

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) **A61P 35/04** (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)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:
25.01.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:
06.06.2012

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
13.03.2013

Fecha de la concesión:
26.03.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:
09.04.2013

73 Titular/es:
FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU (50.0%)
ISAAC PERAL 58
28040 MADRID (Madrid) ES y
FUNDACION RIOJA SALUD (50.0%)

72 Inventor/es:
RAMOS , Ana;
DE PASCUAL , Teresa Beatriz;
ZAPICO RODRÍGUEZ, José María;
FABRE, Benjamín;
PUCKOWSKA, Anna;
MARTÍN SANTAMARÍA, Sonsoles;
SERRA CÁRDENAS, Pilar;
BRUCZKO, Marta;
FILIPIAK, Kamila ;
MARTÍNEZ , Alfredo y
GARCÍA-SANMARTÍN, Josune

74 Agente/Representante:
FUENTES PALANCAR, José Julian

54 Título: **NUEVOS HIDROXAMATOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEASA DE LA MATRIZ TIPO 2 (MMP2)**

ES 2 382 276 B1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



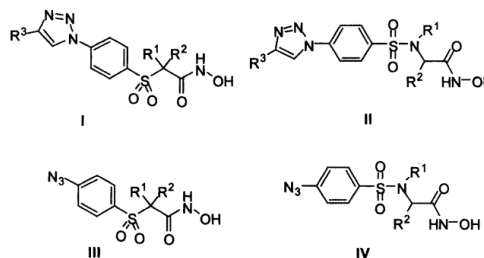
11 Número de publicación: **2 382 276**

21 Número de solicitud: 201200069

57 Resúmen:

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

Nuevos hidroxamatos de fórmula general I, II, III y IV, donde R^1 , R^2 , y R^3 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** (fórmula II con $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ y $R^3 = 4-C_6H_5C_6H_4$) y **AP210** (fórmula II con $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ y $R^3 = 4-C_6H_5OC_6H_4$), con respectivos valores de Cl_{50} 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

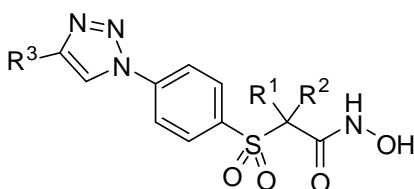
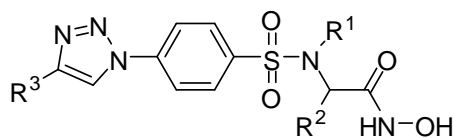
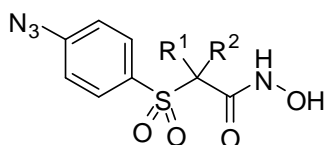
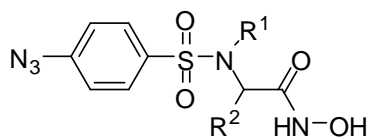
Nuevos hidroxamatos como inhibidores de metaloproteasa de la matriz tipo 2 (MMP2).-

5

La presente invención se refiere a nuevos hidroxamatos de fórmula general **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 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

10

15

**I****II****III****IV**

20

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

25

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 interactuar 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 CI_{50} 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
 5 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**, 379, 445-450).

10 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;
 15 gelatinasas: MMP2 y MMP9; estromelisininas: MMP3, MMP10 y MMP11; matrilisininas: MMP7 y MMP26; MMPs de la membrana: MMP14 a MMP17, MMP24 y MMP25; y otras MMPs.

Se han descrito un gran número de compuestos que actúan como
 20 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
 25 (ácido hidroxámico, ácido carboxílico, sulfhidrilo, 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.

30 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
5 interaccionar 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
10 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*,
15 933-946; *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* **1999**, *55*, 639-652).

Modificaciones realizadas sobre la parte del inhibidor que interacciona con este subsitio (P₁') han llevado a un aumento
20 (*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).

25 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
30 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
5 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
10 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
15 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).

20 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
25 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
30 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.

5

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.

15

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 R^1 , R^2 y R^3 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.

5

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 metaloproteinaxa", pero ninguno de estos compuestos responde a las fórmulas generales II y IV de los nuevos derivados aquí presentados, y a los compuestos particulares de las fórmulas I y III que también se reivindican de invención.

