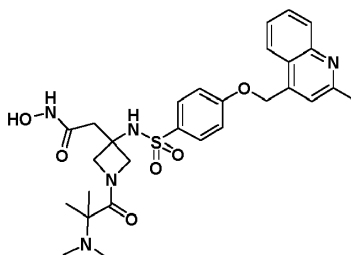


Se añadió gota a gota trietilamina (0,41 ml; 2,99 mmol; 4,00 eq.) a una solución enfriada del **Intermedio E** (500,00 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (7,00 ml), directamente seguido por cloroformiato de alilo (108,01 mg; 0,90 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, concentraron y purificaron con cromatografía de gel.

Se aisló 3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-alilo y 3-metilo (270,20 mg; 68,84 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 18

2-(1-(2-(dimetilamino)-2-metilpropanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida



El **Ejemplo 18** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 2-(1-(2-(dimetilamino)-2-metilpropanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)acetato de metilo.

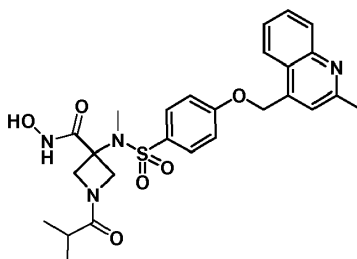
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 0,85 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,94 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,75-3,85 (q, J = 18,4-10,3 Hz, 2H), 4,22-4,29 (q, J = 10,8-4,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 7,31-7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,60-7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,74-7,78 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,80-7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97-7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

MS(ES+) *m/z* 570 (MH⁺)

Se sintetizó 2-(1-(2-(dimetilamino)-2-metilpropanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)acetato de metilo usando el mismo protocolo descrito para el **Ejemplo 12** a partir del **Intermedio B** y el ácido 2-dimetilamino-2-metilpropiónico.

Ejemplo 19a

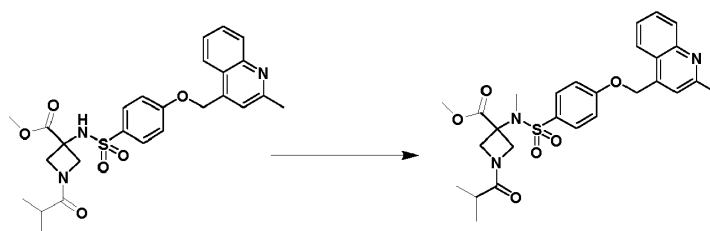
N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil) sulfonamido)azetidina-3-carboxamida



El **Ejemplo 19a** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 1-isobutiril-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

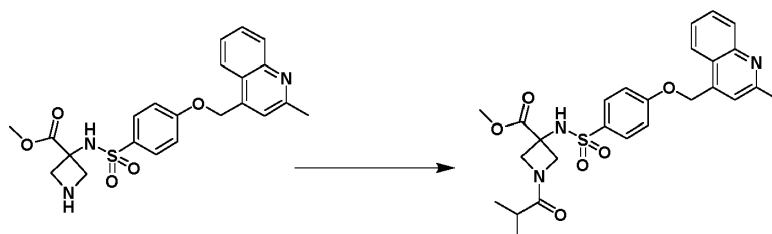
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 0,97 (dd, J = 12,4, 6,8 Hz, 6H), 2,45 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,35 - 3,50 (m, 4H), 4,05 - 4,21 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,26 - 7,41 (m, 2H), 7,53 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,77 (s, 1H)

MS(ES+) *m/z* 527 (MH⁺)



Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (0,21 ml; 2,21 mmol; 1,30 eq.) a una solución del éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidina-3-carboxílico (0,87 g; 1,70 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (10,44 ml) a temperatura ambiente, seguido por la adición a porciones de carbonato de potasio (0,31 g; 2,21 mmol; 1,30 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió en agua (15 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró.

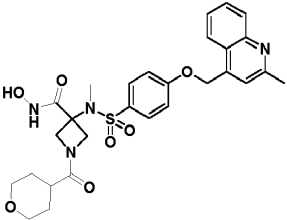
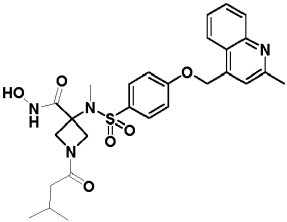
Se aisló el éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-{metil-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo]-amino}-azetidina-3-carboxílico (0,85 g; 95,09 %) como una espuma verde palo.



Se añadió gota a gota trietilamina (1,24 ml; 8,96 mmol; 4,00 eq.) a una suspensión enfriada del **Intermedio E** (1500,00 mg; 2,24 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (22,50 ml) a 5°C, seguido por la adición gota a gota del cloruro de isobutirilo (0,24 ml; 2,24 mmol; 1,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió en agua (15 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró y purificó usando cromatografía de gel. Se aisló el éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidina-3-carboxílico (870,00 mg; 75,91 %) como un sólido blanco.

