



①9

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 382 276**

②1 Número de solicitud: 201200069

⑤1 Int. Cl.:

C07D 249/06 (2006.01)**C07C 317/38** (2006.01)**C07C 311/44** (2006.01)**A61K 31/4192** (2006.01)**A61K 31/635** (2006.01)**A61K 31/63** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 35/04** (2006.01)

①2

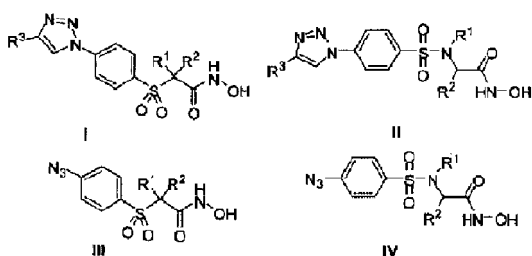
SOLICITUD DE PATENTE

A1

②2 Fecha de presentación: **25.01.2012**④3 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2012**④3 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
06.06.2012⑦1 Solicitante/s: **Fundación Universitaria San Pablo
Ceu** (Titular al 80%)
**c/ Isaac Peral, nº 58
28040 Madrid, ES**
Fundación Rioja Salud (Titular al 20%)⑦2 Inventor/es:
**Ramos, Ana; Pascual, Teresa Beatriz de;
Zapico Rodríguez, José María; Fabre, Benjamín;
Puckowska, Anna; Martín Santamaría, Sonsoles;
Serra Cárdenas, Pilar; Bruczeko, Marta;
Filipiak, Kamila; Martínez, Alfredo y
García-Sanmartín, Josune**⑦4 Agente/Representante:
Fuentes Palancar, José Julián⑤4 Título: **Nuevos hidroxamatos como inhibidores de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2).**

⑤7 Resumen:

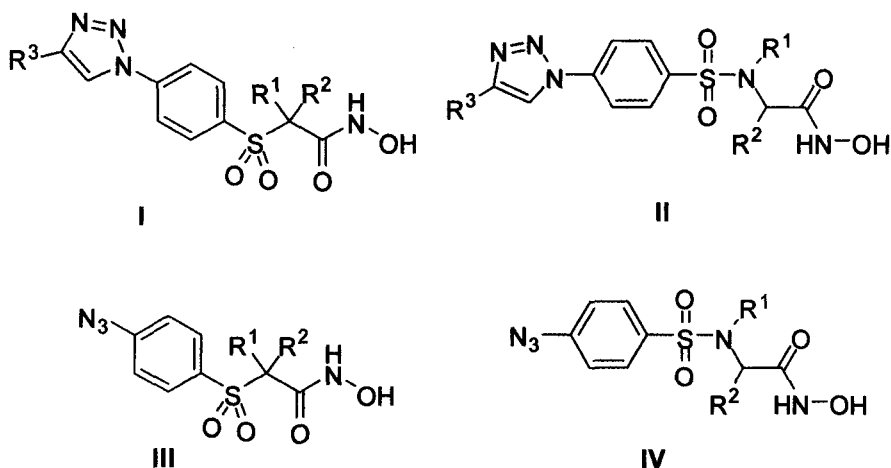
Nuevos hidroxamatos como inhibidores de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2).

Nuevos hidroxamatos de fórmula general I, II, III y IV, donde R¹, R², y R³ pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas y grupos de química orgánica, caracterizados por su alta capacidad inhibitoria de la actividad de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2), en particular **AP206** (formula II con R¹ = H, R² = C₆H₅CH₂ y R³ = 4-C₆H₅C₆H₄) y **AP210** (formula II con R¹ = H, R² = C₆H₅CH₂ y R³ = 4-C₆H₅OC₆H₄), con respectivos valores de CI₅₀ de 0,28 pM y 0,52 pM, y una selectividad de 1574 y 259 veces mayor frente a MMP9. Estos hidroxamatos han sido desarrollados siguiendo un diseño de la química "clic" de conexión de fragmentos, en base a técnicas computacionales de acoplamiento y modelado molecular, con resultados del modo de unión justificados por ensayos de zimografía, lo que les convierte en principios activos idóneos de medicamentos para el tratamiento de enfermedades cancerosas.

DESCRIPCIÓN

Nuevos hidroxamatos como inhibidores de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2).

La presente invención se refiere a nuevos hidroxamatos de fórmula general I, II, III y IV, donde R¹, R², y R³ pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas y grupos habitualmente utilizados en química orgánica como más adelante se especifica, caracterizados por su alta capacidad inhibitoria de la actividad de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2), matrixina que juega un papel importante en el cáncer por su capacidad degradante de la membrana extracelular, por lo que también es objeto de invención la utilización de los hidroxamatos más activos en la terapia anticancerosa.



Estos nuevos hidroxamatos han sido desarrollados siguiendo un diseño basado en fragmentos, ya utilizado anteriormente por el equipo inventor en el desarrollo de otros derivados que resultaron menos eficaces para el fin perseguido. Para ello se parte de un fragmento que contiene simultáneamente un grupo hidroxamato para coordinarse con el Zinc catalítico de la enzima conocido (Zinc Binding Group, ZBG) y un grupo azida. Esta subunidad se conecta mediante química “clic” con otros fragmentos lipófilos que contienen un alquino terminal y que han sido seleccionados para interaccionar de manera selectiva con el subsitio S1’ de la MMP-2, en base a técnicas computacionales de acoplamiento molecular o *docking* y modelado molecular.

Los resultados de los estudios teóricos del modo de unión para los compuestos sintetizados han quedado justificados por los resultados biológicos obtenidos por ensayos de zimografía, con valores de CI₅₀ del orden picomolar para la mayoría de ellos, alcanzando los 0,28 pM y 0,52 pM para los hidroxamatos más potentes, **AP206** y **AP210**, con una selectividad frente a MMP2 de 1574 y 259 veces superior que frente a MMP9 respectivamente, lo que les convierte en compuestos idóneos en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que los cambios patológicos están mediados por MMP2, como la angiogénesis, apoptosis, metástasis y otros procesos relacionadas con el cáncer.

La invención se encuadra por tanto, en el campo de la preparación de composiciones farmacéuticas o preparaciones medicinales que contienen ingredientes orgánicos activos.

Estado de la técnica

Las Metaloproteasas de la Matriz (MMPs), también conocidas como matrixinas, son una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que poseen zinc en su centro catalítico. Las MMPs son responsables del remodelado y la degradación de la matriz extracelular, por lo que están implicadas en una gran variedad de procesos biológicos, tales como el desarrollo embrionario, enfermedades neurológicas (*European Journal of Neurology* **2010**, 17, 226-231; *Journal of Neurochemistry* **2010**, 112, 134-149), artritis (*Biochemical and Biophysical Research Communications* **2008**, 376, 352-357), enfermedades cardiovasculares (*Biochemical and Biophysical Research Communications* **2009**, 387, 646-650; *Atherosclerosis* **2010**, 208) y varios procesos relacionados con el cáncer, como la angiogénesis, apoptosis, proliferación celular y metástasis (*Cancer Research* **2008**, 68, 4736-4745; *British Journal of Cancer* **2006**, 94, 941-946; *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2009**, 3<79, 445-450).

En la actualidad se conocen en vertebrados al menos veintiséis MMPs (*Nature Reviews Cancer* **2006**, 6, 227-239), veintitrés de las cuales han sido detectadas en humanos (*Journal of Computational Chemistry* **2009**, 31, 24-42). Están clasificadas en seis grupos: colagenasas: MMP1, MMP8, MMP13 y MMP18; gelatinasas: MMP2 y MMP9; estromelinasas: MMP3, MMP10 y MMP11; matrilisinas: MMP7 y MMP26; MMPs de la membrana: MMP14 a MMP17, MMP24 y MMP25; y otras MMPs.

ES 2 382 276 A1

Se han descrito un gran número de compuestos que actúan como inhibidores de MMPs y que han permitido deducir cuáles son las características estructurales necesarias para presentar actividad y que se pueden resumir en:

- a) Un grupo funcional conocido como *zinc-binding group*, ZBG (ácido hidroxámico, ácido carboxílico, sulfhidrido, etc.), capaz de quelar al Zn^{2+} catalítico.
- b) Al menos un grupo funcional capaz de formar un enlace de hidrógeno con el esqueleto de la proteína.
- c) Una o más cadenas laterales que puedan establecer interacciones de van der Waals con los subsitios de la enzima.

Los hidroxamatos han sido los ZBGs más usados en el desarrollo de inhibidores de MMPs. Se coordinan al zinc formando un quelato a través de dos enlaces. Sin embargo, presentan serios problemas de selectividad, ya que son capaces de interactuar con multitud de metaloenzimas.

La capacidad de unión de estos inhibidores no se debe únicamente a esta coordinación con el Zn^{2+} catalítico, sino que la afinidad y, sobre todo, la selectividad entre las diferentes MMPs, se debe fundamentalmente a la interacción de otros grupos de la molécula con diferentes subsitios de la enzima. Especialmente interesante es la región conocida como sitio $S1'$, por ser una de las que más diferencias presenta entre todas las MMPs (*Journal of Biomolecular Structure & Dynamics* **2000**, *17*, 933-946; *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* **1999**, *55*, 639-652).

Modificaciones realizadas sobre la parte del inhibidor que interactúa con este subsitio (P_1') han llevado a un aumento (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, *43*, 4948-4963; *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 1858-1865; *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, *9*, 4587-4599) o disminución de la selectividad (*Journal of Medicinal Chemistry* **1999**, *42*, 4547-4562; *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 3568-3571).

Por el momento, únicamente las MMPs 1, 2 y 7 han sido validadas experimentalmente como dianas contra el cáncer (*Cell* **2010**, *141*, 52-67). De ellas, la MMP2 se está erigiendo en los últimos años en la más interesante para el diseño de agentes antitumorales. La MMP1 parece ser causante del síndrome musculoesquelético observado clínicamente con inhibidores poco selectivos de MMPs (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 4260-4276). Por otro lado, la inhibición de otras MMPs como la 3, 8 y 9 puede incrementar la tumorigénesis y metástasis (*Cancer and Metastasis Reviews* **2007**, *26*, 717-724; *Molecular Cancer Therapeutics* **2008**, *7*, 2758-2767). La MMP9 es una enzima muy particular, ya que su inhibición puede ser útil en el tratamiento de pacientes con cáncer en una etapa inicial, sin embargo ha de ser evitada en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad.

El papel de la MMP2 en cáncer está relacionado con la estimulación del crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis, a través de su implicación en la degradación de la matriz extracelular (*International Journal of Cancer* **2009**, *124*, 1773-1777). Además, se ha visto que en muestras de tumor humano está sobreexpresada y se ha identificado en asociación con células altamente invasivas. Por estas razones la MMP2 se ha considerado como una importante diana contra el cáncer, y el diseño de inhibidores selectivos de esta enzima puede conducir a interesantes agentes anticancerosos (*Experimental Cell Research* **2010**, *316*, 836-847).

En esta línea de investigación, el trabajo que ha dado lugar a la presente invención se ha centrado en el diseño de nuevos y más potentes inhibidores selectivos de MMP2, para poder ser utilizados como principios activos en la preparación de composiciones farmacéuticas eficaces en la terapia anticancerosa.

Considerando que algunas series de α -sulfona, como α -piperidina y α -tetrahidropiran-hidroxamatos, se han descrito como destacados inhibidores de MMP2 (*Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 6653-6680, y **2005**, *48*, 6713-6730; *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **2010**, *20*, 3357-3560 y 3561-3564), el equipo investigador del Departamento de Química de la Universidad San Pablo CEU, solicitante de la patente, ha utilizado en estudios recientes el scaffold de α -sulfona en el diseño de una nueva serie de inhibidores del enzima MMP2 con el objetivo de incrementar la selectividad sobre MMP9, siguiendo una aproximación al diseño de medicamentos basado en fragmentos.

Estos inhibidores fueron sintetizados a partir de fragmentos conteniendo un grupo azida y el hidroxamato como ZBG en la unidad de α -tetrahidropirano, y empleando una reacción química tipo "clic" para conectar esa unidad con alquinos lipofílicos seleccionados para interactuar selectivamente con la subunidad $S1'$ del enzima, según quedó determinado en experimentos de *docking* y de modelado molecular de los compuestos diseñados, algunos de los cuales resultaron 70 veces más activo frente a MMP2 que frente a MMP9.

Ahora, en base a la misma técnica, el equipo investigador ha conseguido nuevas series de compuestos inhibidores de MMP2 con mejores resultados de actividad y selectividad, dos de los cuales presentan valores de CI_{50} en ensayos de zimografía de 0,28 pM y 0,52 pM, y una alta selectividad, ya que su actividad es 1574 y 259 veces superior respecto a MMP9 respectivamente, por lo que resultan de gran interés en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en los que los cambios patológicos están mediados por MMP2, como son diferentes tipos de patologías del cáncer. De ahí el interés de la invención para ser patentada.

Como se ha explicado en la introducción, estos nuevos hidroxamatos, diversificados en R¹, R² y R³ de las fórmulas generales I a IV arriba señaladas, han sido diseñados utilizando una aproximación basada en fragmentos, y se han sintetizado utilizando una técnica de química “clic”, que permite conectar cadenas conteniendo un grupo funcional azida, aparte del conocido hidroxamato (ZBG) con otros fragmentos capaces de establecer importantes interacciones con la enzima, conduciendo al grupo P1' del hidroxamato al subsitio S1' de la enzima MMP2, según se constata por los estudios computacionales de *docking* y modelado molecular realizados.

Una búsqueda de antecedentes en la base de datos de la OEPM Invenes (patentes españolas, europeas validadas en España y solicitudes internacionales PCT designando España, además de otros documentos iberoamericanos), revela la existencia de algunas patentes sobre compuestos hidroxamatos como inhibidores de la metaloproteasa MMP2, entre otras matrixinas, tal es el caso particular de las patentes europeas con número de publicación OEPM 2133785T3 “Inhibidores de metaloproteinasas”, 2187443T3 “Compuestos de hidroxomato inverso como inhibidores de metaloproteasas matriciales”, 2261196T3 “Derivados de ácido hidroxámico” y 2365731T3 “Derivados de ácido hidroxámico como inhibidores de metaloproteinasa”, pero ninguno de estos compuestos responde a las fórmulas generales I a IV de los nuevos derivados aquí presentados, por lo que se reivindican de invención.

Compendio de la invención

Concretando, el objeto de la presente invención son los nuevos hidroxamatos de fórmula general I a IV (véase página 1), donde R¹, R² y R³ pueden ser diferentes tipos de cadenas y grupos habitualmente utilizados en química orgánica, como alquilos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, éteres, tioéteres y aminas con o sin sustituyentes, debiendo destacarse que en el caso de que existan centros quirales o cualquier otro tipo de isomería espacial, se contemplan todos los estereoisómeros.

En varias realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula I y III son aquellos en los que R¹ = R² = (CH₂CH₂)₂O; R¹ = R² = (CH₂CH₂)₂NH, y los compuestos de fórmula II y IV preferidos son aquellos en los que R¹ = H, CH₂CH₂N [(CH₂CH₂)₂O] y R² = C₆H₅CH₂, (CH₃)₂CH.

Tanto para los compuestos de fórmula I como los de fórmula II, las realizaciones preferidas tienen R³ = 4-(CH₃)₂NC₆H₄, 4-C₆H₅-C₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-C₆H₅OC₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-CH₃(CH₂)₄-C₆H₄, 4-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il]C₆H₄, 4-(pirid-4-il)-C₆H₄ y C₆H₅SO₂NHCONHCH₂.

Todos estos nuevos derivados son los representados junto con su código de identificación en la Tabla I.

Los compuestos fueron sometidos a estudios del modo de unión teórico a la MMP2, mediante técnicas computacionales de acoplamiento molecular o *docking*, con el fin de evaluar la capacidad de actuar como inhibidores selectivos de dicha matrixina. La única estructura tridimensional disponible hasta la fecha de la MMP2 en complejo con un inhibidor de tipo hidroxamato (**i52**) es el PDB 1 hov, por lo que fue la estructura considerada para llevar a cabo los mencionados estudios de *docking*. Se emplearon dos programas de *docking* diferentes: AutoDock y Glide, según más adelante se describe. En general, el modo de unión predicho fue similar al del compuesto **i52**, con los dos oxígenos del grupo hidroxamato coordinando el ion Zn²⁺ catalítico, adoptando una geometría de bipirámide trigonal distorsionada, junto con la cadena lateral P1' dentro del bolsillo de unión S1', estableciendo interacciones de las que puede depender la selectividad como se ha comentado antes.