10

15

20

COMPENDIO DE LA INVENCION.-

Concretando, el objeto de la presente invención son los nuevos hidroxamatos de fórmula general II y 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.

25

30

Los compuestos de fórmula **II** y **IV** preferidos son aquellos en los que $R^1 = H$, $CH_2CH_2N[(CH_2CH_2)_2O]$ y $R^2 = C_6H_5CH_2$, $(CH_3)_2CH$.

También son considerados de invención los hidroxomatos de fórmula general I donde $R^1 = R^2 = (CH_2CH_2)_2NH$, y $R^3 = 4-(CH_3)_2NC_6H_4$ ó $4-C_6H_5-C_6H_4$ ó $3-FC_6H_4$ ó $4-C_6H_5OC_6H_4$ ó $4-CH_3O-C_6H_4$ ó $4-CH_3(CH_2)_4-C_6H_4$ ó $4-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il)]C_6H_4$ ó $4-(pirid-4-il)-C_6H_4$ ó $C_6H_5SO_2NHCONHCH_2$, así como los los hidroxomatos de formula genral III donde $R^1 = R^2 = (CH_2CH_2)_2NH$.

10 Tanto para los indicados compuestos de fórmula **I** como los de fórmula **II**, las realizaciones preferidas tienen $R^3 = 4-(CH_3)_2NC_6H_4$, $4-C_6H_5-C_6H_4$, $3-FC_6H_4$, $4-C_6H_5OC_6H_4$, $4-CH_3O-C_6H_4$, $4-CH_3(CH_2)_4-C_6H_4$, $4-[6-(piperid-1-il)-pirid-3-il)]C_6H_4$, $4-(pirid-4-il)-C_6H_4$ y $C_6H_5SO_2NHCONHCH_2$.

Todos estos nuevos derivados, señalados en el apartado de reivindicaciones, quedan dentro de los representados junto con su código de identificación en la **Tabla I**.

20 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 lhov, por lo que fue la estructura considerada para llevar a cabo los mencionados estudios de *docking*. Se emplearon dos programas de *docking* diferentes: 25 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 Zn^{2+} catalítico, adoptando una geometría de bipirámide trigonal 30

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.

5 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
10 diferencias entre los dos programas de cálculo, y análoga al del compuesto **i52**, presente en la estructura experimental (PDB 1hov). En las poses de unión de ambos compuestos se observa una coordinación divalente con el Zn^{2+} catalítico con la participación de los dos oxígenos del grupo hidroxamato. El
15 grupo bencilo establece interacciones hidrofóbas 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
20 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 hidrofóbas con residuos de la entrada del bolsillo S1', como por ejemplo: la interacción de
25 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.
30 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 Zn^{2+} 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.

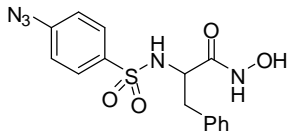
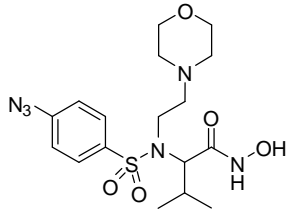
Los compuestos sintetizados se caracterizan por presentar una actividad inhibitoria muy alta frente a MMP2 en un ensayo de zimografía, con valores de concentración inhibitoria CI_{50} del orden picomolar para la gran mayoría de ellos. En la **Tabla 1** se aportan los datos de actividad (CI_{50}) frente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