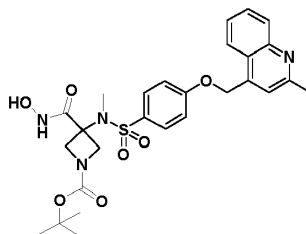
Los Ejemplos mostrados en la siguiente tabla fueron todos sintetizados usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 19a** a partir de los correspondientes cloruros de acilo.

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) m/z
Ejemplo 19b: 1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 11,27-1,46 (m, 4 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 4,37 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 5,72 (s, 2 H), 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,57-7,62 (m, 2 H), 7,72-7,80 (m, 3 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 9,05 (s ancho, 1H), 10,63 (s ancho, 1H).	555

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) <i>m/z</i>
Ejemplo 19c: N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,42 - 1,61 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 9,8, 5,7 Hz, 2H), 4,01 - 4,20 (m, 2H), 4,44 - 4,60 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,72 - 7,89 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,97 (s, 1H).	569
Ejemplo 19d: N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,77 - 1,04 (m, 6H), 1,93 (t, <i>J</i> = 3,3 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,94 - 4,20 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,24 - 7,44 (m, 2H), 7,54 - 7,68 (m, 2H), 7,73 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,94 (s, 1H)	541

Ejemplo 20

3-(hidroxicarbamoyl)-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

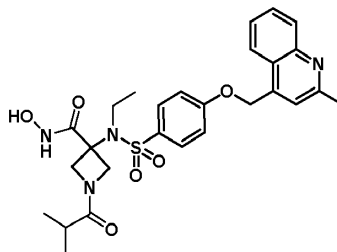
El **Ejemplo 20** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del **Intermedio D**.

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) : 1,36 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 5,71 (s, 2H), 7,32 (d, 2H, *J*=9,0 Hz), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,70-7,84 (m, 3H), 7,98 (d, 1H, *J*=7,7 Hz), 8,11 (d, 1H, *J*=7,4 Hz), 9,04 (s, 1H), 10,93 (s, 1H)

MS(ES+) *m/z* 557 (MH⁺)

10 **Ejemplo 21a**

3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida



El **Ejemplo 21a** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 19a** a partir del sulfato de dietilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,97 (dd, *J* = 11,0, 6,7 Hz, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,42 - 2,49 (m, 2H), 2,68 (s,

3H), 4,11 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,72 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

MS(ES+) m/z 541 (MH+)

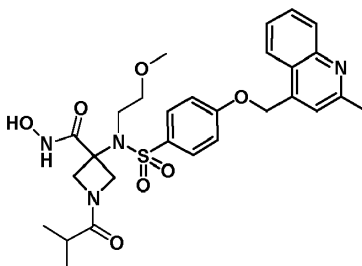
El **Ejemplo 21b** mostrado en la siguiente tabla se sintetizó usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 21a**.

Número de Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS(ES+) m/z
Ejemplo 21b: 3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)-N-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10 (s, 3H), 1,55 (s, 4H), 2,45-2,5 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,25-3,37 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,82 (s, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).	583

5

Ejemplo 22

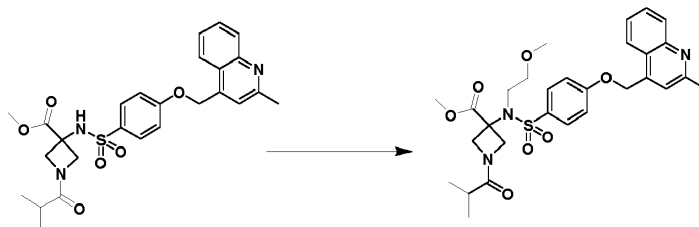
N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-(2-metoxietil)-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida



10 El **Ejemplo 22** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 1-isobutiril-3-((N-(2-metoxietil)-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (dd, $J = 12,4, 6,8$ Hz, 6H), 2,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,35 - 3,50 (m, 4H), 4,05 - 4,21 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,26 - 7,41 (m, 2H), 7,53 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,87 (m, 3H), 7,99 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,77 (s, 1H)

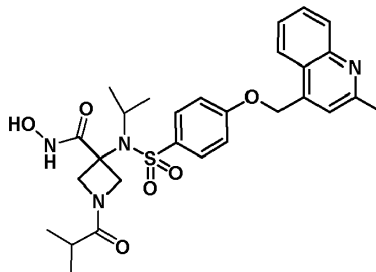
15 MS(ES-) m/z 569 (MH-)



Se añadió a porciones carbonato de potasio (357,80 mg; 2,59 mmol; 1,50 eq.) a una suspensión del éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidina-3-carboxílico (883,00 mg; 1,73 mmol; 1,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (4,42 ml) a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2-bromoetil-metil-éter (243,81 μl ; 2,59 mmol; 1,50 eq.) y yoduro de potasio (429,77 mg; 2,59 mmol; 1,50 eq.). La mezcla de reacción se agitó 24 horas a 50°C y 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua (15 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice. Éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-((2-metoxi-etil)-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilo]-amino)-azetidina-3-carboxílico, (997,00 mg; 101,40 %) se aisló como un sólido blanco.