Como ejemplo representativo se muestran los resultados obtenidos para los compuestos **AP206** y **AP210**, dos de los que mostraron mejores resultados de actividad y selectividad. El modo de unión teórico predicho por los programas AutoDock y Glide para los compuestos fue similar, no encontrándose diferencias entre los dos programas de cálculo, y análoga al del compuesto **i52**, presente en la estructura experimental (PDB 1 hov). En las poses de unión de ambos compuestos se observa una coordinación divalente con el Zn²⁺ catalítico con la participación de los dos oxígenos del grupo hidroxamato. El grupo bencilo establece interacciones hidrofóbicas con el subsitio S1 de la enzima y, por otra parte, la larga cadena P1' se introduce hasta el fondo del bolsillo S1' que es considerado como el subsitio selectivo de las MMPs. Estas interacciones son de suma importancia a la hora de conferir selectividad a los ligandos, ya que la Thr428 es exclusiva de gelatinasas (MMP2 y MMP9) y MMP13, mientras que la Thr426 y la Phe431 son distintas entre MMP2 y MMP9. La parte intermedia de esta cadena P1' establece interacciones hidrofóbicas con residuos de la entrada del bolsillo S1', como por ejemplo: la interacción de apilamiento del anillo de triazol con el anillo de imidazol de la His403 o las interacciones aromáticas con la Tyr425. Se han observado también interacciones polares relevantes. Es el caso del enlace de hidrógeno establecido entre el grupo sulfonamida del compuesto y el grupo NH del esqueleto del residuo Leu191. Esta interacción parece de gran importancia porque dirige el grupo P1' del ligando hacia el interior del bolsillo S1'. El grupo hidroxamato también forma dos enlaces de hidrógeno: uno entre el grupo OH del hidroxamato y el grupo carboxílico de la cadena lateral del Glu404, y otro en el que participan el grupo NH del hidroxamato y el grupo carbonilo del esqueleto de la Ala192. Estos dos últimos enlaces de hidrógeno parecen ser de suma relevancia ya que anclan y orientan al grupo hidroxamato hacia el Zn²⁺ catalítico, de forma que coordina con el mismo de forma divalente y mediante una geometría de bipirámide trigonal.

La Figura 1 del final de la presente memoria descriptiva muestra la pose de unión del compuesto **AP206** dentro del sitio de unión de la MMP2, según los estudios de *docking* realizados.

La Figura 2 muestra la pose de unión del compuesto **AP210** dentro del sitio de unión de la MMP2, según los estudios de *docking*.

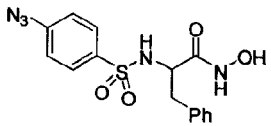
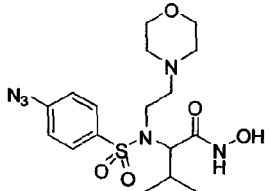
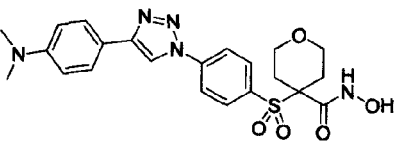
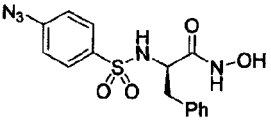
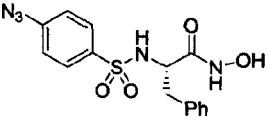
Estos resultados de los estudios teóricos del modo de unión justifican los resultados biológicos, los cuales muestran una capacidad alta de inhibición de la MMP2 por parte de estos los referidos compuestos **AP206** y **AP210**. Los estudios de *docking* llevados a cabo para los mismos compuestos en la MMP9 no dieron ningún resultado en el que hubiera coordinación con el ión de Zn^{2+} catalítico e interacción con el subsitio S1' de manera simultánea. Estos resultados indican que los compuestos mencionados no se unen de forma adecuada a la MMP9 y justifican la marcada selectividad hacia la MMP2 observada en los estudios biológicos.

Los compuestos sintetizados se caracterizan por presentar una actividad inhibitoria muy alta frente a MMP2 en un ensayo de zimografía, con valores de concentración inhibitoria CI_{50} del orden picomolar para la gran mayoría de ellos. En la Tabla 1 se aportan los datos de actividad (CI_{50}) frente a MMP2 y MMP9 en este ensayo, y la selectividad expresada como cociente de los valores de CI_{50} MMP9/MMP2.

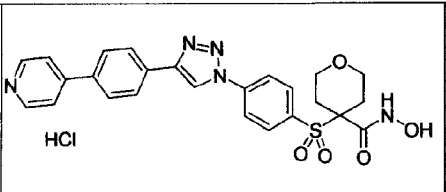
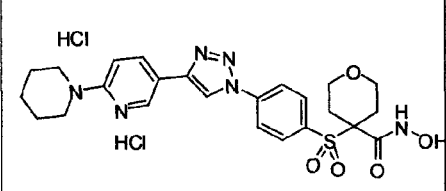
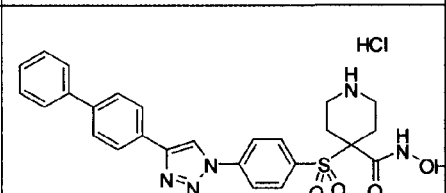
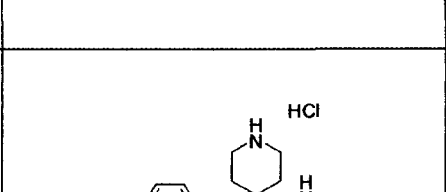
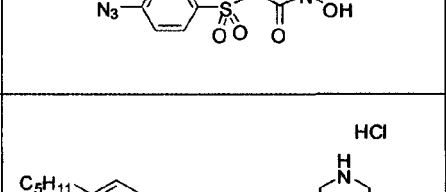
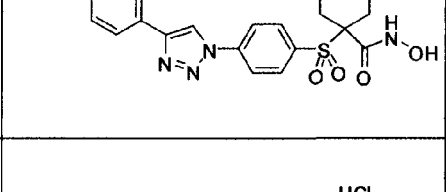
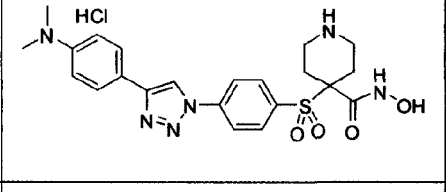
El valor específico de CI_{50} en MMP2 para todos los compuestos ha sido más bajo que los valores para MMP9, presentando en algunos casos una relación de inhibición MMP9/MMP2 muy interesante. Por ejemplo, para **AP206** el valor de CI_{50} en MMP9 es 440,86 pM, es decir 1574 veces menos activo que frente a MMP2 ($CI_{50} = 0,28$ pM) y para **AP210** el valor de CI_{50} en MMP9 es 134,80 pM, es decir 259 veces menos activo que frente a MMP2 ($CI_{50} = 0,52$ pM).

Paralelamente se ha determinado la capacidad inhibitoria de estos mismos compuestos utilizando un ensayo colorimétrico (Tabla 1). En este caso las actividades encontradas son del orden nanomolar y también se observa una clara selectividad por la MMP2.

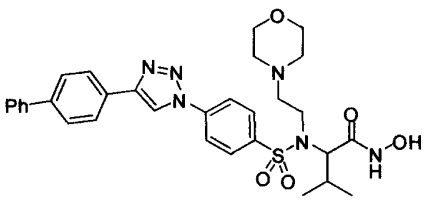
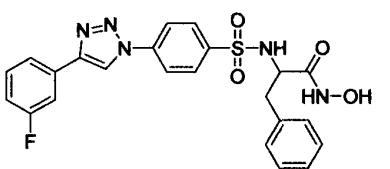
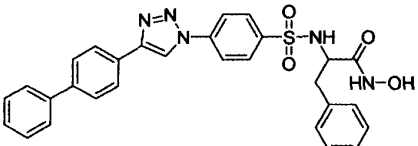
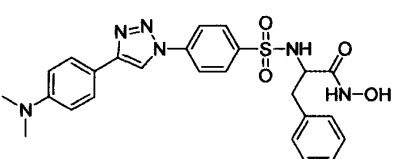
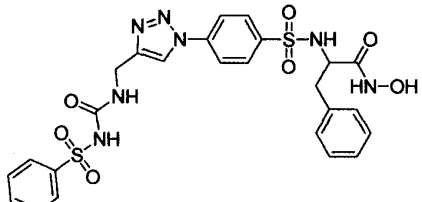
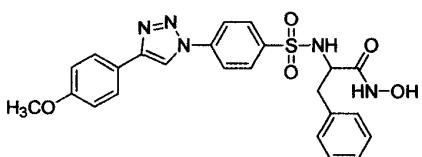
TABLA I

COMPUESTOS	Zimografía			Ensayo colorimétrico		
	MMP2 CI_{50} , pM	MMP9 CI_{50} , pM	Select. MMP9/ MMP2	MMP2 CI_{50} , nM	MMP9 CI_{50} , nM	Select. MMP9/ MMP2
ZR224 	2630	6190	2,35	n.d.	n.d.	
ZR325 		Inhibición débil a 10 nM.		n.d.	n.d.	
ZR368 	1,91	14,63	7,66	0,38	4,32	11,37
ZR369 	325,51	1549,14	4,76	n.d.	n.d.	
ZR370 		n.d.		n.d.	n.d.	

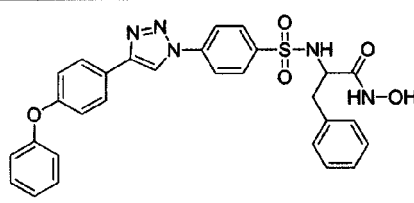
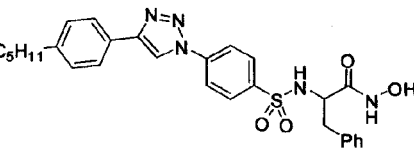
ES 2 382 276 A1

5	ZR413		0,40	1,52	3,80	0,23	1,78	7,74
10	ZR414		4,31	230,03	53,37	2,00	62,43	31,21
15	BF96		6,63	193,52	29,19	13,64	95,30	7,00
20	BF104		977,59	3537,49	3,62	766	>1000	
25	BF105		19,55	161,05	8,24	21,00	41,68	1,98
30	BF128		11,46	308,08	26,88	1,72	43,94	25,55
35	BF129		52,89	173,08	3,27	4,41	14,54	3,30
40								
45								
50								
55								
60								

ES 2 382 276 A1

5	ET101		1,00	2,00	2,00	n.d.	n.d.	
10	AP205		0,23	6,84	29,74	0,27	3,60	13,33
20	AP206		0,28	440,86	1574,50	1,32	133,60	101,21
30	AP207		0,19	2,79	14,68	0,22	1,00	4,55
40	AP208		1067,50	>10000		n.d.	>1000	
50	AP209		0,11	1,15	10,45	0,42	1,16	2,76

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5	AP210		0,52	134,80	259,23	0,72	62,25	86,46
10	AP211		2,00	96,00	48,00	8,18	372,5	45,54

Los compuestos **AP206**, **AP210**, **BF128** y **AP211** se seleccionaron para llevar a cabo estudios más amplios de selectividad. Este experimento se realizó sobre 10 MMPs diferentes, utilizando un ensayo colorimétrico comercial de la compañía Enzo Life Science International, Inc., que permite la medida cuantitativa de la inhibición de las diferentes MMPs como un porcentaje de la actividad remanente de cada una de ellas.

TABLA II

	CI₅₀, nM				
	AP 206	AP 210	BF 128	AP211	
30	MMP1	>10000	>10000	>10000	>1000
	MMP2	1,32	0,72	1,72	8,18
	MMP3	49,87	33,36	50,47	170
35	MMP7	>500	>1000	825,4	>1000
	MMP8	>500	128,8	202,0	449,5
	MMP9	133,6	62,25	43,94	372,5
	MMP10	180,9	103,4	44,45	336,1
40	MMP12	3,84	1,99	4,81	14,19
	MMP13	<5	1,48	3,21	36,84
	MMP14	555,7	256,6	285,8	>200

En la Tabla 2 de arriba se recogen los valores de las actividades inhibitorias de estos compuestos en diferentes MMPs, siendo en este caso CI₅₀ la concentración requerida para una inhibición del 50% de la actividad enzimática. Las desviaciones estándar son menores del 10% de los valores medios de tres experimentos.

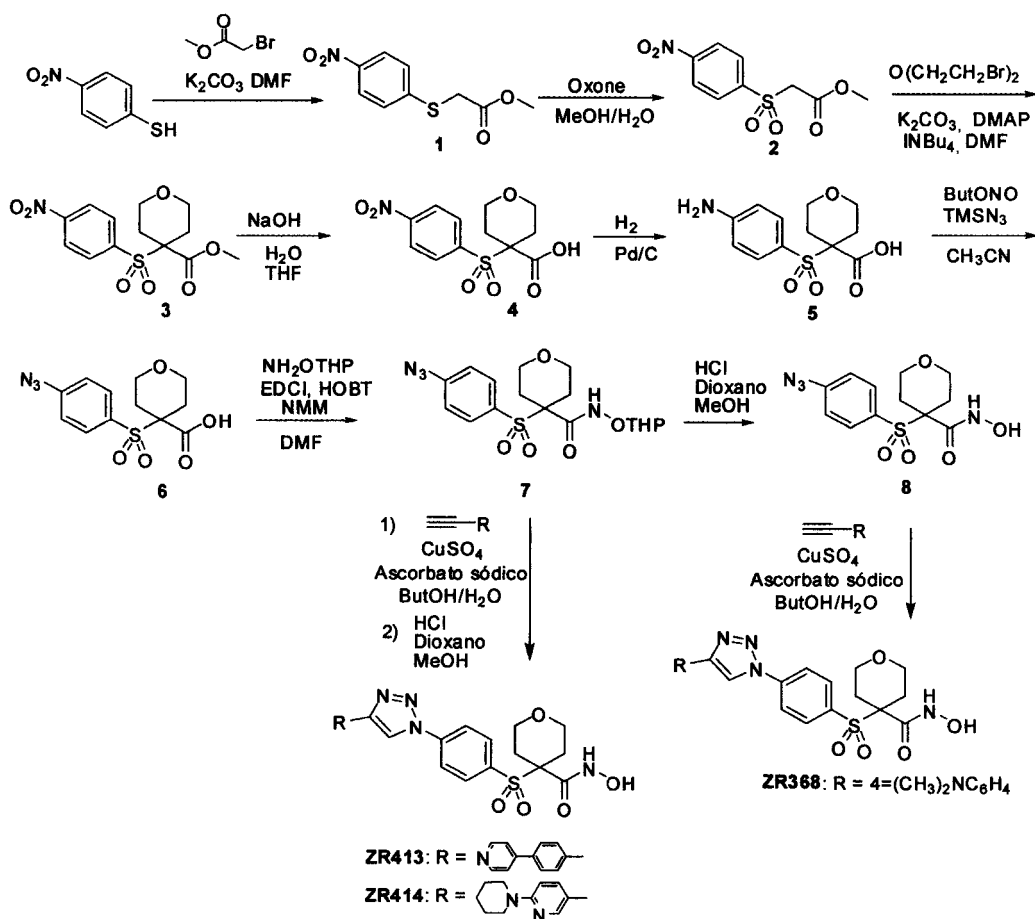
La alta capacidad inhibitoria de la actividad de MMP2 demostrada para algunos compuestos de fórmulas I y II, según los datos de las tablas anteriores, y en particular para los hidroxomatos **AP206** y **AP2010** con resultados de actividad y selectividad excepcionales, les convierte en compuestos idóneos para su utilización en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las que los cambios patológicos están mediados por dicha matrixina, como la angiogénesis, apoptosis, metástasis y otros procesos relacionados con el cáncer, y también para enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, enfermedades oculares, procesos inflamatorios, enfermedades del sistema inmune, regulación de la contracepción, y otras afecciones que estén relacionadas con la regulación de las metaloproteasas de matriz extracelular (MMPs).

Los compuestos elegidos de fórmulas I y II pueden ser sales farmacológicamente aceptables, tales como sulfato, metanosulfonato, clorhidrato, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato, benzoato, etc., o incluso profármacos de sales, o medicamentos cuyos principios activos respondan a dichas fórmulas, preparados en adición con un excipiente farmacéuticamente aceptable, diluyente, o soporte. Todos ellos pueden ser utilizados como agentes terapéuticos en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio disponible en clínica.