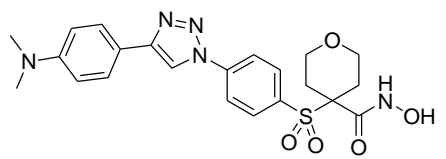
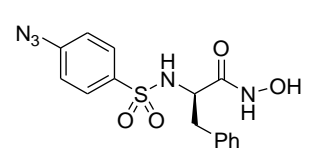
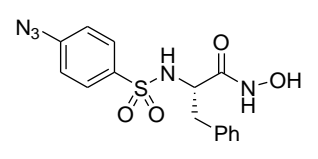
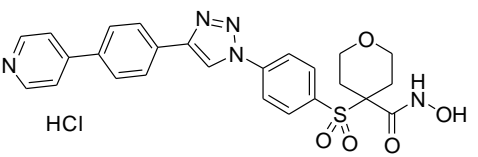
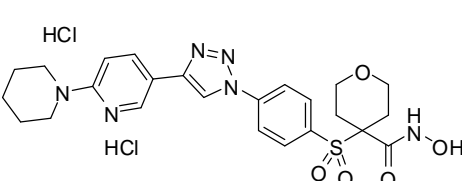
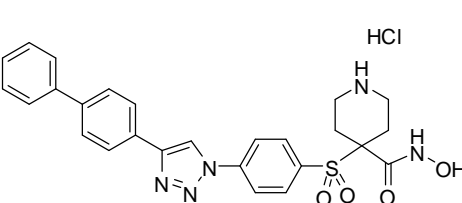
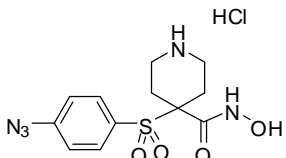
este ensayo, y la selectividad expresada como cociente de los valores de CI_{50} MMP9/MMP2.

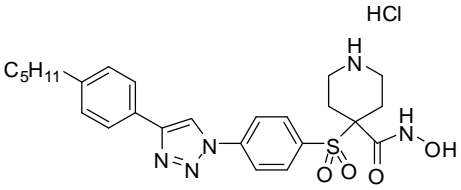
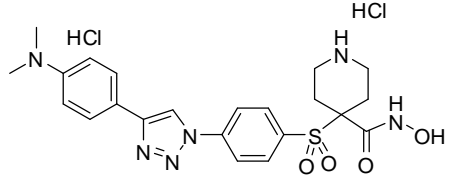
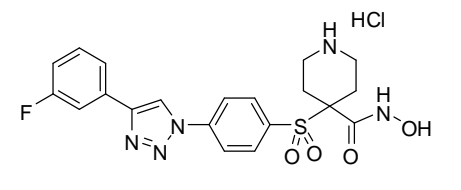
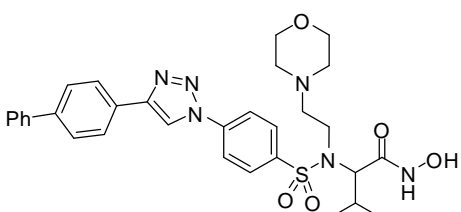
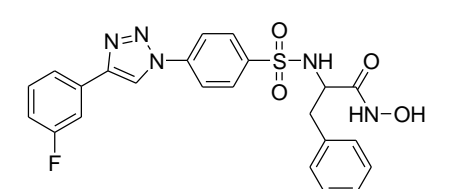
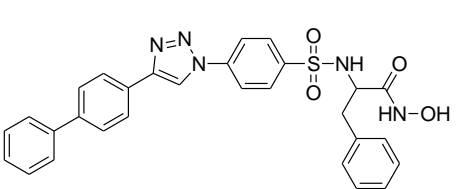
El valor específico de CI_{50} en MMP2 para todos los compuestos ha sido más bajo que los valores para MMP9, presentando en algunos casos una relación de inhibición MMP9/MMP2 muy interesante. Por ejemplo, para **AP206** el valor de CI_{50} en MMP9 es 440,86 pM, es decir 1574 veces menos activo que frente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