20

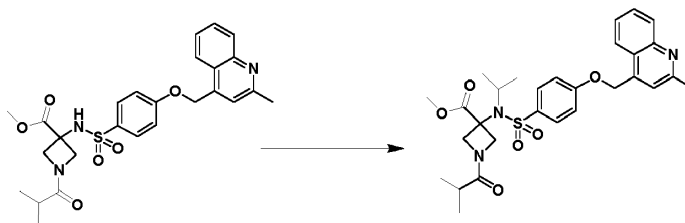
25

Ejemplo 23**N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-isopropilo-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida**

5 El **Ejemplo 23** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 1-isobutiril-3-((N-isopropilo-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil) sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,68 (s, 2H), 3,73 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,02 - 4,32 (m, 2H), 4,36 - 4,65 (m, 2H), 5,74 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,16 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,66 (m, 2H), 7,66 - 7,79 (m, 1H), 7,77 - 7,93 (m, 2H), 7,99 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

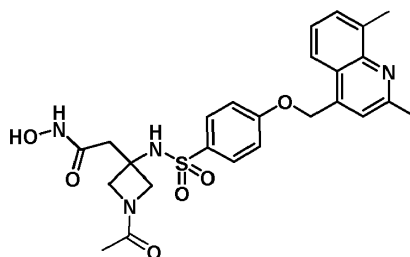
MS(ES+) *m/z* 555 (MH⁺)



15 Se añadió azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,27 g; 1,17 mmol; 3,00 eq.) a una solución enfriada de isopropanol (66,91 µl; 0,88 mmol; 3,00 eq.), trifenilfosfina (0,23 g; 0,88 mmol; 3,00 eq.) en diclorometano (1,50 ml) a -5°C. La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 5 minutos. Se añadió a porciones el éster metílico del ácido 1-isobutiril-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonilamino]-azetidina-3-carboxílico (150,00 mg; 0,29 mmol; 1,00 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.

20 Se añadieron a la mezcla isopropanol (66,91 µl; 0,88 mmol; 3,00 eq.), trifenilfosfina (0,23 g; 0,88 mmol; 3,00 eq.) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,27 g; 1,17 mmol; 3,00 eq.) que se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas. Se añadieron isopropanol (66,91 µl; 0,88 mmol; 3,00 eq.), trifenilfosfina (0,23 g; 0,88 mmol; 3,00 eq.) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,27 g; 1,17 mmol; 3,00 eq.) una vez más a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante otras 48 horas.

25 La mezcla de reacción se dividió en agua (15 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice. Se aisló el 1-isobutiril-3-((N-isopropilo-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido) azetidina-3-carboxilato de metilo (101,00 mg; 46 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 24**2-(1-acetil-3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida**

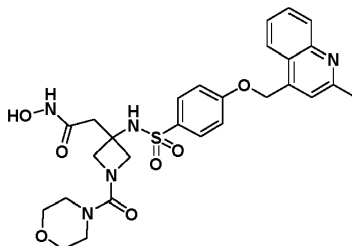
30 El **Ejemplo 24** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir del **Intermedio C**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,68 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H).

5 MS(ES+) *m/z* 513 (MH+)

Ejemplo 25

N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-il)acetamida



10 El **Ejemplo 25** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-il)acetato de metilo.

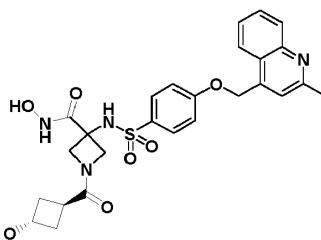
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) 2,53 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 3,04 (t, J = 4,7 Hz, 4 H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,82-3,89 (m, 4 H), 5,71 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,77 (s ancho, 1H), 10,4 (s ancho, 1H).

15 MS(ES+) *m/z* 570 (MH+)

Se sintetizó 2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-il)acetato de metil usando el protocolo descrito para el **Ejemplo 9** a partir de cloruro de morfolina-4-carbonilo.

Ejemplo 26a

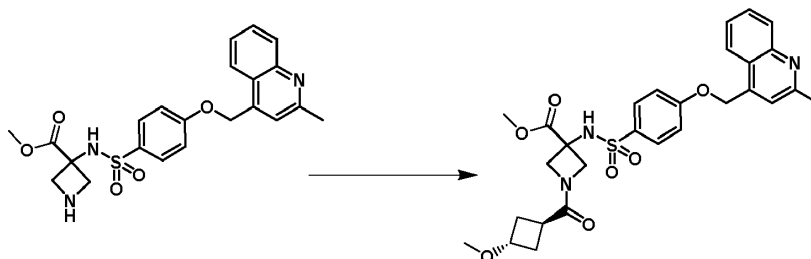
20 **N-hidroxi-1-((1r,3r)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida**



El **Ejemplo 26a** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 1-((1r,3r)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1,91-2,02 (m, 2H), 2,12-2,13 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,79-2,84 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,77-3,79 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,82-3,88 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,91-3,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,99-4,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,25-4,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,33-7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,79 (t, 3H), 7,98-8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H)