Las composiciones farmacéuticas resultantes puede incluir otros agentes terapéuticos que sean compatibles con los compuestos objeto de la invención.

Forma de obtención

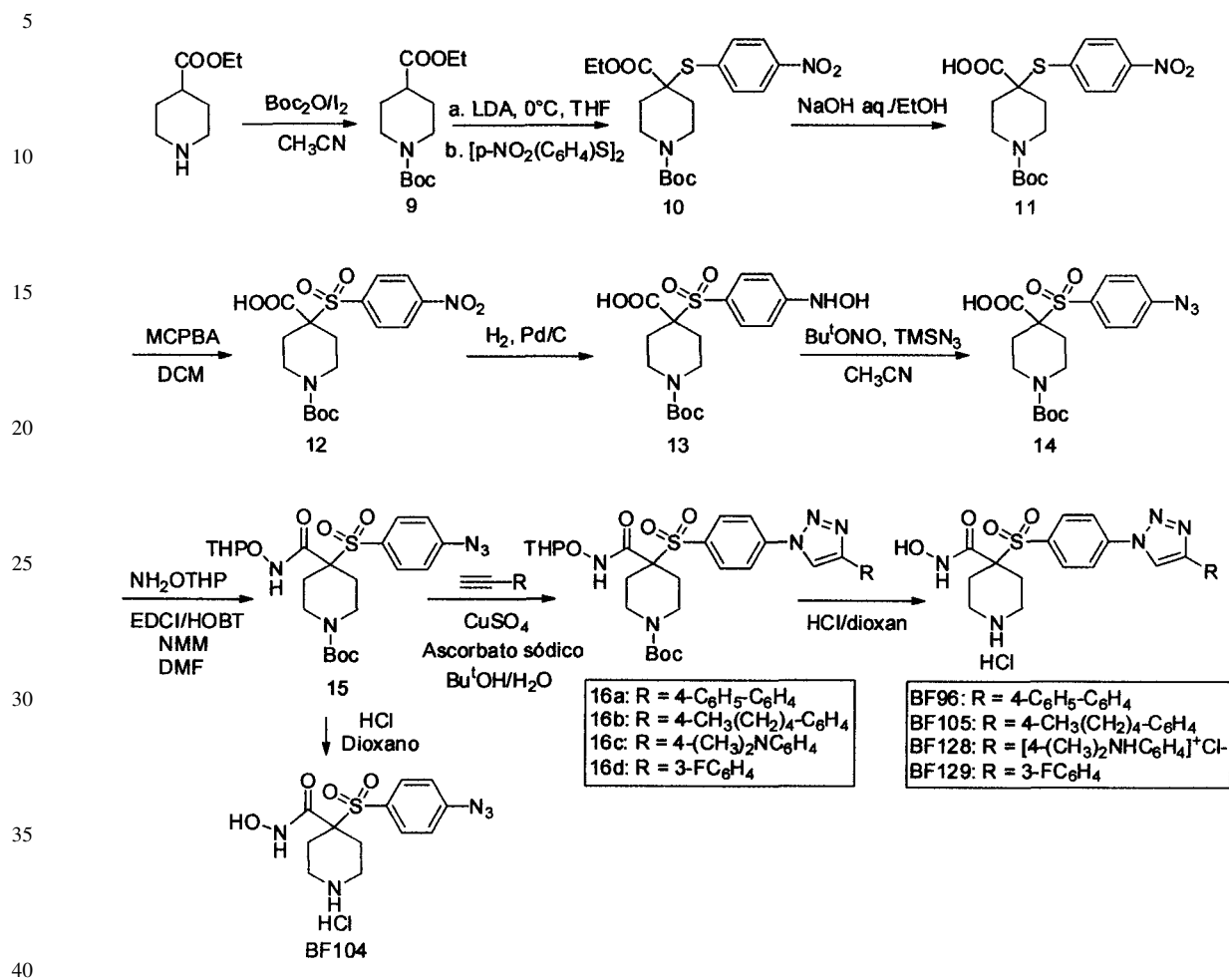
La síntesis de los compuestos preferidos de la serie I derivados de tetrahidropirano [$R^1 = R^2 = (CH_2)_2O$] objeto de la presente invención se puede realizar como se indica en el siguiente esquema de reacciones:



La síntesis de los compuestos 1-8 ha sido descrita previamente por nuestro grupo de investigación (*Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 4587-4599). El rendimiento global del proceso es del 46% para los ocho pasos de reacción. A partir de las azidas 7-8 se realiza el acoplamiento con diferentes alquinos mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre para obtener los correspondientes triazoles. Para el acoplamiento se utilizó el sistema cobre(II)/ascorbato sódico como catalizador (0.5 equivalentes de $CuSO_4$ y dos equivalentes de ácido ascórbico) en atmósfera inerte y una mezcla 1:1 de $H_2O:Bu^iOH$, como disolvente.

ES 2 382 276 A1

La síntesis de los compuestos preferidos I derivados de piperidina [$R^1 = R^2 = (CH_2)_2NH$] se puede realizar como se indica en el siguiente esquema de reacciones:



45

50

Se protege la piperidina-4-carboxilato de etilo comercial en forma de BOC-derivado, y se lleva a cabo la condensación de 9 con disulfuro de *p*-nitrofenilo para formar el sulfuro 10. La hidrólisis del ester seguido de la oxidación del sulfuro 11 conduce a la sulfona 12. Tras la hidrogenación del grupo nitro se obtiene la hidroxilamina 13, que se convierte en la azida 14 con nitrito de *tert*-butilo y trimetilsililazida. El acoplamiento con *O*-THP hidroxilamina forma la azida intermedia 15, que se desprotege con HCl/dioxano para dar **BF104**. Por otro lado, se lleva a cabo la reacción de cicloadición de 15 con una serie de alquinos terminales, para producir los compuestos 16a-d cuya desprotección en las mismas condiciones conduce a los compuestos **BF96**, **BF105**, **BF128** y **BF129**.

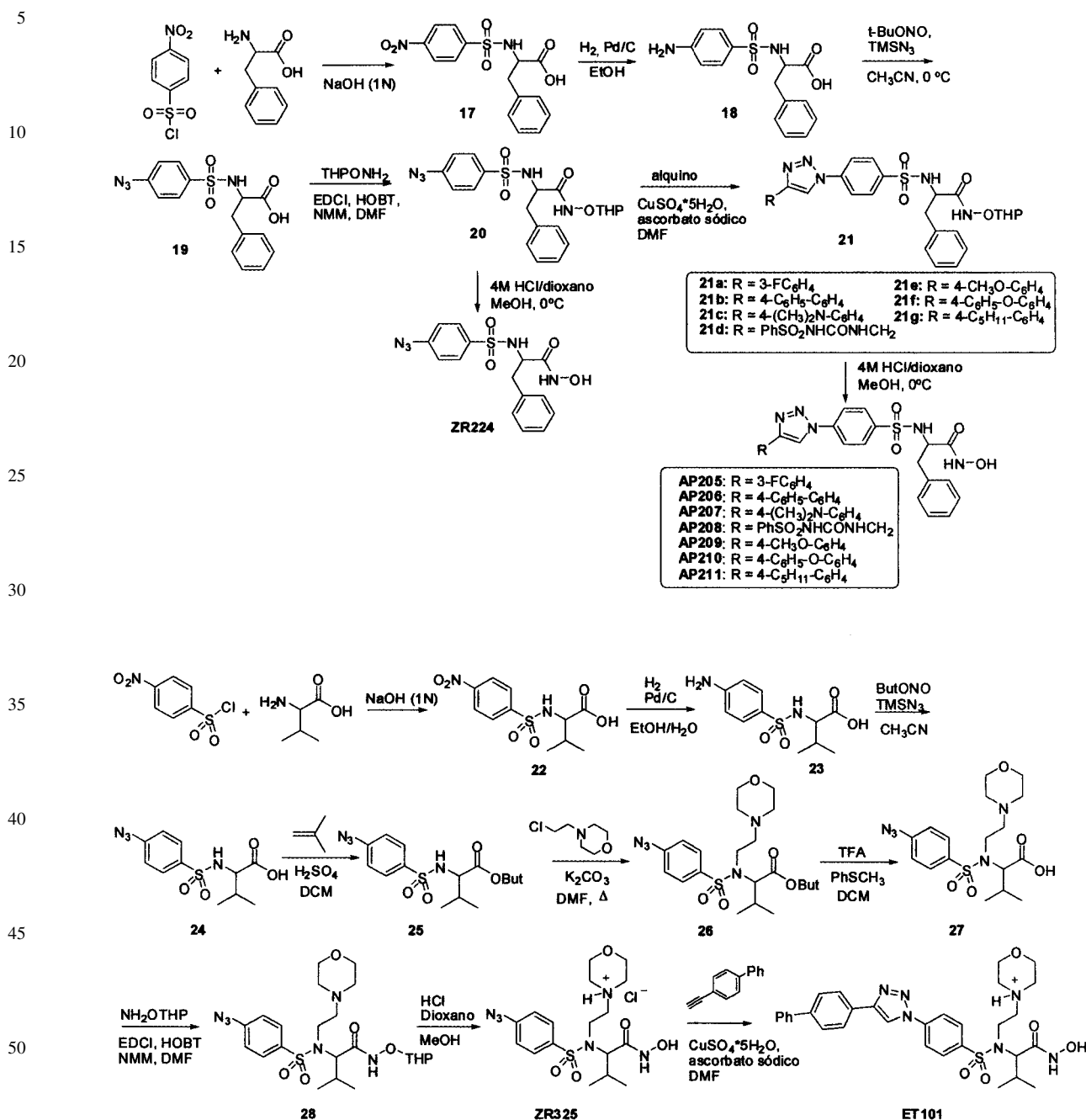
55

60

65

ES 2 382 276 A1

La síntesis de los compuestos II derivados de fenilalanina ($R^2 = \text{PhCH}_2$) y valina ($R^2 = \text{PhCH}_2$) se puede realizar utilizando reacciones similares a los ejemplos anteriores, como se indica en los siguientes esquemas de reacciones:



Ejemplos

A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos del alcance de la presente invención.

Método general para la preparación de triazoles

A una mezcla de la correspondientes azida (1 equiv) y alquino (1.1-1.3 equiv) en Bu^tOH y H₂O (V/V = 1:1, 5 mL) y bajo argón, se añade ascorbato sódico (0.2-2 equiv de una disolución acuosa 1 M recientemente preparada) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (0.06-0.5 equiv de una disolución acuosa 0.25 M). La mezcla de reacción se agita

ES 2 382 276 A1

vigorosamente toda la noche, tras lo que se añade agua (20 mL) y hielo. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua (2 x 10 mL) y hexano (2 x 10 mL). El sólido obtenido se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (acuoso) 6:3:1, se filtra sobre gel de sílice y se concentra a vacío para obtener los compuestos deseados. En los casos en que ha sido necesaria una posterior purificación cromatográfica para obtener los compuestos suficientemente puros, se indican las condiciones en el correspondiente apartado.

Ejemplo 1

10 Preparación de 4-([4-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]-N-hidroxitetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (**ZR368**)

15 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de 8 (*Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 4587-4599) (53.9 mg, 0.17 mmol), 4-etinil-*N,N*-dimetilanimilina (28.8 mg, 0.20 mmol), ascorbato sódico (330 μL, 0.33 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (330 μL, 0.08 mmol). Se obtiene **ZR368** (43 mg, 55%) como un sólido amarillo, p.f. 203.8-204.9°C (descompone). Microanálisis; C, 55.89; H, 5.41; N, 14.22; S, 6.50. Calculado para C₂₂H₂₅N₅O₅S: C, 56.04; H, 5.34; N, 14.85; S, 6.80%; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3238, 3115, 2885, 1668; δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.98 (td, *J* 12.8, 4.3 Hz, 2H, 2CCHH), 2.26 (d, *J* 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 3.17 (t, *J* 11.6 Hz, 2H, CO-CHH), 3.90 (dd, *J* 11.6, 3.1 Hz, 2H, 2OCHH), 6.84 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, ArH), 8.22 (d, *J* 8.6 Hz, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, triazol-H) 11.10 (sa, 1H, OH); δ_C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 27.3, 39.8, 63.8, 69.6, 112.3, 117.4, 117.5, 119.6, 126.4, 132.0, 133.8, 140.5, 148.5, 150.4, 160.2. EM (ESI) *m/z* 472.19 [M+Na]⁺.

25 Ejemplo 2

Preparación de clorhidrato de *N*-hidroxi-4-([4-(4-(pirid-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (**ZR413**)

30 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles se parte de 7 (150 mg, 0.37 mmol), 4-(4-etinilfenil)piridina (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15, 7288-7300) (72 mg, 0.40 mmol), ascorbato sódico (730 μL, 0.183 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (730 μL, 0.73 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH (2% MeOH) se obtiene 4-([4-(4-(4-(pirid-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida como un sólido blanco (158 mg, 73%). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.50-1.71 (m, 6H, 3CH₂), 2.06 (td, *J* = 12.8, 4.3 Hz, 2H, 2CCHH), 2.29 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 3.23 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H, 2OCHH), 3.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, OTHP), 3.94 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H, 2OCHH), 4.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H, ArH), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.68 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 9.62 (s, 1H), 11.58 (sa, 1H). δ_C NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 17.84, 24.60, 27.32, 27.39, 27.55, 61.18, 63.70, 69.56, 100.42, 119.87, 120.34, 120.94, 126.04, 127.44, 130.61, 132.14, 133.85, 136.89, 140.47, 146.17, 147.06, 150.22, 160.63.

45 A una disolución del sólido blanco anterior (28.4 mg, 0.05 mmol) en MeOH (2 mL) se añaden HCl 4N en dioxano (2 mL). La reacción se agita 40 min a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío para dar **ZR413** (23 mg, 88%) como un sólido blanco. δ_H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.00 (td, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 2H, 2CCHH), 2.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, 2CCHH), 3.18 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H, 2OCHH), 3.91 (dd, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 2H, 2OCHH), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.04-8.21 (m, 6H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.68 (sa, 1H), 11.10 (s, 1H).

50 Ejemplo 3

Preparación del clorhidrato de *N*-hidroxi-4-([4-(4-[6-(piperid-1-il)pirid-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (**ZR414**)

55 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles se parte de 7 (150 mg, 0.37 mmol), 5-etinil-2-(piperidin-1-il)piridina (*Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 3639-3648) (74,8 mg, 0.40 mmol), ascorbato sódico (730 μL, 0.183 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (730 μL, 0.73 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH (99:1) se obtiene 4-([4-(4-[6-(piperid-1-il)pirid-3-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]-*N*-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida como un sólido amarillento (153 mg, 70%). δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.50-1.70 (m, 9H, 4+1/2CH₂), 1.78 (m, 3H, 1+1/2CH₂), 2.13 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 2.32 (td, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 2H, 2CCHH), 3.49 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, 2OCHH), 3.57-3.65 (m, 4H, 2CH₂), 3.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 1/2 CH₂), 4.01 (m, 3H, 2OCHH + 1/2 CH₂), 5.04 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 8.00-8.05 (m, 5H, ArH), 8.20 (s, 1H, triazol-H), 8.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 9.55 (s, 1H, NH).

A una disolución del sólido amarillento anterior (125 mg, 0.21 mmol) en MeOH (4 mL) se añaden HCl 4N en dioxano (3 mL). La reacción se agita 40 min a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío para dar

ES 2 382 276 A1

ZR414 (120 mg, 98%) como un sólido blanco. δ_{H} NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.67 (sa, 6H, 3CH₂), 1.99 (td, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H, 2CCHH), 2.26 (d, J = 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 3.18 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 3.76 (sa, 4H, 2CH₂), 3.91 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H, 2OCHH), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H, ArH), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H, ArH), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 9.62 (s, 1H, triazol-H), 11.09 (sa, 1H).

5

Ejemplo 4

Preparación del clorhidrato de 4-[[4-(4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl]-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF96)

10

Parte A

Síntesis de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (9)

15

A una disolución de piperidina-4-carboxilato de etilo (5.00 g, 31.8 mmol) y anhídrido *terc*-butílico (7.30 g, 33.4 mmol) en CH₃CN anhidro (150 mL) se añade lentamente resublimado (807 mg, 0,10 eq.) a 0°C. La solución naranja se agita 20 min a 0°C y 2 h a temperatura ambiente. Se añade AcOEt y se lava sucesivamente con una disolución acuosa (10%) de Na₂SO₃, una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad para dar 9 (8.16 g, 100%) como un aceite amarillo, δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.26 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, 3CH₃), 1.62 (de, J 13.2, 4.4 Hz, 2H, 2CCHH), 1.85 (d, J 12.7 Hz, 2H, 2CCHH), 2.44 (m, 1H, CH), 2.83 (t, J 12.7 Hz, 2H, 2NCHH), 4.02 (sa, 2H, 2NCHH), 4.15 (c, J 7.1 Hz, 2H, OCH₂); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 14.2, 27.4, 28.4, 41.1, 43.0, 60.5, 79.5, 154.7, 174.6. EM (ESI): m/z 280.05 [M+Na]⁺.