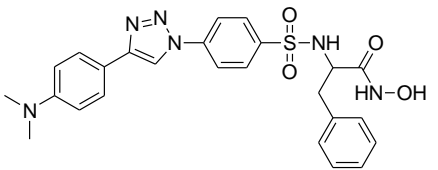
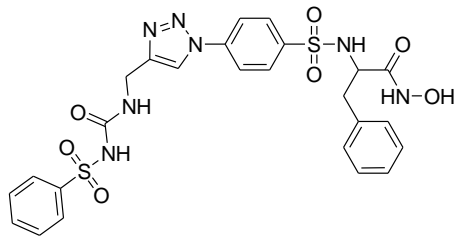
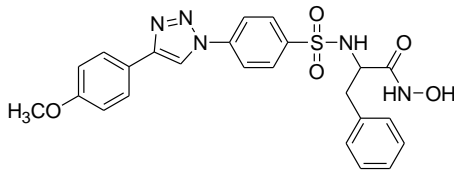
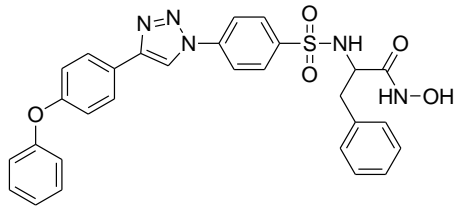
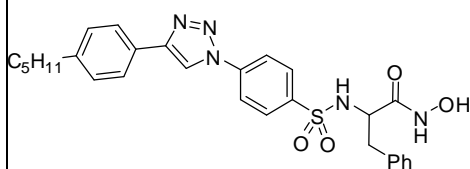
Paralelamente se ha determinado la capacidad inhibitoria de estos mismos compuestos utilizando un ensayo colorimétrico (**Tabla 1**). En este caso las actividades encontradas son del orden nanomolar y también se observa una clara selectividad por la MMP2.

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.	
ZR413	 HCl	0,40	1,52	3,80	0,23	1,78	7,74
ZR414	 HCl HCl	4,31	230,03	53,37	2,00	62,43	31,21
BF96	 HCl	6,63	193,52	29,19	13,64	95,30	7,00
BF104	 HCl	977,59	3537,49	3,62	766	>1000	

BF105		19,55	161,05	8,24	21,00	41,68	1,98
BF128		11,46	308,08	26,88	1,72	43,94	25,55
BF129		52,89	173,08	3,27	4,41	14,54	3,30
ET101		1,00	2,00	2,00	n.d.	n.d.	
AP205		0,23	6,84	29,74	0,27	3,60	13,33
AP206		0,28	440,86	1574,50	1,32	133,60	101,21

AP207		0,19	2,79	14,68	0,22	1,00	4,55
AP208		1067,50	>10000		n.d.	>1000	
AP209		0,11	1,15	10,45	0,42	1,16	2,76
AP210		0,52	134,80	259,23	0,72	62,25	86,46
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

	CI ₅₀ , nM			
	AP 206	AP 210	BF 128	AP211
MMP1	>10000	>10000	>10000	>1000
MMP2	1,32	0,72	1,72	8,18
MMP3	49,87	33,36	50,47	170
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
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

5 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
10 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
15 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,
20 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
25 regulación de las metaloproteasas de matriz extracelular(MMPs).

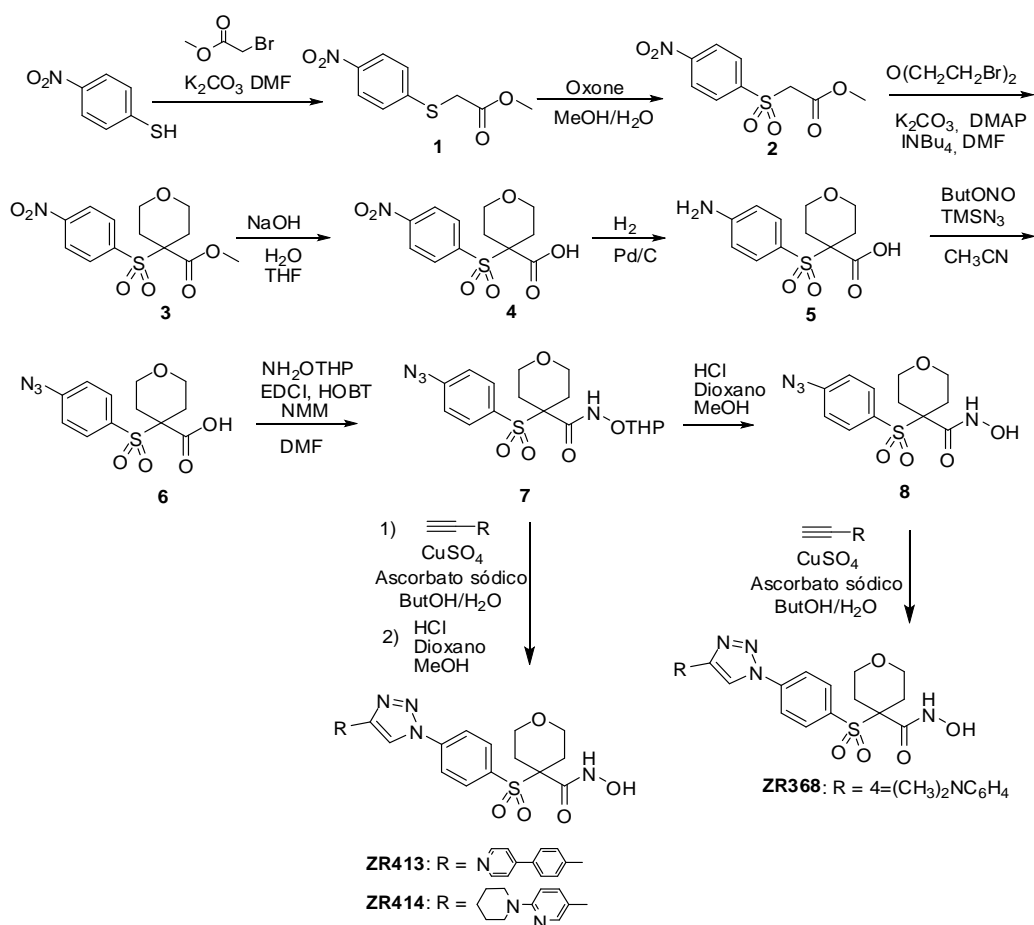
Los compuestos elegidos de fórmulas **I** y **II** pueden ser sales farmacológicamente aceptables, tales como sulfato, metanosulfonato, clorhidrato, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, 5 malato, fumarato, citrato, benzoato, etc., o incluso profármacos 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 10 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.