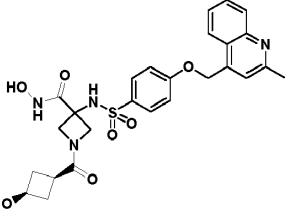
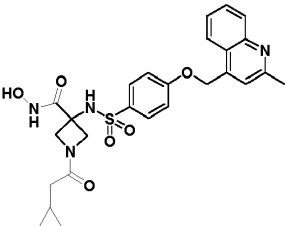
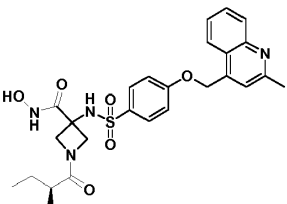
MS(ES-) *m/z* 553 (MH-)



Se añadió el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (171,79 mg; 0,90 mmol; 1,20 eq.) a una solución del ácido trans-3-metoxiciclobutanocarboxílico (116,62 mg; 0,90 mmol; 1,20 eq.) en N,N-dimetilformamida (7,50 ml) a temperatura ambiente, seguido por 1-oxi-piridin-2-ol (99,56 mg; 0,90 mmol; 1,20 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron a la mezcla el **Intermedio E** (500,00 mg; 0,75 mmol; 1,00 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (0,51 ml; 2,99 mmol; 4,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h.

La mezcla de reacción se dividió en agua (15 mL) y acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice. Se aisló el éster del 1-((1r,3r)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo (178,00 mg; 43,05 %) como un sólido amarillo palo.

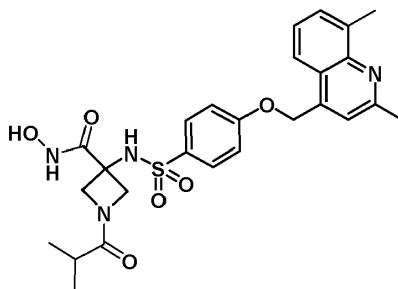
El Ejemplo mostrado en la siguiente tabla se sintetizó usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 26a** a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS
Ejemplo 26b: N-hidroxi-1-((1s,3s)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 1,72-1,87 (m, 2H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,65-3,72 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,75-3,78 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,93-4,00 (q, J = 10,2-7,6 Hz, 2H), 4,29-4,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,33-7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,62 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,79 (t, 3H), 7,98-8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	(ES-) <i>m/z</i> 553 (MH-)
Ejemplo 26c: 1-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ -0,00 (td, J = 4,9, 1,8 Hz, 2H), 0,35 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 2H), 0,70 - 0,85 (m, 1H), 1,86 (dt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,73 (d J = 10,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,23 - 7,35 (m, 2H), 7,49 - 7,61 (m, 2H), 7,69 - 7,80 (m, 3H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H).	(ES+) <i>m/z</i> 525 (MH+)
Ejemplo 26d: (S)-N-hidroxi-1-(2-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,60 - 0,95 (m, 6H), 1,11 - 1,27 (m, 1H), 1,29 - 1,47 (m, 1H), 2,09 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,78 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 11,1, 10,1 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 2H), 7,73 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H)	(ES+) <i>m/z</i> 527 (MH+)

Número Ejemplo/ Nombre	Estructura	RMN	MS
Ejemplo 26e: 1-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 10,75 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,98-8,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,58-7,62 (td, <i>J</i> = 7,0-1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33-7,35 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,35-4,37 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,01-4,07 (m, 2H), 3,78-3,80 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,55-2,73 (m, 4H).	(ES+) <i>m/z</i> 561 (MH+)
Ejemplo 26f: 1-(2-ciclobutilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidina-3-carboxamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 10,72 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,99 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,78-7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,58-7,62 (td, <i>J</i> = 7,0-1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,34-4,36 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,96-4,01 (t, <i>J</i> = 10,7 Hz, 2H), 3,72-3,75 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,03-2,06 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H).	(ES-) <i>m/z</i> 537 (MH-)

Ejemplo 27

3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida



5

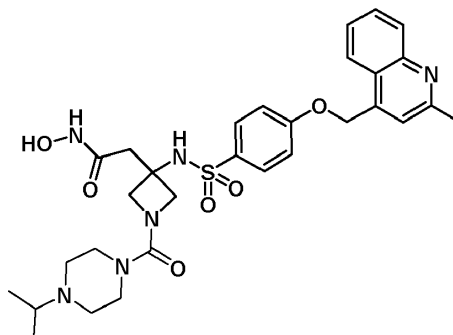
El **Ejemplo 27** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del **Intermedio F**.