25

Parte B

Síntesis de 4-[(4-nitrofenil)sulfanyl]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (10)

30

A una disolución de 9 (8.16 g, 31.7 mmol) en THF anhidro (120 mL) se añade lentamente una disolución de LDA 0.98 M en THF anhidro (33.8 mL, 33.1 mmol) a -78°C bajo argón. La mezcla se deja calentar lentamente 90 min hasta 0°C. Se añade el disulfuro de *p*-nitrofenilo (10.02 g, 33.1 mmol) a 0°C y la reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente bajo argón. Se añade agua a 0°C y el THF se evapora. La mezcla se extrae con AcOEt, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad para dar 13,9 g de aceite marrón que se suspende en Et₂O para filtrar el exceso de *p*-nitrofeniltiol. El producto filtrado se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:AcOEt 9:1 para dar 10 (9.70 g, 73%) como una aceite naranja. Microanálisis; C, 55.70; H, 6.52; N, 6.65; S, 7.58. Calculado para C₁₉H₂₆N₂O₆S: C, 55.60; H, 6.38; N, 6.82; S, 7.81%; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.17 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 1.75 (m, 2H, 2CCHH), 2.07 (m, 2H, 2CCHH), 3.07 (td, J 11.0, 3.2 Hz, 2H, 2NCHH), 3.71 (sa, 2H, 2NCHH), 4.11 (c, J 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 7.53 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.11 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 13.10, 27.37, 32.24, 39.75, 53.33, 60.66, 78.93, 122.57, 135.33, 137.99, 147.16, 153.54, 170.42. EM (ESI): 433.09 m/z [M+Na]⁺.

40

Parte C

Síntesis de ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-[(4-nitrofenil)sulfanyl]piperidina-4-carboxílico (11)

45

A una disolución de 10 (9.60 g, 23.4 mmol) en EtOH 96% (90 mL) se añade una disolución acuosa de NaOH 2N (58 mL, 116 mmol). La reacción se agita 54 h a temperatura ambiente. Tras evaporación de EtOH, la mezcla se lava con CH₂Cl₂ (3*), se acidifica a pH 2-3 con HCl 6N y se extrae con AcOEt (3*). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), filtran y evaporan a sequedad para dar 11 (8.33 g, 93%) como un sólido amarillo, p.f. 152.5-153.1°C. Microanálisis; C, 52.53; H, 5.77; N, 7.05; S, 7.90. Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₆S: C, 53.39; H, 5.80; N, 7.32; S, 8.38%; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 2967, 1719; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.42 (s, 9H, 3CH₃), 1.80 (m, 2H, 2CCHH), 2.17 (d, J 12.7 Hz, 2H, 2CCHH), 3.19 (t, J 11.0 Hz, 2H, 2NCHH), 3.75 (m, 2H, 2NCHH), 7.61 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.12 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH), 9.92 (s, 1H, COOH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 28.3, 32.8, 40.9, 54.0, 80.5, 123.7, 136.4, 138.5, 148.2, 154.8, 176.0. EM (ESI): m/z 405.07 [M+Na]⁺.

55

Parte D

Síntesis de ácido 1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-[(4-nitrofenil)sulfonyl]piperidina-4-carboxílico (12)

60

A una disolución de 11 (3.21 g, 8.41 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (100 mL) se añade MCPBA (4.36 g, 25.3 mmol) a 0°C. La reacción se agita 1 h a 0°C y toda la noche a temperatura ambiente bajo condiciones anhidras. Tras evaporación del CH₂Cl₂, el producto se cristaliza en Et₂O. El sólido se lava con Et₂O y se recristaliza en Et₂O para dar 12 (2.70 g, 77%) como un sólido blanco, p.f. 175.4-176.8°C. Microanálisis; C, 48.89; H, 5.32; N, 6.99; S, 7.45. Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₈S: C, 49.27; H, 5.35; N, 6.76; S, 7.73%; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 2974, 1717; δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 1.39 (s, 9H, 3CH₃), 1.84 (t, J 12.4 Hz, 2H, 2CCHH), 2.16 (d, J 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 2.64 (sa, 2H, 2NCHH), 4.05 (d, J 12.4

65

ES 2 382 276 A1

Hz, 2H, 2NCHH), 8.08 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.46 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH); δ_C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 27.2, 28.0, 40.02 (+DMSO), 72.2, 79.3, 124.2, 132.0, 140.1, 151.0, 153.7, 167.2. EM (ESI): *m/z* 437.05 [M+Na]⁺.

5 Parte E

Síntesis de ácido 4-[(4-hidroxiaminofenil)sulfonil]-1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico (13)

10 A una suspensión de 12 (2.60 g, 6.27 mmol) en EtOH (70 mL) se añade Pd/C (10%) (260 mg) y se introduce en un sistema de hidrogenación Parr, manteniendo una presión de hidrógeno de 60 p.s.i durante 5 h a temperatura ambiente. Se elimina el paladio por filtración sobre celita 545, y a continuación el disolvente a vacío para obtener 13 (2.40 g, 100%) como un sólido naranja, p.f. 194.7-196.1°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3313, 2977, 2335, 1675, 1593; δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 1.69 (t, *J* 12.4 Hz, 2H, 2CCHH), 2.14 (d, *J* 12.8 Hz, 2H, 2CCHH), 2.57 (sa, 2H, 2NCHH), 4.00 (br d, *J* 12.4 Hz, 2H, 2NCHH), 6.87 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.85 (sa, 1H, 15 NH), 9.28 (s, 1H, OH); δ_C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 27.7, 28.0, 40.0 (+DMSO), 71.4, 79.2, 110.6, 122.1, 131.5, 153.7, 156.5, 167.8.

20 Parte F

Síntesis de ácido 4-[(4-azidofenil)sulfonil]-1-[(terc-butoxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico (14)

25 El compuesto 13 (2.30 g, 5.98 mmol) se disuelve en CH₃CN anhidro (60 mL) y se añaden Bu'ONO (1.07 mL, 9.00 mmol) y TMSN₃ (0.96 mL, 7.23 mmol) gota a gota, bajo argón y a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 min y posteriormente 2 h a temperatura ambiente. A continuación se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 97.5:2.5 para obtener 14 (1.72 g, 70%) como un sólido naranja, p.f. 167.7-169.1°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 2977, 2559, 2119, 1720, 1615; δ_H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.39 (s, 9H, 3CH₃), 1.80 (m, 2H, 2CCHH), 2.16 (m, 2H, 2CCHH), 2.51 (sa, 2H, 2NCHH), 4.04 (sa, 2H, 2NCHH), 7.37 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.18 (s, 1H, OH); δ_C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 27.4, 28.0, 40.1 (+DMSO), 71.7, 79.2, 119.6, 130.4, 132.2, 146.1, 153.7, 167.5. EM (ESI): *m/z* 433.00 [M+Na]⁺.

35 Parte G

Síntesis de 4-[(4-azidofenil)sulfonil]-4-[(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)carbamoil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (15)

40 A una disolución de 14 (1.60 g, 3.90 mmol) en DMF (30 mL) se añaden HOBt (632 mg, 4.68 mmol), NMM (1.71 mL, 15.6 mmol), NH₂-OTHP (913 mg, 7.79 mmol) y EDCI (1.05 g, 5.46 mmol). La reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se diluye con AcOEt (60 mL) y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad para dar 2.8 g de un aceite marrón que se disuelve en EtOH y precipita al añadir agua. El sólido se filtra y se recristaliza en EtOH para dar 15 (953 mg, 48%) como un sólido amarillo, p.f. 132.3-133.1°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3306, 2844, 2132, 1694; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1.44 (s, 9H, 3CH₃), 1.64 (m, 3H), 1.82 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.85 (sa, 2H, 2NCHH), 3.71 (d, *J* 11.5 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.01 (t, *J* 9.5 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.19 (s, 2H, 2NCHH), 5.00 (s, 1H, OCHO), 7.16 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.82 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 9.43 (s, 1H, NH); δ_C (75.4 MHz, CDCl₃) 18.14, 24.87, 27.73, 28.03, 28.31, 40.05, 62.35, 70.84, 80.14, 101.92, 119.54, 129.70, 131.95, 147.02, 154.31, 163.65. EM (ESI): *m/z* 532.14 [M+Na]⁺.

50

Parte H

Síntesis de 4-[(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)carbamoil]-4{[4-(4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benceno}sulfonil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (16a)

55

60 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de 15 (200 mg, 0.39 mmol), 4-etinilbifenilo (77 mg, 0.43 mmol), ascorbato sódico (78 μ L, 0.078 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (94 μ L, 0.02 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:AcOEt 3:2 se obtiene 16a (155 mg, 58%) como un sólido blanco, p.f. 203.1-204.0°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3313, 2940, 1694, 1593; δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H, 3CH₃), 1.64 (sa, 3H), 1.84 (m, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.88 (sa, 2H, 2NCHH), 3.72 (d, *J* 11.7 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.03 (t, *J* 9.7 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.23 (sa, 2H, 2NCHH), 5.05 (s, 1H, OCHO), 7.38 (d, *J* 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.47 (d, *J* 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.64 (d, *J* 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, *J* 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.98 (d, *J* 8.3 Hz, 2H, ArH), 8.05 (s, 4H, ArH), 8.34 (s, 1H, triazol-H), 9.58 (s, 1H, NH); δ_C (75.4 MHz, CDCl₃) 18.1, 24.8, 27.7, 27.9, 28.3, 40.6, 62.4, 71.0, 80.2, 101.9, 117.1, 120.2, 126.3, 126.9, 127.6, 128.4, 128.8, 132.1, 133.6, 140.2, 141.2, 141.5, 65 148.7, 154.3, 163.2. EM (ESI): *m/z* 710.27 [M+Na]⁺, 726.23 [M+K]⁺.

ES 2 382 276 A1

Parte I

Síntesis del clorhidrato de 4-[[4-(4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl]-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF96)

5 Una disolución de 16a (150 mg, 0.22 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 mL) se agita 30 min a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío. El sólido obtenido se lava con AcOEt y EtOH hirviendo para dar **BF96** (112 mg, 94%) como un sólido beige, p.f. 247.8-248.4°C (descompone); Microanálisis; C, 55.69; H, 5.12; N, 12.00; S, 5.40%. Calculado para C₂₆H₂₆N₅O₄S + 1.2H₂O: C, 55.60; H, 5.10; N, 12.47; S, 5.71%; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3358, 2947, 1660, 1593; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.21 (m, 2H, 2CCHH), 2.53 (sa, 2H, 2CCHH), 2.63 (d, *J* 11.0 Hz, 2H, 2NCHH), 3.41 (d, *J* 11.5 Hz, 2H, 2NCHH), 7.41 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, *J* 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, *J* 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, *J* 1.9 Hz, 2H, ArH), 8.03 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.07 (d, *J* 7.9 Hz, 2H, ArH), 8.30 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.85 (sa, 1H, NH), 9.25 (sa, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, triazol-H), 11.27 (sa, 1H, OH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 24.0, 43.6, 68.3, 120.0, 126.0, 126.6, 127.3, 127.7, 128.9, 129.0, 132.3, 133.4, 139.4, 140.1, 140.7, 147.5, 159.5. EM (ESI): *m/z* 504.13 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

20 *Preparación del clorhidrato de 4-(4-(4-(pentilfenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sulfonyl]-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF105)*

Parte A

25 *Síntesis de 4-[(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)carbamoil]-4-([4-(4-(pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16b)*

30 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de 15 (200 mg, 0.39 mmol), 1-etinil-4-pentilbenceno (74 mg, 0.43 mmol), ascorbato sódico (78 μ L, 0.078 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (94 μ L, 0.02 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:AcOEt 3:2 se obtiene 16b (105 mg, 39%) como un sólido amarillo, p.f. 106.5-107.1°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3299, 2930, 2856, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 0.82 (t, *J* 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (m, 4H, 2CH₂), 1.37 (s, 9H, 3CH₃), 1.55 (m, 5H), 1.74 (m, 3H), 2.12 (m, 4H), 2.57 (t, *J* 7.5 Hz, 2H), 2.79 (sa, 2H, 2NCHH), 3.62 (d, *J* 11.2 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 3.95 (t, *J* 10.8 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.07 (sa, 2H, 2NCHH), 4.96 (s, 1H, OCHO), 7.20 (d, *J* 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.73 (d, *J* 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.95 (s, 4H, ArH), 8.20 (s, 1H, triazol-H), 9.51 (s, 1H, NH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 14.0, 14.2, 18.2, 22.5, 24.9, 27.8, 28.4, 31.0, 31.5, 35.8, 40.5, 62.5, 71.1, 80.3, 102.0, 116.9, 120.2, 125.9, 126.9, 129.1, 132.1, 133.6, 141.4, 144.0, 149.3, 154.4, 163.3. EM (ESI): *m/z* 704.28 [M+Na]⁺.

Parte B

Síntesis del clorhidrato de 4-(4-(4-(pentilfenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sulfonyl]-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF105)

45 Una disolución de 16b (100 mg, 0.15 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 mL) se agita 30 min a temperatura ambiente, y a continuación se concentra a vacío. El sólido obtenido se lava con AcOEt para dar **BF105** (67 mg, 84%) como un sólido naranja, p.f. 226.2-226.9°C (descompone). Microanálisis; C, 54.56; H, 5.94; N, 12.66; S, 6.00. Calculado para C₂₅H₃₂N₅O₄S+H₂O: C, 54.39; H, 6.21; N, 12.69; S, 5.81%; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3186, 2940, 2850, 1656; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.87 (t, *J* 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 2.23 (t, *J* 11.0 Hz, 2H), 2.51 (sa, 2H), 2.63 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 7.34 (d, *J* 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J* 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.00 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.28 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 9.39 (s, 1H, NH), 9.51 (s, 1H, triazol-H), 11.24 (sa, 1H, OH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 13.9, 21.9, 24.0, 30.5, 30.9, 34.9, 40.1 (+DMSO), 68.3, 119.4, 120.0, 125.4, 127.3, 129.0, 132.3, 133.3, 140.8, 142.9, 147.9, 159.5. EM (ESI): *m/z* 498.15 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 6

Preparación del clorhidrato de 4-(4-(4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sulfonyl]-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF128)

60

Parte A

65 *Síntesis de 4-[(4-{4-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil)sulfonyl]-4-[(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)carbamoil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16c)*

Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de 15 (200 mg, 0.39 mmol), 4-etinil-*N,N*-dimetilnilina (62 mg, 0.43 mmol), ascorbato sódico (78 μ L, 0.078 mmol) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (94 μ L, 0.02 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:

ES 2 382 276 A1

AcOEt 7:3 se obtiene 16c (133 mg, 52%) como un sólido naranja, p.f. 153.5-154.2°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3321, 2937, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 1.58 (sa, 4H), 1.77 (m, 3H), 2.10 (sa, 3H), 2.80 (sa, 2H), 3.66 (d, *J* 11.4 Hz, 1H, 1/2COCH₂), 3.03 (s, 6H, 2CH₃), 3.96 (t, *J* 11.0 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 4.11 (sa, 2H, 2NCHH), 4.96 (s, 1H, OCHO), 6.72 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, *J* 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.96 (s, 4H, ArH), 8.06 (s, 1H, triazol-H), 9.40 (s, 1H, NH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 18.2, 24.9, 27.8, 28.1, 28.4, 40.4, 62.5, 71.1, 80.3, 102.0, 112.4, 115.3, 117.4, 120.1, 127.0, 132.1, 133.3, 141.6, 149.7, 150.8, 154.4, 163.5. EM (ESI): *m/z* 677.29 [M+Na]⁺.