15

FORMA DE OBTENCION.-

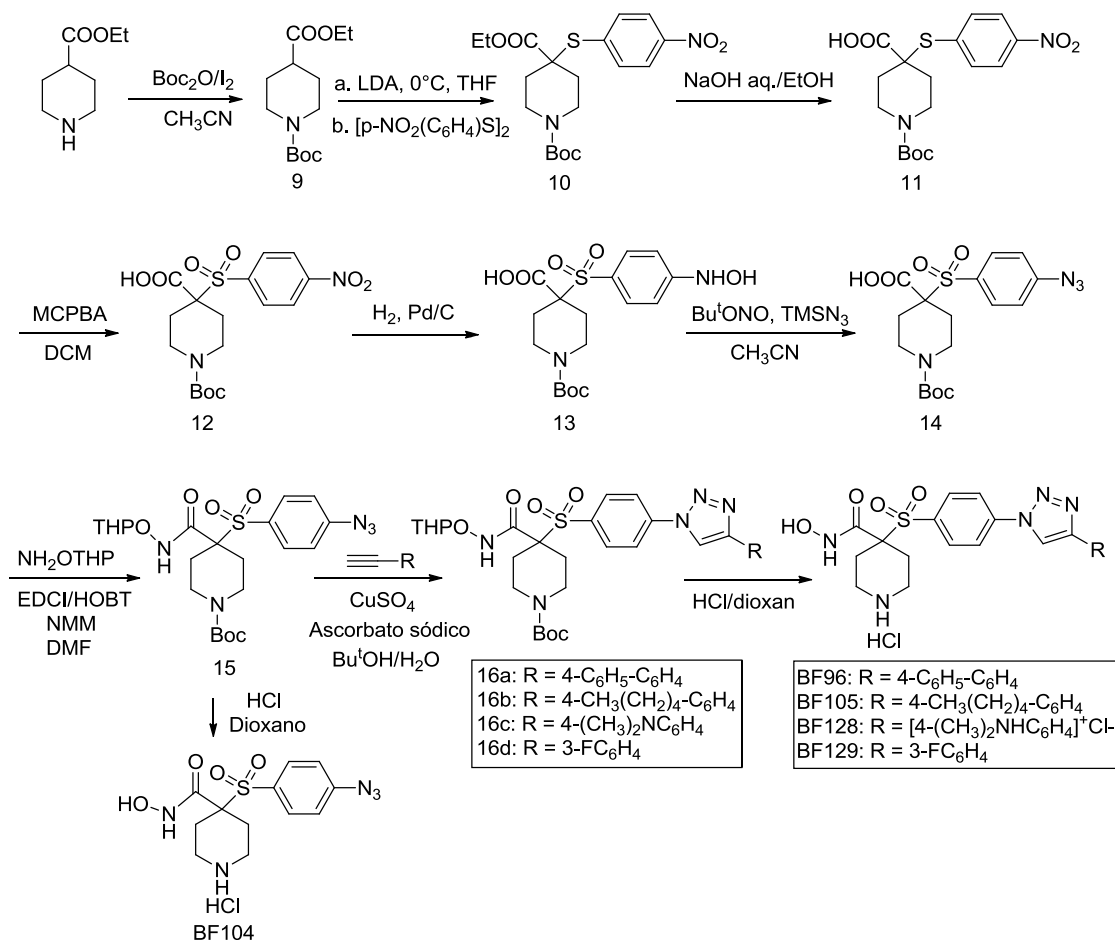
La síntesis de los compuestos preferidos de la serie **I** derivados de tetrahidropirano [$R^1 = R^2 = (CH_2)_2O$] objeto de la 20 presente invención se puede realizar como se indica en el siguiente esquema de reacciones:



La síntesis de los compuestos **1-8** ha sido descrita
 5 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-
 10 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 $\text{H}_2\text{O}:\text{Bu}^t\text{OH}$, como disolvente.

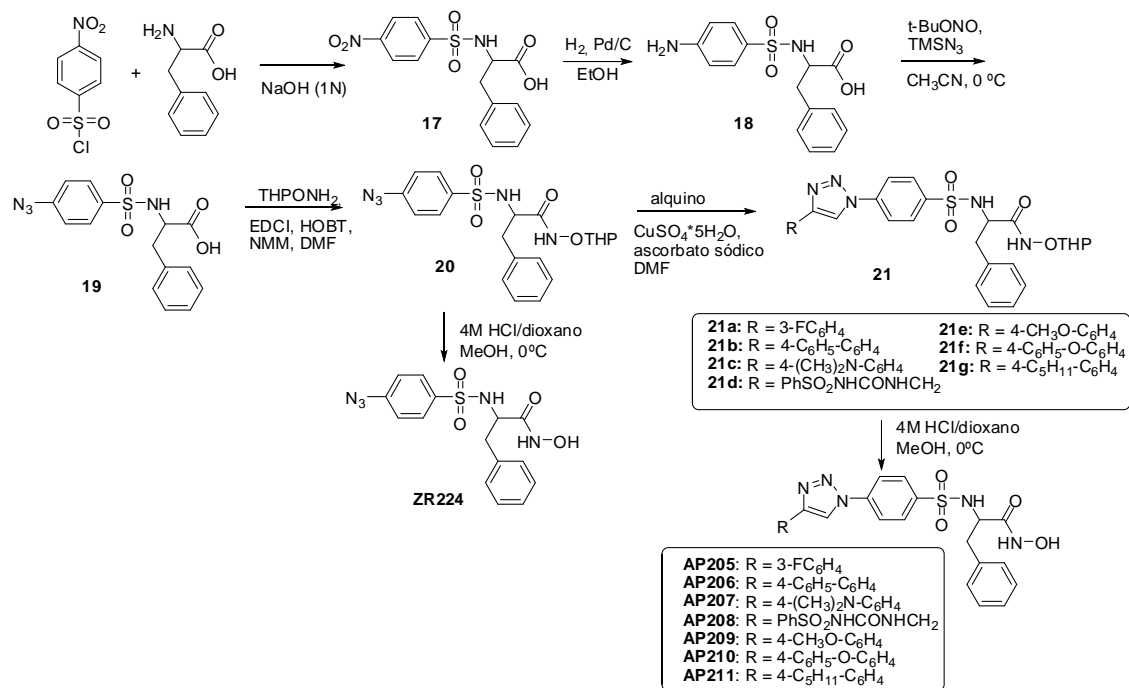
15

La síntesis de los compuestos preferidos **I** derivados de
 piperidina [$\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NH}$] se puede realizar como se indica
 en el siguiente esquema de reacciones:

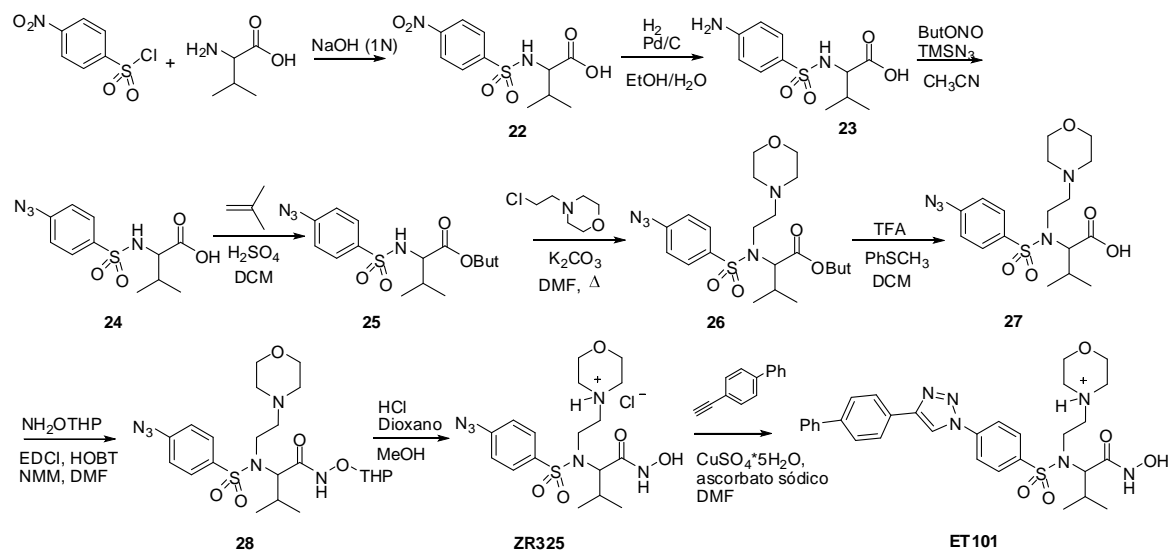


5 Se protege la piperidina-4-carboxilato de etilo comercial en forma de BOC-derivado, y se lleva a cabo la condensación de **9** con disulfuro de *p*-nitrofenilo para formar el sulfuro **10**. La hidrólisis del ester seguido de la oxidación del sulfuro **11** conduce a la sulfona **12**. Tras la hidrogenación 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**.

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:



5



Ejemplos.-

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

5

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 argon, 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 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.

15

20

EJEMPLO 1:

Preparación de 4-({4-[4-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}sulfonil)-N-hidroxitetrahydro-2H-pirano-4-carboxamida (**ZR368**).

25

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-dimetilanilina (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-

30

ES 2 382 276 B1

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, 2OCHH), 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]⁺.

EJEMPLO 2:

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

20 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 μ L, 0.183 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (730 μ L, 0.73 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como
25 eluyente CH₂Cl₂:MeOH (2% MeOH) se obtiene 4-[(4-{4-[4-(pirid-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}fenil)sulfonil]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-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,

ES 2 382 276 B1

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, 5 126.04, 127.44, 130.61, 132.14, 133.85, 136.89, 140.47, 146.17, 147.06, 150.22, 160.63.

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 10 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, $J = 15 8.8$ 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).

EJEMPLO 3:

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

Siguiendo el método general para la preparación de triazoles 25 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 μ L, 0.183 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (730 μ L, 0.73 mmol). Tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, 30 empleando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH (99:1) se obtiene 4-[(4-{4-[6-(piperid-1-il)pirid-3-il]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}fenil)sulfonil]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-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, ½ CH₂), 4.01
 5 (m, 3H, 2OCHH + ½ 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,
 10 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 **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),
 15 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).