10 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,93 (s ancho, 2H)

MS(ES+) *m/z* 527 (MH+)

Ejemplo 28a

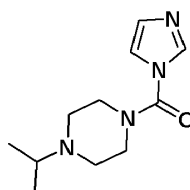
N-hidroxi-2-(1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetamida



5 El **Ejemplo 28** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 25** a partir del imidazol-1-il-(4-isopropilpiperazin-1-il)metanona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97-7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82-7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74-7,78 (td, J = 7,0-1,3 Hz, 1H), 7,58-7,62 (td, J = 6,9-1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33-7,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,80-3,87 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 3,00-3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,26-2,28 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 0,87-0,88 (d, J = 6,5 Hz, 6H)

MS(ES+) *m/z* 611 (MH⁺)



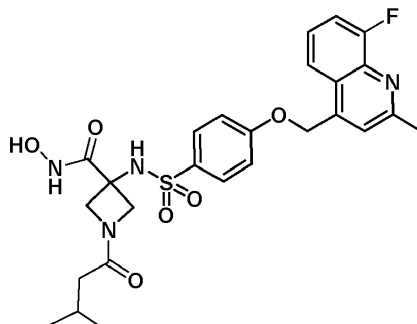
15 A una suspensión de 2-propilpiperazina (279 μL, 1,95 mmol, 1eq) en diclorometano (3mL) se añadió diisopropiloetilamina (0,672 ml, 3,9 mmol, 2eq), luego carbonildiimidazol (348 mg, 2,14 mmol, 1,1eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

El **Ejemplo 28b** mostrado en la siguiente tabla se sintetizó usando un protocolo similar que en el **Ejemplo 28a** a partir de la N-etil piperazina.

Número Ejemplo/Nombre	Estructura	RMN	MS
Ejemplo 28b: 2-(1-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamida)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10-8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97-7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82-7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,74-7,78 (td, J = 7,0-1,3 Hz, 1H), 7,58-7,62 (td, J = 6,9-1,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33-7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,80-3,87 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 3,02-3,04 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,22-2,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18-2,21 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 0,92 (t, 3H)	(ES+) <i>m/z</i> 597 (MH ⁺)

Ejemplo 29

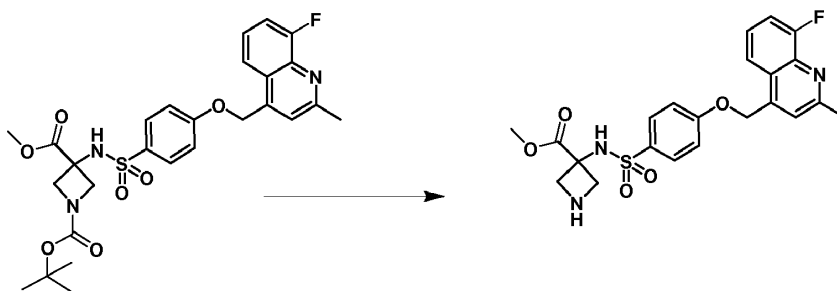
3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida



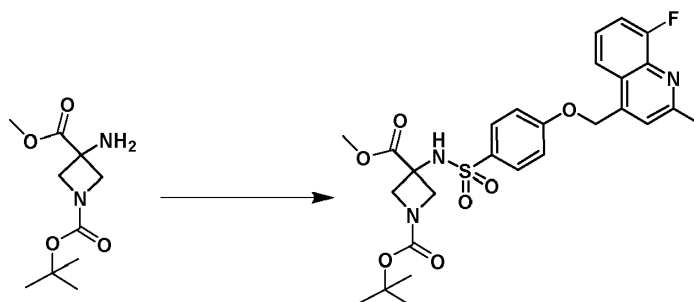
- 5 El **Ejemplo 29** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 7a** a partir del 3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,81 (dd, J = 10,7, 6,1 Hz, 6H), 1,82 (tt, J = 8,1, 3,9 Hz, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,34 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,91 - 7,97 (m, 1H)

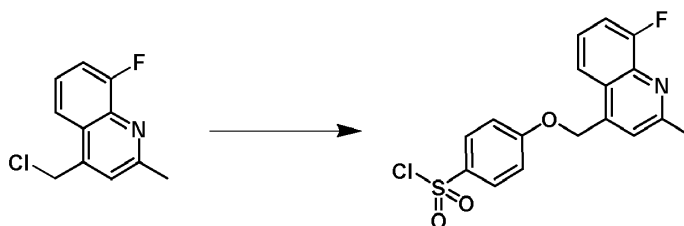
- 10 MS(ES+) m/z 545 (MH $^+$)



- 15 Se añadió gota a gota una solución 4M de ácido clorhídrico en agua (1,39 ml) a una suspensión del 3-[[4-[(8-fluoro-2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo O3-metilo (519 mg, 0,93 mmol, 1 eq) en diclorometano (5mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se eliminó con presión reducida y el sólido resultante se secó bajo vacío para dar la sal de dihidrocloruro del 3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo (493 mg, 100%) como un sólido blanco (493 mg, 100%).