Parte B

10

Síntesis del clorhidrato de 4-(4-(4-(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilsulfonil)-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF128)

Una disolución de 16c (101 mg, 0.15 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 mL) se agita 30 min a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío. El sólido obtenido se lava con AcOEt para dar **BF128** (56 mg, 69%) como un sólido naranja, p.f. 216.6-217.2°C (descompone). Microanálisis; C, 54.56; H, 5.94; N, 12.66; S, 6.00. Calculado para C₂₅H₃₂N₅O₄S+H₂O: C, 54.39; H, 6.21; N, 12.69; S, 5.81%; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3388, 2925, 1664; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.22 (t, *J* 10.2 Hz, 2H, 2CCHH), 2.51 (sa, 2H, 2CCHH), 2.62 (d, *J* 11.1 Hz, 2H, 2NCHH), 3.04 (s, 6H, 2CH₃), 3.39 (d, *J* 12.1 Hz, 2H, 2NCHH), 7.20 (sa, 2H, ArH), 7.89 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.99 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.27 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 9.02 (sa, 1H, NH), 9.43 (s, 1H, triazol-H), 11.13 (sa, 1H, OH); EM (ESI): *m/z* 471.27 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 7

25 *Preparación del clorhidrato de 4-(4-(3-(fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilsulfonil)-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF129)*

Parte A

30 *Síntesis de 4-[(4-{4-[3-(fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]-4-[(tetrahydro-2H-pirano-2-ilo)carbamoyl]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (16d)*

35 Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de 15 (200 mg, 0.39 mmol), 1-etinil-3-fluorobenceno (52 mg, 0.42 mmol), ascorbato sódico (78 μ L, 0.078 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (94 μ L, 0.02 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:AcOEt 1:1 se obtiene 16d (157 mg, 64%) como un sólido naranja, p.f. 146.7-147.5°C. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3282, 2946, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 1.58 (sa, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.10 (sa, 3H), 2.81 (sa, 2H), 3.66 (d, *J* 11.4 Hz, 1H, 1/2COCH₂), 3.96 (t, *J* 10.6 Hz, 1H, 1/2COCH₂), 4.11 (s, 2H, 2NCHH), 4.97 (s, 1H, OCHO), 7.02 (td, *J* 8.5, 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.37 (m, 1H, ArH), 7.59 (m, 2H, 2ArH), 7.98 (s, 4H, 4ArH), 8.26 (s, 1H, triazol-H), 9.47 (s, 1H, NH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃) 18.2, 24.9, 27.8, 28.0, 28.4, 39.7, 62.5, 71.1, 80.3, 102.1, 112.7 (d, ²*J*_{CF} 23.0 Hz), 115.8 (d, ²*J*_{CF} 21.9 Hz), 117.7, 120.4, 121.60 (d, ⁴*J*_{CF} 3.3 Hz), 130.7 (d, ³*J*_{CF} 8.2 Hz), 131.7 (d, ³*J*_{CF} 8.8 Hz), 132.2, 134.0, 141.2, 148.1, 154.4, 163.2 (d, ¹*J*_{CF} 171 Hz), 163.4. EM (ESI): *m/z* 652.30 [M+Na]⁺.

40

Parte B

45 *Síntesis del clorhidrato de 4-(4-(3-(fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilsulfonil)-N-hidroxipiperidina-4-carboxamida (BF129)*

50 Una disolución de 16d (140 mg, 0.22 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 mL) se agita 30 min a temperatura ambiente y a continuación se concentra a vacío. El sólido obtenido se lava con AcOEt para dar **BF129** (89 mg, 83%) como un sólido blanco, p.f. 215.1-215.6°C (descompone). Microanálisis; C, 48.22; H, 4.66; N, 13.56; S, 6.36. Calculado para C₂₀H₂₁N₅O₄SF+H₂O: C, 48.05; H, 4.64; N 14.01; S, 6.41%; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 2981, 1657, 1590; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.22 (t, *J* 10.7 Hz, 2H, 2CCHH), 2.52 (sa, 2H, 2CCHH), 2.63 (d, *J* 11.2 Hz, 2H, 2NCHH), 3.39 (sa, 2H, 2NCHH), 7.27 (td, *J* 8.4, 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.59 (m, 1H, ArH), 7.78 (d, *J* 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.28 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.99 (sa, 1H, NH), 9.43 (sa, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, triazol-H), 11.28 (sa, 1H, OH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 23.1, 40.0 (+DMSO), 68.2, 112.0 (d, ²*J*_{CF} 22.5 Hz), 115.2 (d, ²*J*_{CF} 21.4 Hz), 120.0, 120.7, 121.4, 131.2 (d, ³*J*_{CF} 8.8 Hz), 132.0 (d, ³*J*_{CF} 8.2 Hz), 132.3, 133.4, 140.5, 146.6, 159.4, 163.0 (d, ¹*J*_{CF} 168 Hz). EM (ESI): *m/z* 446.17 [M+H]⁺.

60

65

Ejemplo 8

Preparación de 3-fenil-2-[(4-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonylamino]-N-hidroxi-propanamida (AP205)

5

Parte A

Síntesis del ácido 2-[(4-aminofenil)sulfonylamino]-3-fenilpropanoico 18

10 A una disolución de 17 (*Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 3892-3897) (2.2 g, 6.28 mmol) en metanol (50 mL) se añade Pd/C (10%) (0,22 g) y la mezcla se introduce en un sistema de hidrogenación Parr, manteniendo una presión de hidrógeno de 60 p.s.i durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtra el paladio y el disolvente se elimina a vacío. Se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt 1:4). Posterior recristalización en EtOH y agua proporcionó un sólido blanco (1.57 g, 78%), p.f. 205-206°C. Rf 0.07
 15 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3372, 3306, 3284, 1719; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.64-2.71 (1H, dd, ½CH₂), 2.83-2.89 (1H, dd, ½CH₂), 3.69-3.76 (1H, dd, CH), 5.90 (2H, bs, NH₂), 6.48 (2H, d, *J* 8.5, ArH), 7.09-7.12 (2H, m, ArH), 7.12-7.27 (5H, m, ArH), 7.69 (1H, d, *J* 8.5, SO₂NH), 12.64 (1H, bs, COOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 37.9, 57.1, 112.4, 125.8, 126.4, 128.1, 128.4, 129.2, 136.9, 152.4, 172.4.

20

Parte B

Síntesis del ácido 2-[(4-azidofenil)sulfonylamino]-3-fenilpropanoico (19)

25 A una suspensión de 18 (1.45 g, 4.53 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 mL), se añade t-BuONO (0.70 g, 5.45 mmol, 0.80 mL) lentamente y a 0°C y, después de 30 min se añade TMSiN₃ (0.625 g, 5.42 mmol, 0.72 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice CH₂Cl₂/MeOH 1-10%). El aceite obtenido se trata con hexano para dar un sólido de color amarillo claro (1.4 g, 89%), p.f. 153-154°C. Rf 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH
 30 9:1). ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3276, 2118, 2095, 1719; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.67-2.75 (1H, dd, ½CH₂A), 2.90-2.97 (1H, dd, ½CH₂), 3.82-3.85 (1H, m, CH), 7.11-7.21 (7H, m, ArH), 7.56 (2H, d, *J* 8.5, ArH), 8.29 (1H, d, *J* 7.9, SO₂NH), 12.81 (1H, bs, COOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 37.8, 57.5, 119.4, 126.5, 128.2, 128.3, 129.2, 136.8, 137.2, 143.2, 172.3.

35

Parte C

Síntesis de 2-[(4-azidofenil)sulfonylamino]-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida 20

40 A una disolución de la azida 19 (1.3 g, 3.75 mmol) en DMF anhidro (30 mL) y a 0°C se añade sucesivamente NH₂OTHP (0.88 g, 7.5 mmol), HOBT (1.11 g, 8.25 mmol), EDCI (1.72 g, 9 mmol) y NMM (1.5 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se añade AcOEt (50 mL) y se lava con disolución saturada de NH₄Cl (3×50 mL) and salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se evapora el disolvente, y el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt 7:3).
 45 Se obtiene 20 como un sólido amarillo claro (1.14 g, 68%) y en forma de una mezcla de distereómeros a:b en una proporción 55:45, p.f. 142-144°C. Rf_{isómero a} 0.7, Rf_{isómero b} 0.65 (hexano/AcOEt 2:3); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3291, 2398, 2243, 2125, 2095, 1679; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 1.45-1.65 (4H, m, CH₂), 1.68-1.82 (2H, m, CH₂), 2.87-3.05 (2H, m, CH₂Ph), 3.54-3.58 (1H, m, CHN), 3.81-3.92 (2H, m, OCH₂), 4.72 (0.45H, m, O-CH-O, isómero b), 4.77 (0.55H, m, O-CH-O, isómero a), 5.47, (0.55H, d, *J* 7.8, ½SO₂NH, isómero a), 5.52 (0.45H, d, *J* 7.8 Hz, ½SO₂NH, isómero b), 6.96-7.02
 50 (5H, m, ArH), 7.18-7.21 (2H, m, ArH), 7.59 (2H, d, *J* 8.4, ArH), 9.05 (1H, s, CONH, isómero a), 9.17 (1H, s, CONH, isómero b); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl₃): 18.4 (b), 18.6 (b), 24.9, 27.8, 38.6 (b), 38.9 (a), 56.5, 62.4 (a), 62.7 (b), 102.4, 119.5, 127.3, 128.9, 129.0, 129.2, 134.9, 135.2, 144.9, 167.5.

55

Parte D

3-fenil-2-[(4-[4-(3-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonylamino]-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida 21a

60 A una mezcla de la azida 20 (100 mg, 0.224 mmol) y 1-etinil-3-fluorobenceno (30 mg, 0.25 mmol) en DMF (5 mL) en atmósfera de argón, se añade sucesivamente ascorbato sódico (2 eq, 1 M) y CuSO₄×5H₂O (0.5 eq, 0.25 M). Tras 24 horas la mezcla de reacción se diluye agua (25 mL) y se extrae con AcOEt (3×50 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NH₄Cl (2×50 mL) y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se evapora. El sólido obtenido (mezcla de diastereómeros a:b en proporción 1:1) se suspende en CH₂Cl₂, se trata con hexano, se filtra y se lava con
 65 hexano. Finalmente se purifica por cromatografía en columna (sílica gel; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene un sólido amarillo (100 mg, 78%), p.f. 146-147°C; Rf 0.29 (hexane/AcOEt 1:1), Rf 0.76 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 59.06, H 5.08, N 12.27, S 5.70. Calculado para C₂₈H₂₈FN₅O₅S: C 59.46, H 4.99, N 12.38, S 5.67%; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3202, 1664, 1620; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.43-1.59 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, ½CH₂Ph), 2.79-2.86 (1H, m,

ES 2 382 276 A1

$\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.38-3.49 (1H, m, CHN), 3.76-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.93-3.98 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.39 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.57 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 7.11-7.29 (6H, m, ArH), 7.55-7.62 (1H, m, ArH), 7.76-7.84 (4H, m, ArH), 8.02 (2H, dd, *J* 8.7, 1.4, ArH), 8.54 (1H, bs, SO₂NH), 9.51 (1H, s, triazol), 11.25 (0.5H, bs, CONH, isómero a) 11.32 (0.5H, bs, CONH, isómero b); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): 18.2, 24.5, 27.7, 38.5, 55.2, 61.3 (61.4 b), 101.0, 112.0 (d, ²*J*_{CF} 22.5), 115.17 (d, ²*J*_{CF} 21.0), 119.9, 120.9 (d, ²*J*_{CF} 74.2), 126.4, 128.0, 128.1, 129.2 (129.3 b), 131.3 (d, ³*J*_{CF} 9.0), 132.31 (d, ³*J*_{CF} 9.0), 136.5, 136.8, 138.6, 140.9, 146.4, 162.6 (d, ¹*J*_{CF} 241.5), 166.6 (166.7 b). EM (ESI): *m/z* 588.26 [M+Na]⁺.

10 Parte E

Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-N-hidroxiopropanamida (AP205)

15 A una suspensión de 21a (83.5 mg, 0.147 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añade HCl 4 M en dioxano (0,14 mL) y metanol (0,14 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que precipita un sólido. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se suspende en CH₂Cl₂, se filtra y se lava con CH₂Cl₂/hexano (1/1), obteniéndose **AP205** (54 mg, 75%) como un sólido de color amarillo claro, p.f. 182-183°C; Rf 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 56.67, H 4.22, N 14.35, S 6.54. Calculado para C₂₃H₂₀FN₅O₄S: C 57.37; H 4.19, N 14.54, S 6.66; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3313, 1675, 1620; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.64-2.72 (1H, dd, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.79-2.86 (1H, dd, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.84-3.92 (1H, m, CH), 7.09-7.16 (5H, m, ArH), 7.25 (1H, dt, *J* 8.5, 2.1, ArH), 7.54-7.61 (2H, m, ArH), 7.77 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 7.83 (d, *J* 7.7, ArH), 7.99 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 8.43 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 8.87 (1H, bs, CONHOH), 9.47 (1H, s, CH, triazol), 10.67 (1H, s, CONHOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 38.4, 55.5, 111.8-112.1 (d, ²*J*_{CF} 22.5), 114.9-115.2 (d, ²*J*_{CF} 21.0), 119.85, 120.8 (d, ²*J*_{CF} 74.2), 126.2, 127.9, 129.1, 131.15 (d, ³*J*_{CF} 9.0), 132.26 (d, ³*J*_{CF} 9.0), 136.8, 138.4, 141.0, 146.4, 162.5 (d, *J* 241.5, Ar-F), 166.6. EM (ESI): *m/z* 504.20 [M+Na]⁺.

Ejemplo 9

30 *Preparación de 2-[(4-[4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-3-fenil-N-hidroxiopropanamida (AP206)*

Parte A

35 *Síntesis de 2-[(4-[4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-ilo)propanamida 21b*

A una mezcla de la azida 20 (50 mg, 0.112 mmol) y 4-etinilbifenilo (20 mg, 0.112 mmol) en DMF (2.5 mL) en atmósfera de argón, se añade sucesivamente ascorbato sódico (2 eq, 1 M) y CuSO₄×5H₂O (0.5 eq, 0.25 M). Tras 24 horas la mezcla de reacción se diluye agua (15 mL) y se extrae con AcOEt (3×50 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NH₄Cl (2×50 mL) y salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se evapora a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexano/AcOEt (7:3, 6:4, 5:5) como eluyente, obteniéndose 21b (43.3 mg, 62%) como un sólido amarillo claro, y como una mezcla de diastereómeros, p.f. 189-191°C. Rf 0.28 (hexano/AcOEt 1:1), Rf 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 64.74, H 5.45, N 11.13, S 5.13. Calculado para C₃₄H₃₃N₅O₅S: C 65.47, H 5.33, N 11.23, S 5.14; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3284, 1668; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.44-1.56 (6H, m, 3CH₂), 2.67-2.74 (1H, m, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.80-2.86 (1H, m, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.39-3.49 (1H, m, CHN), 3.75-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.85-3.95 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.38 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.57 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 7.11-7.22 (5H, m, ArH), 7.37-7.42 (1H, m, ArH), 7.48-7.53 (2H, m, ArH), 7.76 (2H, d, *J* 7.3 Hz, ArH), 7.80-7.86 (4H, m, ArH), 8.04-8.09 (4H, m, ArH), 8.53 (1H, m, SO₂NH), 9.5 (1H, s, triazole), 11.25 (0.5H, s, CONH, isómero b), 11.33 (0.5H, s, CONH, isómero a); δ_{C} NMR (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 18.1, 24.4, 27.6, 38.6, 55.1, 61.3, 101.0, 119.6, 119.7, 125.8, 126.3, 126.5, 127.21, 127.6, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 136.5, 136.7, 138.6, 139.3, 139.9, 140.8, 147.2, 166.5. EM (ESI) *m/z* 646.26 [M+Na]⁺.

55 Parte B

Síntesis de 2-[(4-[4-(bifenil-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-3-fenil-N-hidroxiopropanamida (AP206)

60 Se sigue el mismo método que para la síntesis de **AP205**, partiendo en este caso de 21b (111 mg, 0.178 mmol). Se obtiene **AP206** (73,2 mg, 76%) como un sólido de color beige, p.f. 210°C (descompone); Rf 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3557, 3284, 1668, 1683; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.69 (1H, dd, *J* 13.5, 9.1, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.84 (1H, dd, *J* 13.5, 5.8, $\frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.84-3.92 (1H, m, CH), 7.10-7.16 (5H, m, ArH), 7.39 (1H, t, *J* 7.3, ArH), 7.48-7.52 (2H, m, ArH), 7.75 (2H, d, *J* 5.8, ArH), 7.78 (2H, d, *J* 7.1, ArH), 7.84 (2H, d, *J* 8.3, ArH), 8.02 (2H, d, *J* 8.6, ArH), 8.07 (2H, d, *J* 8.1, ArH), 8.43 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 9.47 (s, 1H, CH, triazol), 10.68 (s, 1H, CONH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 38.4, 55.5, 119.6, 119.7, 125.8, 126.5, 127.2, 127.5, 127.9, 127.9, 128.9, 128.9, 129.1, 136.8, 138.5, 139.4, 139.9, 140.8, 147.2, 166.6. EM (ESI): *m/z* 562.27 [M+Na]⁺.