- 20 A una solución de 3-aminoazetidina-1,3-dicarboxilato de O1-terc-butilo O3-metilo (975 mg, 4,23 mmol, 1 eq) en diclorometano (9,8 mL) se añadieron trietilamina (1715,07 μL , 12,7 mmol, 3 eq) y cloruro de 4-[(8-fluoro-2-metil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo (1954,11 mg, 5,34 mmol, 1,26 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturada a la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía súbita para dar el 3-[[4-[(8-fluoro-2-metil-4-quinolil)metoxi]fenil]sulfonilamino]azetidina-1,3-dicarboxilato O1-de terc-butilo O3-metilo (0,95 g, 40%) como un sólido incoloro.
- 25

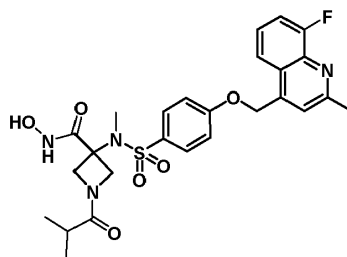


Se disolvieron 4-hidroxibenceno sulfinato de sodio (3,6g, 18,2 mmol, 0,9 eq) y 4-(clorometil)-8-fluoro-2-metilquinolin (5 g, 20,3 mmol, 1 eq) en una solución 1M de NaOH en agua (60 mL) e isopropanol (35 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. El i-PrOH se concentró y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó usando una solución 3M de ácido clorhídrico en agua. La filtración del precipitado proporcionó 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonato de sodio (2,7 g) como un sólido blanquecino.

A una suspensión del 4-[(2,8-dimetil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonato de sodio (2 g, 5,47 mmol, 1 eq) en DMF (0,3 mL) y diclorometano (10 mL) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,7 mL, 54,7 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró. La torta se lavó con diclorometano y se secó bajo presión reducida para dar la sal de hidrocloreto del cloruro de 4-[(8-fluoro-2-metil-4-quinolil)metoxi]bencenosulfonilo como un sólido blanco (1,85 g, 84,9%).

Ejemplo 30

3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)-N-metilfenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutiril)azetidina-3-carboxamida



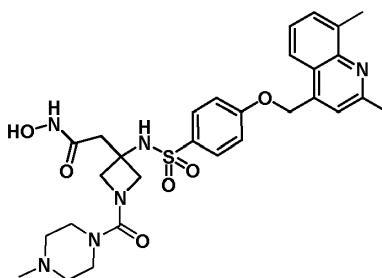
El **Ejemplo 30** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 19a** a partir del 3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxilato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,96 (dd, J = 14,1, 6,8 Hz, 6H), 2,43 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 5,73 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

MS(ES+) *m/z* 545 (MH⁺)

Ejemplo 31

2-((3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida



El **Ejemplo 31** se sintetizó usando el mismo protocolo que el **Ejemplo 25** a partir del 2-((3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)azetidina-3-il)acetato de metilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61-7,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31-7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,80-

3,87 (q, J = 8,8 Hz, 4H), 3,02-3,05 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,15-2,17 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H).

MS(ES+) *m/z* 597 (MH+)

5 La actividad de los compuestos se investigó utilizando células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMC). Este ensayo se diseñó para medir la inhibición de la secreción de TNF α de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) congeladas estimuladas con LPS aisladas de sangre humana. Los niveles de TNF α se midieron utilizando el kit HTRF® Human TNF α (Cisbio N°. 62TNFPEC) que es un inmunoensayo sándwich rápido y cuantitativo basado en la tecnología TR-FRET.

10 Las PBMC congeladas se descongelaron rápidamente, se resuspendieron en medio de cultivo (FBS inactivado con RPMI al 10%) y las células viables se sembraron en placas de 96 pocillos (50.000 células/pocillo). Se añadieron a las células diluciones en serie de los inhibidores probados (de 10000 nM a 0,04 nM, DMSO al 0,1%) y 1 μ g/ml de LPS (lipopolisacáridos de *Escherichia coli*, Sigma N°. L2630). Después de la incubación durante la noche a 37°C, se mezclaron 10 μ L de sobrenadante celular con 5 μ L de cada anticuerpo específico anti-TNF α etiquetado según lo recomendado por el proveedor. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, las señales HTRF® se midieron utilizando un lector de microplacas (longitudes de onda: excitación = 337nm, primera emisión = 620nm, segunda emisión = 665nm). Las relaciones de las señales medidas (665/620) se normalizaron utilizando el promedio de controles positivos (PBMC activadas con LPS sin inhibidor) y controles negativos (PBMC no activadas). Se calcularon los IC50 utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros.

20 La actividad de los compuestos se investigó utilizando la enzima aislada TACE (ADAM17). La selección de los inhibidores de ADAM17 se realizó con un sustrato peptídico profluorescente (Mca-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Dpa-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH₂) que contiene un grupo 7-metoxicoumarina altamente fluorescente (Mca) que se apaga eficientemente por transferencia de energía de resonancia al grupo 2,4-dinitrofenilo (Dpa). La fluorescencia de Mca se detuvo mediante el grupo Dpa hasta que la escisión por ADAM17 en el enlace Ala-Val separa los dos restos.

25 La reacción enzimática se realizó en microplacas de 384 pocillos con un volumen final de 10 μ L que contenía DMSO al 1%. El dominio catalítico de ADAM17 humano recombinante (500 nM) se ensayó con 40 μ M de sustrato y diluciones en serie de inhibidores probados (de 10000 nM a 0,04 nM). Después de dos horas de incubación a temperatura ambiente, la fluorescencia se midió utilizando un lector de microplacas (320/425 nm).

Los datos se normalizaron utilizando el promedio de controles positivos (enzima sin inhibidor) y controles negativos (sin enzima). IC50 se calcularon utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros.

30 La actividad de los compuestos se investigó utilizando la enzima aislada MMP1. Los inhibidores se evaluaron en la inhibición de MMP1 utilizando un sustrato peptídico profluorescente (Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) que contiene un grupo altamente fluorescente de 7-metoxicoumarina (Mca) que se inactiva de manera eficiente por transferencia de energía de resonancia al grupo 2,4-dinitrofenilo (Dpa). La fluorescencia de Mca se detuvo mediante el grupo Dpa hasta que la escisión por ADAM17 en el enlace Gly-Leu separa los dos restos.

35 La reacción enzimática se realizó en microplacas de 384 pocillos con un volumen final de 10 μ L que contenía DMSO al 1%. Los dominios catalíticos humanos recombinantes de MMP1 se analizaron con el sustrato de acuerdo con la recomendación del proveedor (ENZO life sciences) y después de una preincubación con diluciones en serie de inhibidores probados (de 10000 nM a 0,04 nM). Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, la fluorescencia se midió utilizando un lector de microplacas (320/425 nm). Los datos se normalizaron utilizando el promedio de controles positivos (enzima sin inhibidor) y controles negativos (sin enzima). Se calcularon las IC50 utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros.

45 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia en su totalidad, como si cada publicación individual, patente o solicitud de patente estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia. Aunque lo anterior se ha descrito en términos de diversas realizaciones, los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios, sin apartarse del espíritu de esto.

50 Los siguientes compuestos tienen una IC50 en el ensayo de hPBMC <50 nM: 1, 2, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4j, 5a, 5b, 5c, 5d, 7b, 7c, 7d, 7e, 7g, 7h, 7i, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16b, 16c, 17, 18, 19a, 19c, 19d, 20, 21a, 22, 24, 25, 26a, 26b, 26c, 26d, 26e, 26f, 28a, 28b, 30. Los siguientes compuestos tienen una IC50 en el ensayo de hPBMC menor que 100 nM pero mayor que 50nM: 6, 7a, 15, 16a, 7f, 19b, 21b, 31.

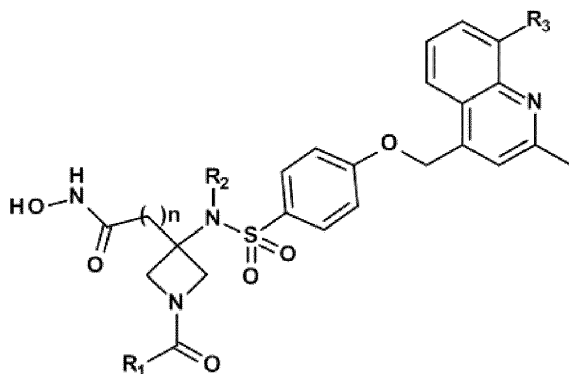
Los siguientes compuestos tienen una IC50 en el ensayo de hPBMC inferior a 500 nM, pero superior a 100 nM: 27, 29.

Los siguientes compuestos tienen una IC50 en el ensayo de hPBMC inferior a 1000 nM, pero superior a 500 nM: 3, 23.

Compuesto	TACE enz IC ₅₀ (nM)	MMP1 enz IC ₅₀ (nM)
7b	5,2	>10000
10	2,8	>10000
11	8,2	>10000
18	3,5	>10000
19a	3,7	4464,0
19d	7,2	4625,0
22	11,0	>10000
26f	11,4	>10000
28b	5,6	>10000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), su sal, o su enantiómero,



(I)

en donde:

5 R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical aralquilo, un radical aralquilo sustituido, un radical heteoaralquilo, un radical heteoaralquilo sustituido, un radical alcoxi, un radical alcoxi sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical amino, un radical amino sustituido, un radical amino cíclico, o un radical amino heterocíclico;

10 R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical alquilo sustituido,

R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un radical halógeno, o un radical nitrilo; y

n es 0 ó 1,

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

15 R_1 es un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical alquenilo, un radical alquenilo sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un radical alcoxi sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical amino, un radical amino sustituido, un radical amino cíclico, o un radical amino heterocíclico;

20 R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno or un radical alquilo inferior sustituido con un radical alcoxi,

R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical alquinilo, un radical alquinilo sustituido, un radical alcoxi, un átomo de halógeno, o un radical nitrilo; y

n es 0 ó 1,

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en donde:

25 R_1 es un radical alquilo inferior, un radical alquilo inferior sustituido, un radical cicloalquilo, un radical cicloalquilo sustituido, un radical heterocíclico, un radical heterocíclico sustituido, un radical alcoxi que comprende un radical alquilo inferior o un radical amino sustituido que comprende un radical alquilo inferior;