ES 2 382 276 A1

Ejemplo 10

Preparación de 2-[[4-[[4-(4-dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino]-3-fenil-N-hidroxi-propanamida (**AP207**)

Parte A

Síntesis de 2-[[4-[[4-(4-dimetilamino)fenil]-1H-[1,2,3]-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino]-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida (**21c**)

Se sigue el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **21b**, partiendo en este caso de 4-etinil-N,N-dimetilani-lina (16,4 mg, 0.113 mmol). Se obtuvo **21c** (39.4 mg, 59%) como un sólido amarillo y una mezcla de diastereómeros a:b, p.f. 192-194°C. Rf 0.22 (hexano/AcOEt 1:1), Rf 0.65 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 59.92, H 5.91, N 13.96, S 5.27. Calculado para C₃₀H₃₄N₆O₅S: C 61.00, H 5.80, N 14.23, S 5.43; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3276, 1668, 1616. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.43-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.65-2.73 (1H, m, ½CH₂Ph), 2.79-2.85 (1H, m, ½CH₂Ph), 2.96 (6H, s, 2CH₃), 3.38-3.49 (1H, m, CH), 3.75-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.85-3.95 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.36 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.56 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 6.84 (2H, d, *J* 8.9, ArH), 7.1-7.2 (5H, m, Ar), 7.76-7.81 (4H, m, Ar), 8.02 (2H, d, *J* 8.6, ArH), 8.53 (1H, bs, SO₂NH), 9.2 (1H, s, triazol), 11.23 (0.5H, s, CONH, isómero b), 11.32 (0.5H, s, CONH, isómero a); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): 18.1, 24.4, 27.6, 37.2, 39.8, 55.1, 61.3, 100.9, 112.2, 117.3, 117.4, 119.4, 126.2, 127.9, 128.0, 129.1, 136.5, 136.7, 138.7, 140.3, 148.2, 150.2, 166.5. EM (ESI) *m/z* 613.30 [M+Na]⁺.

Parte B

Síntesis de 2-[[4-[[4-(4-dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino]-3-fenil-N-hidroxi-propanamida (**AP207**)

Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo en este caso de **21c** (79,8 mg, 0,135 mmol), 0,14 mL de metanol y 0,14 mL de HCl/dioxano 4 M. Se obtiene **AP207** (62.9 mg, 92%) como un sólido naranja claro, p.f. 223°C (descompone); Rf 0.49 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 54.71, H 4.97, N 15.40, S 5.83; Calculado para C₂₅H₂₆N₆O₄S×HCl: C 55.29, H 5.01, N 15.48, S 5.90; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3431, 2634, 2523, 2487, 2428, 1679. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.68 (1H, dd, *J* 13.5, 9.1, ½CH₂Ph), 2.83 (1H, dd, *J* 13.5, 5.8, ½CH₂Ph), 3.07 (6H, s, 2CH₃) 3.84-3.92 (1H, m, CH), 7.09-7.16 (m, 5H, ArH), 7.42 (1H, bs, ArH), 7.75 (2H, d, *J* 8.6, ArH), 7.95-8.01 (4H, m, ArH), 8.42 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 9.38 (1H, s, CH, triazol), 10.72 (1H, s, CONH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 38.4, 42.6, 55.5, 116.9, 118.9, 119.6, 126.2, 126.4, 127.9, 127.9, 129.1, 136.8, 138.5, 140.7, 147.1, 166.6. EM (ESI-): *m/z* 505.19 [M-H]⁻.

Ejemplo 11

Preparación de 3-fenil-2-[[4-[[4-[[[fenilsulfonil]amino]carbonil]amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino]-N-hidroxi-propanamida (**AP208**)

Parte A

Síntesis de 3-fenil-2-[[4-[[4-[[[fenilsulfonil]amino]carbonil]aminometil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida (**21d**). Se sigue el mismo método que para la síntesis de **21a**, partiendo en este caso de N-[(2-propin-1-ilamino)carbonil]bencenosulfonamida (*Organic & Biomolecular Chemistry* **2011**, 9, 4587-4599) (58,5 mg, 0.247 mmol). El sólido obtenido (mezcla de distereómeros) se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene **21d** (87.6 mg, 59.6%), como un sólido de color beige, p.f. 165-167°C; Rf 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 52.64, H 4.96, N 14.10, S 9.15. Calculado para C₃₀H₃₃N₇O₈S₂: C 52.70, H 4.86, N 14.34, S 9.38; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3343, 3284, 1694, 1675 cm⁻¹ δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.35-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.64-2.73 (1H, m, ½CH₂Ph), 2.78-2.84 (1H, m, ½CH₂Ph), 3.37-3.45 (2H, m, OCH₂), 3.75-3.80 (0.5H, m, CHN, isómero a), 3.89-3.94 (0.5H, m, CHN, isómero b), 4.31 (2H, s, NHCH₂), 4.33 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.55 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 7.09-7.2 (7H, m, ArH + NHCONH), 7.54-7.63 (3H, m, Ar), 7.73-7.76 (2H, m, ArH), 7.89-7.93 (4H, m, ArH), 8.47-8.54 (1H, m, SO₂NH), 8.61 (1H, s, triazol), 11.23 (0.5H, s, CONH, isómero b), 11.31 (0.5H, s, CONH, isómero a); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 18.0, 24.4, 27.5, 34.6, 37.2, 55.1 (55.2 b), 61.3, 100.9 (101.1 b), 119.8, 120.9, 126.2, 127.08, 127.9 (127.9 b), 128.8, 129.1 (129.1 b), 133.0, 136.4, 136.7, 138.5, 140.2, 140.7, 145.9, 151.4, 166.6. EM (ESI-) *m/z* 682.30 [M-H]⁻.

ES 2 382 276 A1

Parte B

Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-[(fenilsulfonil)amino]carbonil)amino]metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-N-hidroxiopropanamida (AP208)

Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo en este caso de 21d (117 mg, 0.17 mmol), 0.17 mL de metanol y 0.17 mL de HCl/dioxano 4 M. Se obtiene **AP208** (93 mg, 90%) como un sólido blanco, p.f. 179-180°C; Rf 0.15 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 49.53, H 4.25, N 16.08, S 10.52. Calculado para C₂₅H₂₅N₇O₇S₂: C 50.07, H 4.20, N 16.35, S 10.69; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3579, 1690, 1642. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.66 (1H, dd, *J* 13.6, 9.1, ½CH₂Ph), 2.81 (1H, dd, *J* 13.7, 5.9, ½CH₂Ph), 3.81-3.89 (1H, m, CH), 4.33 (2H, d, *J* 5.5, CH₂NHCO), 7.04-7.16 (7H, m, NHCONH+ArH), 7.56-7.72 (5H, m, ArH), 7.88-7.93 (4H, m, ArH), 8.41 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 8.59 (1H, s, CH, triazol), 10.65 (1H, s, CONH/OH), 10.79 (1H, s, CONHOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 34.6, 38.3, 55.5, 119.8, 121.0, 126.20, 127.1, 127.8, 127.9, 128.9, 129.0, 133.1, 136.7, 138.4, 140.0, 140.7, 145.8, 151.3, 166.6. EM (ESI-) *m/z* 598.09 [M-H]⁻.

Ejemplo 12

Preparación de 3-fenil-N-hidroxi-2-[(4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]propanamida (AP209)

Parte A

Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida (21e)

Se sigue el mismo método que para la síntesis de 21b, partiendo en este caso de 4-etinilanol (33 mg, 0.25 mmol). El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/AcOEt: 7:3, 6:4, 5:5), obteniéndose 21e (98.8 mg, 76%) como una mezcla de diastereómeros a y b y como un sólido amarillo claro, p.f. 151-153°C. Rf 0.1 (hexano/AcOEt 1:1), Rf 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 59.94, H 5.46, N 12.04, S 5.54; Calculado para C₂₉H₃₁N₅O₆S: C 60.3, H 5.41, N 12.12, S 5.55; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3202, 1668, 1620. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.43-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, HCH₂Ph), 2.79-2.85 (1H, m, ½CH₂Ph), 3.35-3.48 (1H, m, CH), 3.76-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.87-3.95 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.37 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.56 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 6.84 (2H, d, *J* 8.9, ArH), 7.1-7.2 (7H, m, ArH), 7.78-7.81 (2H, dd, *J* 8.7, 2.3, ArH), 7.89 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 8.00-8.04 (2H, dd, *J* 8.7, 1.5, ArH), 8.44 (1H, bs, SO₂NH), 9.32 (1H, s, triazol), 11.24 (0.5H, s, CONH, isómero b), 11.32 (0.5H, s, CONH, isómero a); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆): 8.1, 24.4, 27.5, 38.5, 55.1, 55.2, 61.3, 100.9 (101.1 b), 114.4, 119.6, 122.3, 126.3, 126.7, 127.9, 128.0, 129.1 (129.2b), 136.5, 136.7, 138.7, 140.6, 147.5, 159.3, 166.5 (166.6 b). MS (ESI+): *m/z* 600.27 [M+Na]⁺.

Parte B

Síntesis de 3-fenil-N-hidroxi-2-[(4-[4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]propanamida (AP209)

Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo en este caso de 21e (112 mg, 0.194 mmol), 0.20 mL de metanol y 0.20 mL de HCl/dioxano 4 M. Se obtiene **AP209** (74 mg, 77%) como un sólido amarillo, p.f. 260°C (descompone); Rf 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 57.49, H 4.70, N 13.96, S 6.35. Calculado para C₂₄H₂₃N₅O₅S: C 58.41, H 4.70, N 14.19, S 6.50; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3571, 3298, 1668, 1635. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.67 (1H, dd, *J* 13.5, 9.0, ½CH₂Ph), 2.83 (1H, dd, *J* 13.5, 5.6, ½CH₂Ph), 3.82 (3H, s, OCH₃), 3.85-3.91 (1H, m, CH), 7.07-7.16 (8H, m, ArH), 7.75 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 7.89 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 7.98 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 8.42 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 9.28 (s, 1H, CH, triazol), 10.67 (s, 1H, CONHOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 38.4, 55.2, 55.6, 114.4, 118.6, 119.7, 122.5, 126.3, 126.8, 127.9, 128.0, 129.1, 136.8, 138.7, 140.8, 147.5, 159.4, 166.7. EM (ESI+) *m/z* 516.22 [M+Na]⁺.

Ejemplo 13

Preparación de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-N-hidroxiopropanamida (AP210)

Parte A

Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino)-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida (21f)

Se sigue el mismo método que para la síntesis de 21a, partiendo en este caso de 1-etinil-4-fenoxibenceno (48 mg, 0.247 mmol). El sólido obtenido (mezcla de diastereómeros a y b) se purifica por cromatografía en columna (gel de

ES 2 382 276 A1

sílice; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene 21f (115 mg, 80%) como un sólido amarillo claro p.f. 189-190°C. Rf 0.1 (hexano/AcOEt 1:1), Rf 0.74 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 63.70, H 5.26, N 10.87, S 4.95; Calculado para C₃₄H₃₃N₅O₆S: C 63.83, H 5.20, N 10.95, S 5.01; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3166, 1657. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.43-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, ½CH₂Ph), 2.79-2.86 (1H, m, ½CH₂Ph), 3.42-3.49 (1H, m, CH), 3.76-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.93-3.98 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.38 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.57 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 7.08-7.21 (10H, m, ArH), 7.41-7.46 (2H, m, ArH), 7.78-7.82 (2H, dd, *J* 8.6, 2.1, ArH), 7.89 (2H, d, *J* 8.6, ArH), 8.03 (2H, d, *J* 7.4, ArH), 8.5 (1H, bs, SO₂NH), 9.39 (1H, s, triazol), 11.32 (1H, bs, CONH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 18.2, 24.5, 27.6, 38.5, 55.2, 61.4, 101.1, 118.93, (118.98 b), 119.2, 119.7, 123.7, 125.1, 126.4, 127.2, 128.0, 128.15, 129.2 (129.3 b), 130.1, 136.5, 136.8, 138.7, 140.7, 147.1, 156.3, 156.9, 166.5 (166.7 b). EM (ESI+): *m/z* 662.26 [M+Na]⁺.

Parte B

15 *Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-fenoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonyl]amino]-N-hidroxiopropanamida (AP210)*

Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo en este caso de 21f (94 mg, 0.147 mmol), 0.15 mL de metanol y 0.15 mL de HCl/dioxano 4 M. Se obtiene **AP210** (64 mg, 78%) como un sólido amarillo claro, p.f. 229°C (descompone); Rf 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 61.59, H 4.54, N 12.32, S 5.66; Calculado para C₂₉H₂₅N₅O₅S: C 62.69, H 4.54, N 12.60, S 5.77; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3564, 3306, 1675. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2.67 (1H, dd, *J* 13.6, 9.0, ½CH₂Ph), 2.82 (1H, dd, *J* 13.6, 5.8, ½CH₂Ph), 3.83-3.91 (1H, m, CH), 7.08-7.21 (10H, m, ArH), 7.41-7.46 (2H, m, ArH), 7.76 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 7.96-8.01 (4H, m, ArH), 8.42 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 8.85 (1H, s, CONHOH), 9.35 (s, 1H, CH, triazol), 10.66 (s, 1H, CONHOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 38.4, 55.5, 118.8, 118.9, 119.1, 119.7, 123.6, 125.1, 126.2, 127.1, 127.9, 127.9, 129.1, 130.0, 136.8, 138.5, 140.8, 147.0, 156.2, 156.8, 166.6. EM (ESI-) *m/z* 554.27 [M-H]⁻.

Ejemplo 14

30 *Preparación de 3-fenil-N-hidroxi-2-[(4-[4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-fenil)sulfonyl]amino]propanamida (AP211)*

Parte A

35 *Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi) propanamida (21g)*

Se sigue el mismo método que para la síntesis de 21a, partiendo en este caso de 1-etinil-4-pentilbenceno (42,5 mg, 0.247 mmol). El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene 21g (107 mg, 77%) como un sólido amarillo y como mezcla de distereómeros a y b, p.f. 196-197°C. Rf 0.48 (hexano/AcOEt 1:1), Rf 0.66 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 63.72, H 6.43, N 11.32, S 5.17; Calculado para C₃₃H₃₉N₅O₅S: C 64.16, H 6.36, N 11.34, S 5.19; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3291, 1690. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.87 (3H, t, *J* 6.8, CH₃), 1.30-1.63 (12H, m, 6CH₂), 2.62- 2.73 (3H, t, *J* 7.6, CH₂Ar + m, ½CH₂Ph), 2.79-2.89 (1H, m, ½CH₂Ph), 3.42-3.49 (1H, m, CH), 3.78-3.85 (1H, m, OCH₂, isómero a), 3.92-3.99 (1H, m, OCH₂, isómero b), 4.37 (0.5H, s, O-CH-O, isómero a), 4.57 (0.5H, s, O-CH-O, isómero b), 7.01-7.21 (5H, m, ArH), 7.34 (2H, d, *J* 8.1, ArH), 7.78-7.82 (2H, dd, *J* 8.7, 2.1, ArH), 7.87 (2H, d, *J* 8.0, ArH), 8.01-8.05 (2H, dd, *J* 8.6, 1.6, ArH), 8.52 (1H, bs, SO₂NH), 9.38 (1H, s, triazol), 11.24 (0.5H, bs, CONH isómero a), 11.32 (0.5H, bs, CONH, isómero b); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 13.9, 18.2, 21.9, 24.5, 27.7, 30.5, 30.8, 34.8, 38.5, 55.3, 61.4, 101.0, 119.1 (119.7 b), 125.3, 126.4, 127.4, 128.04, 128.1, 128.9, 129.2 (129.3 b), 136.5, 136.8, 138.7, 140.79, 142.7, 147.7, 166.5 (166.7 b). EM (ESI+): *m/z* 640.33 [M+Na]⁺.

Parte B

55 *Síntesis de 3-fenil-N-hidroxi-2-[(4-[4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-fenil)sulfonyl]amino]propanamida (AP211)*

Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo, en este caso, de 21g (83.8 mg, 0.147 mmol), 0.14 mL de metanol y 0.14 mL de HCl/dioxano 4 M. Se obtiene un sólido amarillo claro (54 mg, 75%), p.f. 196°C descompone; Rf 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5). Microanálisis: C 68.11, H 6.53, N 14.12, S 6.47; Calculado para C₂₈H₃₁N₅O₄S: C 63.02, H 5.86, N 13.12, S 6.01; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3549, 3291, 2450, 1664, 1635. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.87 (3H, t, *J* 6.8, CH₃), 1.29-1.32 (4H, m, 2CH₂), 1.59-1.63 (2H, m, CH₂), 2.60-2.71 (3H, t, *J* 7.6, ArCH₂CH₂ + m, ½CH₂ Ph), 2.79-2.86 (1H, dd, *J* 13.66, 5.8, ½CH₂Ar), 3.84-3.92 (1H, m, CH), 7.09-7.16 (5H, m, ArH), 7.33 (2H, d, *J* 8.1, ArH), 7.76 (2H, d, *J* 8.6, ArH), 7.87 (2H, d, *J* 8.0, ArH), 8.00 (2H, d, *J* 8.7, ArH), 8.42 (1H, d, *J* 8.9, SO₂NH), 9.35 (s, 1H, CH, triazol), 10.68 (s, 1H, CONHOH); δ_{C} (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) 13.8, 21.9, 30.4, 30.8, 34.8, 38.4, 55.6, 119.2, 119.7, 125.4, 126.3, 127.4, 127.9, 128.0, 128.9, 129.1, 136.8, 138.6, 140.8, 142.7, 147.7, 166.7. MS (ESI+) *m/z* 556.31 [M+Na]⁺.

ES 2 382 276 A1

Ejemplo 15

Preparación de 2-([4-(4-bifenil-4-il-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl)[2-(morfolin-4-il)etil]amino)-N-hidroxi-3-metil-butanamida (ET101)

Parte A

Síntesis del ácido 2-[(4-azidofenil)sulfonyl]amino}-3-metilbutanoico 24

A una disolución de 23 (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2007** 50, 2916-2920) (5.02 g, 18.43 mmol) en CH₃CN anhidro (50 mL) y bajo argón a 0°C se añade Bu'ONO (3.29 mL, 27.65 mmol) y a continuación gota a gota TMSN₃ (2.91 mL, 22.12 mmol). La mezcla de reacción se agita 30 min a 0°C y 3 h a temperatura ambiente. A continuación se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 9:1 para obtener 24 (5.25 g, 95%) como un sólido amarillento, p.f. 163.0-164.8°C (descompone). Microanálisis: C, 44.42; H, 4.65; N, 18.47; S, 10.82. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₄S: C, 44.29; H, 4.73; N, 18.78; S, 10.75; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3280, 3210, 2097, 1702; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.78-0.84 (m, 6H, 2CH₃), 1.88-1.99 (m, 1H, CH), 3.50 (dd, *J* 9.2, 6.1 Hz 1H, CHN), 7.27 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.06 (d, *J* 9.2 Hz, 1H, NH), 12.60 (sa, 1H C=O); δ_{C} (75.4 MHz; DMSO-*d*₆) 17.9, 19.1, 30.4, 61.3, 119.5, 128.7, 137.5, 143.4, 172.2. EM (ESI) *m/z* 296.69 [M-H]⁺.

Parte B

2-[(4-Azidofenil)sulfonyl]amino}-3-metilbutanoato de *terc*-butilo 25

A una disolución de 24 (5.00 g, 16.76 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se añade H₂SO₄ concentrado (0.2 mL) y a continuación la disolución se satura con 2-metilpropeno. Tras 24 h de reacción se añade agua, se neutraliza con NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente hexano:AcOEt 4:1 para dar 25 (5.77 g, 97%) como un sólido blanco, p.f. 81.6-83.3°C. Microanálisis: C, 51.03; H, 6.07; N, 15.66; S, 9.14. Calculado para C₁₅H₂₂N₄O₄S: C, 50.83; H, 6.26; N, 15.81; S, 9.05; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3283, 2122, 2091, 1713; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 0.81 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (s, 9H, 3CCH₃), 1.95-2.05 (m, 1H, CH), 3.59 (dd, *J* 9.8, 4.4 Hz 1H, CHN), 5.38 (d, *J* 9.8 Hz, 1H, NH), 7.08 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH); δ_{C} (75.4 MHz; CDCl₃) 16.9, 19.0, 31.4, 61.1, 82.2, 119.1, 129.2, 135.9, 144.5, 170.1. EM (ESI) *m/z* 377.07 [M+Na]⁺.

Parte C

2-[(4-Azidofenil)sulfonyl]amino}-3-metilbutanoato de *terc*-butilo 26

A una disolución de 25 (5.44 g, 15.35 mmol) en DMF (40 mL) se añade K₂CO₃ (5.30 g, 38.37 mmol) y clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (3.71 g, 19.95 mmol). La reacción se agita a 80°C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añade AcOEt y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. El extracto se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente hexano:AcOEt 7:3 para dar 26 (5.58 g, 78%) como un aceite amarillento. Microanálisis: C, 53.83; H, 7.00; N, 14.62; S, 6.82. Calculado para C₂₁H₃₃N₅O₅S: C, 53.94; H, 7.11; N, 14.98; S, 6.86; ν_{\max} (película)/cm⁻¹ 2130, 2099, 1728; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 0.90 (d, *J* 6.3 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, *J* 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (s, 9H, 3CCH₃), 1.96-2.08 (m, 1H, CH), 2.43-2.53 (m, 5H), 2.64-2.73 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 5H), 3.90 (d, *J* 10.7 Hz 1H, CHN), 7.06 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH); δ_{C} (75.4 MHz; CDCl₃) 19.1, 19.6, 27.6, 29.1, 42.0, 53.7, 58.7, 66.2, 66.7, 81.8, 119.0, 129.3, 136.3, 144.4, 169.5. EM (ESI) *m/z* 468.07 [M+H]⁺.

Parte D

Ácido 2-[(4-azidofenil)sulfonyl][2-(morfolin-4-il)etil]amino}-3-metilbutanoico 27

A una disolución de 26 (5.49 g, 11.74 mmol) y tioanisol (20.70 mL, 176.12 mmol), en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0°C se añade ácido trifluoroacético (28.0 mL, 364 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente 5 h, tras lo que evapora a sequedad. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 9:1 para obtener 27 (5.18 g, 84%) como un sólido blanco, p.f. 60.9-62.4°C; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3440, 2134, 1727, 1674; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.82 (d, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (d, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.96-2.06 (m, 1H, CH), 2.98 (sa, 2 H), 3.18-3.34 (m, 4H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 1H), 7.31 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH); δ_{C} (75.4 MHz; DMSO-*d*₆) 19.2, 19.8, 28.0, 51.8, 51.9, 56.2, 57.6, 64.0, 64.3, 65.7, 119.8, 129.5, 134.4, 144.6, 171.6. EM (ESI) *m/z* 412.31 [M+H]⁺.

Parte E

Clorhidrato de 2-[[4-(4-Azidofenil)sulfonyl][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-3-metil-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)butanamida 28

5

A una disolución de 27 (1.0 g, 1.90 mmol) en DMF (15 mL) se añaden HOBT (309 mg, 2.28 mmol), NMM (0.84 mL, 7.61 mmol), NH₂OTHP (446 mg, 3.81 mmol) y EDCI (511 mg, 2.66 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, se diluye con AcOEt y se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), filtra y evapora a sequedad y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente hexano:AcOEt 3:7 para obtener 28 (905 mg, 93%) como una mezcla de diastereoisómeros (a:b) 7:3 y como un sólido blanco, p.f. 63.9-65.6°C. Microanálisis: C, 48.20; H, 6.29; N, 14.77; S, 5.51. Calculado para C₂₂H₃₄N₆O₆S·HCl: C, 48.30; H, 6.45; N, 15.36; S, 5.86; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3215, 2130, 2100, 1674; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 0.47 (d, *J* 6.8 Hz, 2.1H, CH₃), 0.62 (d, *J* 6.3 Hz, 0.9H, CH₃), 0.86-0.91 (m, 3H, CH₃), 1.50-1.68 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H, CH), 2.50-2.74 (m, 6H), 3.21-3.32 (m, 1H), 3.52-3.71 (m, 7H), 3.92-3.99 (m, 1H, CHO), 4.90 (sa, 0.3H, OCHO), 4.93 (sa, 0.7H, OCHO), 7.09-7.13 (m, 2H, ArH), 7.83-7.87 (m, 2H, ArH), 9.62 (s, 1H, CONH); δ_{C} (75.4 MHz; CDCl₃) 18.4, 18.5, 19.2, 19.3, 19.5, 19.6, 24.9, 25.2, 26.9, 27.4, 27.8, 27.9, 28.8, 41.7, 41.8, 53.6, 57.9, 58.0, 62.3, 62.4, 62.4, 63.6, 63.8, 66.7, 101.8, 102.5, 119.3, 129.1, 129.2, 135.9, 136.0, 144.9, 145.0, 167.2. EM (ESI) *m/z* 511.08 [M+H]⁺.

20

Parte F

Clorhidrato de 2-[[4-(4-azidofenil)sulfonyl][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-hidroxi-3-metilbutanamida (ZR325)

25

A una disolución de 28 (2.07 g, 4.05 mmol) en dioxano (10 mL) se añade HCl 4N en dioxano (5.07 mL, 20.27 mmol) seguido por MeOH (10 mL). Se agita a temperatura ambiente 2 h y a continuación se eliminan los disolventes a vacío. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 93:7 para obtener ZR325 (2.18 g, 83%) como un sólido naranja, p.f. 79.0-80.7°C (descompone). Microanálisis: C, 42.16; H, 5.74; N, 17.15; S, 6.47. Calculado para C₁₇H₂₆N₆O₅S·HCl·H₂O: C, 42.45; H, 6.08; N, 17.47; S, 6.67; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3378, 3163, 2132, 2102, 1660; δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 0.65 (d, *J* 5.5 Hz, 3H, CH₃), 0.80 (d, *J* 6.1 Hz, 3H, CH₃), 2.04 (sa, 1H, CH), 3.00-3.50 (m, 8H), 3.62 (d, *J* 11.0 Hz, 1H), 3.8 (sa, 3H), 4.07 (sa, 1H), 7.31 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.93 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 9.03 (s, 1H, NH), 10.90 (s, 1H, OH); δ_{C} (75.4 MHz; CDCl₃) 18.9, 19.4, 27.7, 48.6, 51.9, 56.2, 62.6, 63.8, 119.8, 129.3, 134.8, 144.4, 165.8. EM (ESI) *m/z* 427.18 [M+H]⁺.

35

Parte G

2-[[4-(4-Bifenil-4-il-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonyl][2-(morfolin-4-il)etil]amino]-N-hidroxi-3-metil-butanamida

40

A una suspensión de ZR325 (100 mg, 0.22 mmol) y 4-etinilbifenilo (54.9 mg, 0.31 mmol) en Bu^tOH/H₂O (1:1.5, 5 mL), bajo argón, se añaden ascorbato sódico (430 μ L, 0.43 mmol de una disolución acuosa 1 M) y sulfato de cobre(II) pentahidratado (430 μ L, 0.11 mmol de una disolución acuosa 0.25 M). La mezcla se agita vigorosamente toda la noche, se añade agua y hielo, y el precipitado formado se filtra y lava con agua y hexano. Posteriormente, el sólido se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ (acuoso) 6:3:1, se filtra a través de gel de sílice y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 95:5 para dar ET101 (37 mg, 28%) como un sólido amarillento, p.f. 180.4-182.2°C (descompone). ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3240, 3143, 2965, 1675; δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 0.83 (d, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.87 (d, *J* 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.99-2.08 (m, 1H, CH), 2.39-2.47 (m, 5H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 4H), 3.72 (d, *J* 10.4 Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 7.41 (t, *J* 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.51 (t, *J* 6.7 Hz, 2H, ArH), 7.76 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.07 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.12 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.21 (d, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.95 (sa, 1H, SO₂NH), 9.57 (s, 1H, CH-triazol), 10.81 (sa, 1H, OH); δ_{C} (75.4 MHz; DMSO-*d*₆) 18.8, 19.3, 27.9, 41.6, 53.3, 58.1, 62.7, 66.0, 119.0, 119.9, 125.8, 126.4, 127.1, 127.4, 128.8, 128.9, 139.1, 139.3, 139.9, 147.2, 165.3. EM (ESI) *m/z* 605.04 [M+H]⁺.

55

Métodos computacionales de estudios de docking

60

El estudio teórico del modo de unión a la MMP2 de los diversos ligandos se ha llevado a cabo utilizando técnicas de acoplamiento (*docking*) y empleando los programas AutoDock (<http://autodock.scripps.edu>) y Glide (www.schrodinger.com). Como macromolécula se ha seleccionado la estructura tridimensional resuelta por resonancia magnética nuclear del complejo de la MMP2 con el inhibidor i52 (código PDB 1 hov, modelo 1, *Biochim Biophys Acta*, **2002**, 1598, 10-23).

65

Los ligandos fueron construidos mediante el programa Sybyl (www.tripos.com) o con el módulo LigPrep de Maestro (www.schrodinger.com). A continuación, se llevó a cabo la optimización de la geometría y el cálculo de las cargas puntuales de todas las moléculas mediante el programa Gaussian (www.gaussian.com) o Jaguar (www.schrodinger.com) usando para ello un nivel de cálculo B3LYP/3-21G*. Una vez que los compuestos estuvieron

ES 2 382 276 A1

optimizados, se asignaron los tipos de átomos y los tipos de enlace, y se generaron los archivos en formato mol2. La geometría de la macromolécula fue refinada mediante el empleo del programa Sybyl, o bien, con la aplicación Protein Preparation de Maestro. Con la finalidad de comparar y cotejar los resultados empleando dos programas de docking diferentes, se utilizaron los programas AutoDock (*Journal of Computational Chemistry*, **1998**, *19*, 1639-1662) y Glide (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, *47*, 1739-1749 y 1750-1759).

Los protocolos generales se describen a continuación:

10 *Estudio de docking realizado con el programa AutoDock*

El protocolo llevado a cabo fue común para todos los ligandos. Las regiones en las que estábamos interesados se definieron considerando una caja de dimensiones 47.625 x 22.5 x 22.5 Å en los ejes x, y, y z, respectivamente. La caja fue construida de forma que incluyera el sitio de unión ocupado por el ligando **i52**, y que contiene los bolsillos de unión y el átomo de Zn²⁺ catalítico. Para el cálculo de los mapas de energía se empleó un espaciado de la malla de 0,375 Å y una función de la constante dieléctrica dependiente de la distancia. El docking se llevó a cabo empleando el algoritmo genético Lamarckiano, dejando todos los torsionales flexibles. El programa buscó hasta un máximo de 100 conformaciones y el procedimiento fue repetido 100 veces (*runs*). Para el resto de los parámetros se emplearon los valores por defecto. Las soluciones de *docking* generadas se agruparon en *clusters*. El análisis de los *clusters* se llevó a cabo empleando una tolerancia del RMSD (root mean square deviation) de 1,0 Å. Los *clusters* se colocaron por orden de energía (considerando el de menor energía dentro de cada *cluster*).

25 *Estudio de docking realizado con el programa Glide*

Los mapas de interacción del sitio de unión se generaron empleando la aplicación “Receptor grid generation”, incluida en el módulo de Glide, proporcionando un tamaño de caja que incluyera todo el sitio de unión, y que fuera similar a la caja definida con AutoDock. Los compuestos se prepararon con la aplicación LigPrep, seleccionando el campo de fuerzas OPLS-2005 tanto para la proteína como para los ligandos. El protocolo de *docking* se llevó a cabo de forma aleatoria. Se fijó el programa para llevar a cabo una exploración a través de 10.000 pasos y un número máximo de 10 poses por cada ligando. Se eligió la función de tanteo XP (extra-precisión) y un factor de escalado para el radio de van der Waals de 1,0/0,8, para el receptor y el ligando, respectivamente.