R_2 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior sustituido con un átomo de flúor, o un radical alquilo inferior sustituido con un radical alcoxi;

30 R_3 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; un radical metoxi, o un radical etoxi, un átomo de flúor, o un radical nitrilo; y n es 0 ó 1,

4. El compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0.

5. El compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 1.

35 6. El compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- 2-(1-acetil-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 2-(1-acetil-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 5 - N-hidroxi-2-(1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetamida
- N-hidroxi-2-(1-isobutiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetamida
- 2-(1-(ciclopropanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidin-3-il)acetamida
- 2-(1-butiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 10 - N-hidroxi-2-(1-(2-metoxiacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetamida
- N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidin-3-il)acetamida
- 2-(1-(ciclopentanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 2-(1-(2-etilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 15 - 2-(1-(ciclohexanocarbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de etilo
- 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de metilo
- 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de alilo
- 3-(2-(hidroxiamino)-2-oxoetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de isopropilo
- 20 - 2-(1-acetil-3-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pivaloilazetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-isobutiril-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 25 - N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
- 1-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-propionilazetidina-3-carboxamida
- 30 - 1-butiril-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-pentanoilazetidina-3-carboxamida
- 1-acetil-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidin-3-il)acetamida
- N-hidroxi-2-(1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)acetamida
- 35 - 2-(1-(3,3-dimetilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(2-(piperidin-1-il)acetil)azetidin-3-il)acetamida
- 2-(1-(2-ciclobutilacetil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidin-3-il)-N-hidroxiacetamida
- de terc-butilo 3-(hidroxicarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato

- 1-(3,3-dimetilbutanoil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(piperidina-1-carbonil)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 3-(hidroxicarbamoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de alilo
- 2-(1-(2-(dimetilamino)-2-metilpropanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
- N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 1-(2-etilbutanoil)-N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida
- 3-(hidroxicarbamoil)-3-((N-metil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
- 3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida
- 3-((N-etil-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-(2-metoxietil)-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-isobutiril-3-((N-isopropilo-4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 2-(1-acetil-3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
- N-hidroxi-2-(3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(morfolina-4-carbonil)azetidina-3-il)acetamida
- N-hidroxi-1-((1r,3r)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-1-((1s,3s)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 1-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- (S)-N-hidroxi-1-(2-metilbutanoil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 1-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 1-(2-ciclobutilacetil)-N-hidroxi-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-carboxamida
- 3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida
- N-hidroxi-2-(1-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)acetamida
- 2-(1-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida
- 3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-(3-metilbutanoil)azetidina-3-carboxamida
- 3-((4-((8-fluoro-2-metilquinolin-4-il)metoxi)-N-metilfenil)sulfonamido)-N-hidroxi-1-isobutirilazetidina-3-carboxamida
- 2-(3-((4-((2,8-dimetilquinolin-4-il)metoxi)fenil)sulfonamido)-1-(4-metilpiperazina-1-carbonil)azetidina-3-il)-N-hidroxiacetamida

7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 6, como un medicamento.

- 8.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 9.** El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que implica la inhibición de la producción de TNF α .
- 5 **10.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad es una enfermedad inflamatoria de la piel.
- 11.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la enfermedad inflamatoria de la piel es la psoriasis, la dermatitis atópica, la artritis psoriásica, el acné, la dermatitis de contacto alérgica o la queratosis actínica.
- 10 **12.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se seleccionan del grupo que consiste en choque séptico, choque hemodinámico, malaria, una enfermedad inflamatoria del intestino (EII), una enfermedad inflamatoria de los huesos, una infección micobacteriana, meningitis, enfermedad fibrótica, enfermedad cardíaca, ataque isquémico, rechazo al trasplante, cáncer, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de los fenómenos de angiogénesis, enfermedad autoinmune, artrosis, artritis reumatoide,
- 15 **espondilitis anquilosante, artritis juvenil crónica, esclerosis múltiple, VIH, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, una enfermedad alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e inflamación ocular.**
- 13.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es una afección patológica neurológica seleccionada del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, un trastorno de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad autoinmune del
- 20 **sistema nervioso, una enfermedad autonómica del sistema nervioso, dolor dorsal, edema cerebral, un trastorno cerebrovascular, demencia, una enfermedad nerviosa desmielinizante del sistema nervioso, neuropatía diabética, encefalitis, encefalomielitis, epilepsia, síndrome de fatiga crónica, arteritis de células gigantes, síndrome de Guillain-Barre, cefalea, esclerosis múltiple, neuralgia, enfermedad del sistema nervioso periférico, polineuropatía, polirradiculoneuropatía, radiculopatía, parálisis respiratoria, enfermedad de la médula espinal, síndrome de Tourette,**
- 25 **vasculitis del sistema nervioso central, enfermedad de Huntington y accidente cerebrovascular.**
- 14.** El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, diabetes mellitus no dependiente de insulina y enfermedad de Crohn.
- 30 **15.** El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que implica la inhibición de la actividad de TACE (enzima convertidora de TNF α).