35 *Pruebas biológicas*

Zimografía

Como fuente de gelatinasas se emplea suero de sangre humana perteneciente a voluntarios sanos. En cada pocillo del gel para zimografía, con un 10% de gelatina, se añade la misma cantidad de suero (1.5 µl) (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Tras la electroforesis el gel se incuba durante 30 min en un tampón renaturalizante y otros 30 min en un tampón de revelado, ambos a temperatura ambiente. A continuación los geles se cortan en líneas individuales y se incuban en presencia de los inhibidores en el tampón de revelado toda la noche a 37°C. Tras varios lavados los fragmentos del gel se revelan con Simply Blue (Invitrogen), se elimina el revelador y se escanean con Odyssey (Licor, Lincoln, Nebraska, USA). La actividad sobre la gelatina de cada enzima (MMP2, 72 kDa; MMP9, 92 kDa) se cuantifica por análisis de imagen (Image-J, NIH, Bethesda, MD, USA) y los valores de CI₅₀ se calculan con MS Excel en XLfit (IDBS, UL, Vs. 5.0).

50 *Ensayo de inhibición en MMPs*

Las medidas de actividad en las diferentes MMPs se lleva a cabo usando el ensayo colorimétrico comercial *MMP Inhibitor Profiling Kit* (Enzo Life Science International, Inc.). La actividad proteolítica se midió empleando como sustrato el tiopéptido Ac-PLG-[2-mercapto-4-methylpentanoyl]-LG-OC₂H₅. El tampón empleado contiene los siguientes componentes: 50 mM HEPES, 10 mM CaCl₂, 0.05% Brij-35 y 1 mM DTNB a pH 7.5. La reacción enzimática se lleva a cabo a 37°C. Las correspondientes MMPs fueron incubadas por triplicado con al menos seis concentraciones de cada inhibidor. Tras la adición del sustrato, el incremento de absorbancia se recoge cada minuto durante un tiempo de 20 min. La absorbancia se mide a 414 nm (microplate photometer Thermo Scientific Multiscan FC).

Se representa gráficamente la densidad óptica frente al tiempo para obtener la ecuación de velocidad. El porcentaje de actividad residual para cada compuesto se calcula usando la siguiente fórmula: % de actividad remanente = Velocidad en presencia del inhibidor/Velocidad del control x 100. Se emplea como control positivo el inhibidor NNGH (*Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40*, 2525-2532).

65 La concentración del compuesto que produce una inhibición enzimática del 50% (CI₅₀) fue determinada mediante la gráfica semilogarítmica dosis-respuesta (*Graph Pad Prism version 5.0 for Windows*, Graph Pad Software Inc., San Diego, California, USA, 2007).

Aplicación industrial

Los nuevos hidroxamatos de fórmulas generales I y II, seleccionados por su actividad y selectividad frente a MMP2, son susceptibles de aplicación en la industria farmacéutica, donde pueden ser elaborados para su utilización en clínica, bien en forma inyectable, en cápsulas, grageas, tabletas o por cualquier otro medio comúnmente admitido. Los derivados con grupos amino pueden elaborarse tanto como base libre como en forma de algunas de las sales citadas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

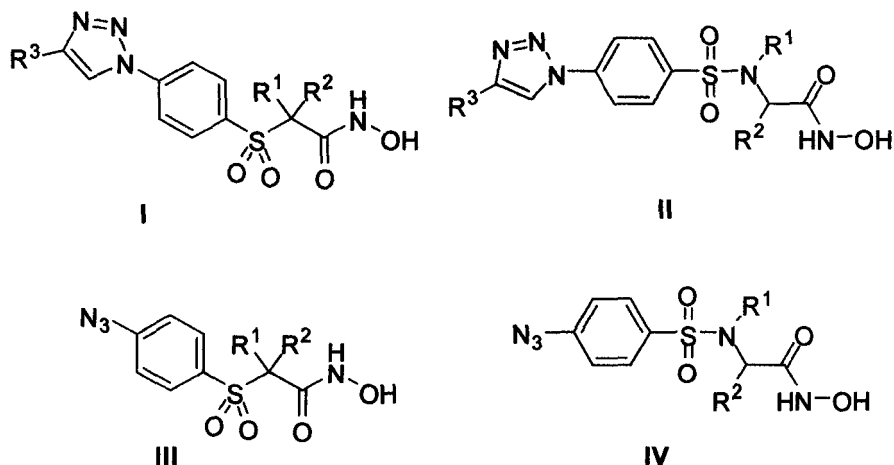
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Nuevos hidroxamatos de fórmulas generales I, II, III y IV,



donde R^1 , R^2 , y R^3 pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas y grupos habitualmente utilizados en química orgánica, como alquilos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, éteres, tioéteres y aminas con o sin sustituyentes, debiendo destacar que en el caso de que existan centros quirales o cualquier otro tipo de isomería espacial, se contemplan todos los estereoisómeros.

2. Hidroxamatos de fórmula general I, según reivindicación 1, siendo $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, y $R^3 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il]C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-(pirid-4-il)-C}_6\text{H}_4$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}_2\text{NHCONHCH}_2$.

3. Hidroxamatos de fórmula general I, según reivindicación 1, siendo $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, y $R^3 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il]C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-(pirid-4-il)-C}_6\text{H}_4$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}_2\text{NHCONHCH}_2$.

4. Hidroxamatos de fórmula general II, según reivindicación 1, siendo $R^1 = \text{H}$ ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ó $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, y $R^3 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $3\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{-C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il]C}_6\text{H}_4$ ó $4\text{-(pirid-4-il)-C}_6\text{H}_4$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCONHCH}_2$.

5. Hidroxamatos de fórmula general III, según reivindicación 1, siendo $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$.

6. Hidroxamatos de fórmula general III, según reivindicación 1, siendo $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$.

7. Hidroxamatos de fórmula general IV, según reivindicación 1, siendo $R^1 = \text{H}$ ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}]$ y $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ó $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$.

8. Hidroxamatos, según reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** por su capacidad inhibidora de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2), manifestada en estudio de acoplamiento molecular por técnicas computacionales de *docking* con referencia PDB 1 hov, estructura tridimensional de la MMP2 en complejo con hidroxamato inhibidor **i52**, donde el modo de unión teórico a la MMP2 resulta similar al del compuesto **i52**, con los dos oxígenos del grupo hidroxamato coordinando el ion Zn^{2+} catalítico, adoptando una geometría de bipirámide trigonal distorsionada, junto con la cadena lateral P1' dentro del bolsillo de unión S1'.

9. Hidroxamato **AP206** (fórmula II con $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ y $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$), según reivindicaciones 1, 4 y 8, **caracterizado** por presentar una actividad inhibitoria frente a MMP2 en ensayo de zimografía con valor de CI_{50} de 0,28 pM, y una selectividad expresada como cociente de los valores de CI_{50} MMP9/MMP2 de 1574 veces más activo que frente a MMP9.

10. Hidroxamato **AP210** (fórmula II con $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ y $R^3 = 4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$), según reivindicaciones 1, 4 y 8, **caracterizado** por presentar una actividad inhibitoria frente a MMP2 en ensayo de zimografía con valor de CI_{50} de 0,52 pM, y una selectividad expresada como cociente de los valores de CI_{50} MMP9/MMP2 de 259 veces más activo que frente a MMP9.

ES 2 382 276 A1

11. Sales farmacológicamente aceptables, o profármacos de sales, de hidroxamatos de formulas generales I y II, según reivindicaciones 1 a 4 y 8 a 10, tales como sulfato, metanosulfonato, clorhidrato, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato o benzoato.

5 12. Uso de los hidroxamatos de formulas generales I y II, en particular AP206 y AP210, según reivindicación 11, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en los que los cambios patológicos están mediados por metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2), como la angiogénesis, apoptosis, proliferación celular y metástasis.

10 13. Medicamentos, alguno de cuyos principios activos sean los hidroxamatos de formulas generales I y II, en particular AP206 y/o AP210, según reivindicación 12, en adición con un excipiente farmacéuticamente aceptable, diluyente, o soporte, para ser utilizados en terapia anticancerosa, bien en forma inyectable, en cápsulas, grageas o tabletas, o por cualquier otro medio disponible en clínica.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

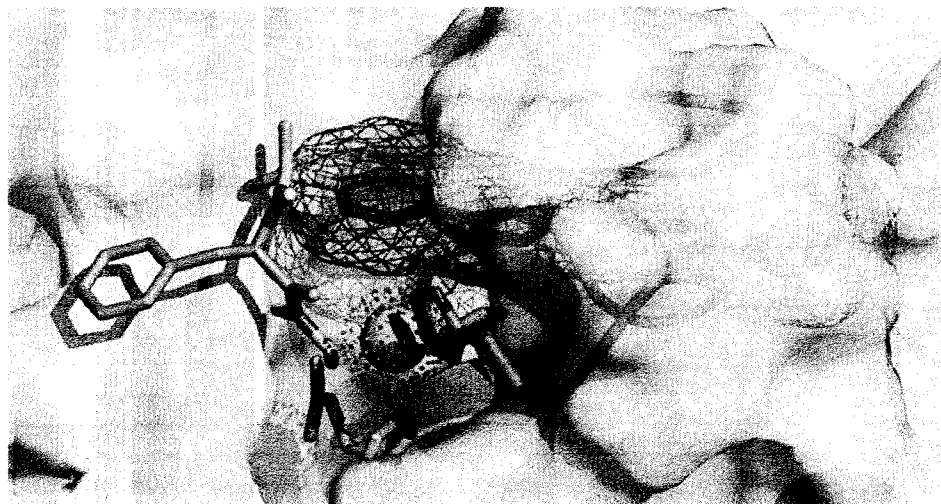


Fig. 1

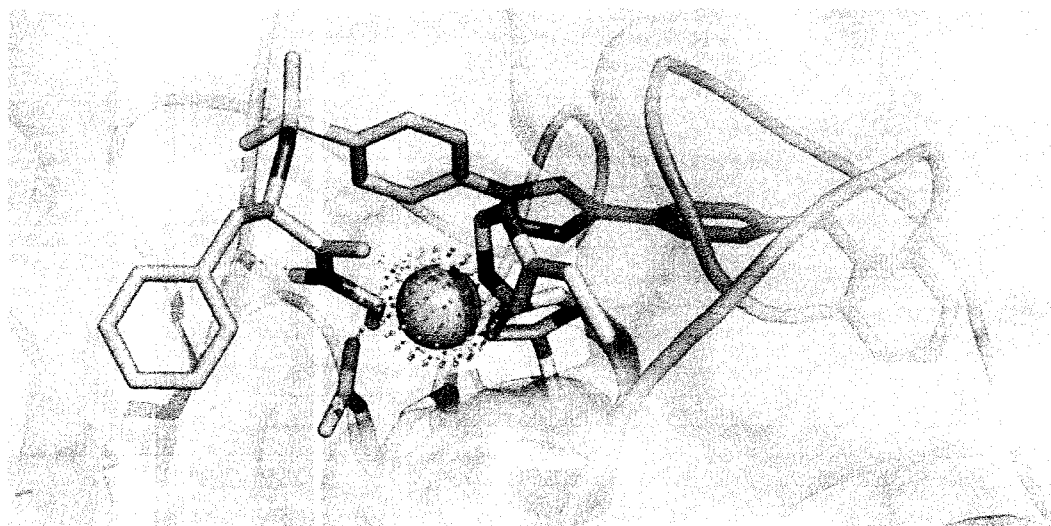


Fig. 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201200069

②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.01.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ZAPICO, J.M. et al. "Potent "Clicked" MMP2 Inhibitors: Synthesis, Molecular Modeling and Biological Exploration". Organic & Biomolecular Chemistry, 2011, Volumen 9, páginas 4587-4599. Ver página 4587, resumen e introducción; página 4588, columna 1, párrafo 3; página 4589, tabla 1.	1,2,5,8,11-13
X	ZAPICO, J.M. et al. "Síntesis de Inhibidores Selectivos de MMP-2 utilizando Química Click". Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2011, Volumen 77, Número 4, páginas 99-117.	1,2,5,8,11-13
A	BECKER, D.P. et al. "Synthesis and Structure-Activity Relationships of β - and α -Piperidine Sulfone Hydroxamic Acid Matrix Metalloproteinase Inhibitors with Oral Antitumor Efficacy". Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Volumen 48, Número 1, páginas 6713-6730. [Disponible en línea el 21.09.2005]. Ver página 6713, resumen; página 6716, tabla 1; página 6717, tabla 2; página 6718, tabla 3.	1-13
A	QIAN, L.-W. et al. "Radiation-induced Increase in Invasive Potential of Human Pancreatic Cancer Cells and Its Blockade by a Matrix Metalloproteinase Inhibitor, CGS27023". Clinical Cancer Research, Abril 2002. Volumen 8, páginas 1223-1227. Ver página 1223, resumen.	1-13
A	KOŁODZIEJ, S.A. et al. "MMP-13 selectivity isopeptomamide α -sulfone hydroxamates". Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Volumen 20, páginas 3561-3564. [Disponible en línea el 28.04.2010]. Ver página 3563, tablas 1-3.	1-13
A	HE, R. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of Triazol-4-ylphenyl-Bearing Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Agents". Journal of Medicinal Chemistry, Febrero 2010, Volumen 53, Número 3, páginas 1347-1356. Ver página 1347, resumen; página 1348, figura 2; página 1349, tabla 1.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

22.05.2012

Examinador

G. Esteban García

Página

1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D249/06 (2006.01)

C07C317/38 (2006.01)

C07C311/44 (2006.01)

A61K31/4192 (2006.01)

A61K31/635 (2006.01)

A61K31/63 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P35/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC,WPI,REGISTRY,CAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,XPESP,NPL,EMBASE,PUBCHEM

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.05.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3,4,6,7,9,10	SI
	Reivindicaciones 1,2,5,8,11-13	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 3,4,6,7,9,10	SI
	Reivindicaciones 1,2,5,8,11-13	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ZAPICO, J.M. et al. Organic & Biomolecular Chemistry, 2011, Vol.9, pp. 4587-4599	2011
D02	ZAPICO, J.M. et al. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2011, Vol. 77, Nº 4, pp. 99-117.	2011

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una serie de hidroxamatos de fórmulas generales **I**, **II**, **III** y **IV**, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos **I** y **II**, el uso de los compuestos **I** y **II**, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades mediadas por metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2), y los medicamentos que comprenden los hidroxamatos **I** y **II** como principios activos.

El documento D01 divulga una serie de inhibidores de metaloproteasas MMP2, enzimas que se utilizan como dianas terapéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, malignas y degenerativas (ver página 4587, resumen e introducción), y que, en concreto, desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer, estimulando el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis (ver página 4588, columna 1, párrafo 3).

Estos compuestos presentan una fórmula general que coincide con la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo tetrahidropirano (ver página 4589, tabla 1). Además, se divulgan, entre otros, algunos compuestos concretos que aparecen en la solicitud, como **15**, en el que P_1 (R^3 en la fórmula de la invención) es 4-(*n*-pentilamino)fenilo (compuesto **BF105** de la solicitud); **18**, en el que P_1 es 4-bifenilo (compuesto **BF96** de la invención); y **19**, en el que P_1 es 4-metoxifenilo. También se divulga el compuesto **12**, que corresponde a la fórmula general **III** de la invención, y que, en concreto, es el compuesto **BF104** de la solicitud.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **2**, **5**, **8**, **11-13** no es nuevo según lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga igualmente una serie de hidroxamatos inhibidores de metaloproteasas MMP2, que tienen utilidad potencial para el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente del cáncer (ver página 99, resumen; página 101, párrafo 4). Estos compuestos presentan una fórmula general que coincide con la fórmula general **I** de la invención, cuando en ésta R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo tetrahidropirano (ver página 107, esquema 1), y que se preparan a partir de un compuesto de fórmula **2**, que posee un grupo azida precursor y que se incluye dentro de la fórmula **III** de la invención. Este documento divulga también los compuestos concretos **15-25**, que se incluyen dentro de la fórmula general **I** de la invención y que se encuentran explícitamente recogidos en la solicitud (ver páginas 110-11, tabla 1).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1**, **2**, **5**, **8**, **11-13** no presenta novedad respecto a lo divulgado en el documento D02.

Sin embargo, no se ha encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones dependientes **3**, que se refiere a hidroxamatos de fórmula **I** en los que R^1 y R^2 forman un grupo piperidina; **4** y **7**, relativas a hidroxamatos de fórmulas **II** y **IV**, respectivamente, que comprenden un grupo sulfonamida; **6**, que se refiere a hidroxamatos de fórmula **III** en los que R^1 y R^2 forman un grupo piperidina; **9** y **10**, que se refieren respectivamente a dos compuestos concretos de fórmula **II** (**AP206** y **AP210**).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3**, **4**, **6**, **7**, **9** y **10** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.