20

EJEMPLO 4:

Preparación del clorhidrato de 4-{{[4-(4-(bifenil-4-il)-1H-
 1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}-N-hidroxipiperidina-4-
 25 carboxamida (**BF96**)

PARTE A: Síntesis de piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-
 butilo y 4-etilo (**9**). 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
 30 lentamente I₂ 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 (MgSO_4), filtra y evapora a sequedad para dar **9** (8.16 g, 100%) como un aceite amarillo, δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 1.26 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.46 (s, 9H, 3 CH_3), 1.62 (dc, 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, OCH_2); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl_3) 14.2, 27.4, 28.4, 41.1, 43.0, 60.5, 79.5, 154.7, 174.6. EM (ESI): m/z 280.05 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

10 PARTE B: Síntesis de 4-[(4-nitrofenil)sulfanil]piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo (**10**). A una disolución de **9** (8.16 g, 31.7 mmol) en THF anhidro (120 mL) se añade lentamente una disolución de LDA 0.98M in THF anhidro (33.8 mL, 33.1 mmol) a -78°C bajo argón. La mezcla se deja
15 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 (MgSO_4), filtra y evapora a sequedad
20 para dar 13,9 g de aceite marrón que se suspende en Et_2O 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 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 55.60; H, 6.38; N, 6.82; S, 7.81%; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 1.17 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, 3 CH_3), 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, OCH_2), 7.53 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.11 (d, J 8.9 Hz, 2H, ArH); δ_{C} (75,4 MHz, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

PARTE C: Síntesis de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-[(4-nitrofenil)sulfanil]piperidina-4-carboxílico (**11**). 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]⁺.

PARTE D: Síntesis de ácido 1-[(*terc*-butoxi)carbonil]-4-[(4-nitrofenil)sulfonil]piperidina-4-carboxílico (**12**). 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 crisaliza 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 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**). 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
 10 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),
 15 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, 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**). El compuesto **13** (2.30 g, 5.98 mmol) se disuelve en CH₃CN anhidro (60 mL) y se añaden Bu^tONO (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
 25 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
 30 **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]⁺.

5 PARTE G: Síntesis de 4-[(4-azidofenil)sulfonil]-4-
 [(tetrahidro-2*H*-pirano-2-iloxi)carbamoil]piperidina-1-
 carboxilato de *terc*-butilo (**15**). 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
 10 (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
 15 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),
 20 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,
 25 154.31, 163.65. EM (ESI): m/z 532.14 [M+Na]⁺

PARTE H: Síntesis de 4-[(tetrahidro-2*H*-pirano-2-
 iloxi)carbamoil]-4{[4-(4-(bifenil-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-
 il]benceno}sulfonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo
 30 (**16a**). 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

ES 2 382 276 B1

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, 148.7, 154.3, 163.2. EM (ESI): m/z 710.27 [M+Na]⁺, 726.23 [M+K]⁺.

15

PARTE I: Síntesis del clorhidrato de 4-{[4-(4-(bifenil-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}-*N*-hidroxipiperidina-4-carboxamida (**BF96**). Una disolución de **16a** (150 mg, 0.22 mmol) en HCl 4M 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 7.9 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,

20

25

30

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:

5

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

10 PARTE A: Síntesis de 4-[(tetrahidro-2H-pirano-2-
iloxi)carbamoil]-4-({4-[4-(4-pentilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-
il]fenil}sulfonil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**16b**).
Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se
parte de **15** (200 mg, 0.39 mmol), 1-etinil-4-pentilbenceno (74
15 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}
20 3299, 2930, 2856, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 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
25 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,
 CDCl_3) 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
30 (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)fenilsulfonil)-N-hidroxipiperidina-4-

carboxamida (**BF105**). Una disolución de **16b** (100 mg, 0.15 mmol) en HCl 4M 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]⁺.

EJEMPLO 6:

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

PARTE A: Síntesis de 4-[(4-{4-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil)sulfonil]-4-[(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)carbamoil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**16c**). Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se parte de **15** (200 mg, 0.39 mmol), 4-etinil-*N,N*-dimetilanilina (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: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

ES 2 382 276 B1

3321, 2937, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 1.38 (s, 9H, 3 CH_3), 1.58 (sa, 4H), 1.77 (m, 3H), 2.10 (sa, 3H), 2.80 (sa, 2H), 3.66 (d, J 11.4 Hz, 1H, 1/2 OCH_2), 3.03 (s, 6H, 2 CH_3), 3.96 (t, J 11.0 Hz, 1H, 1/2 OCH_2), 4.11 (sa, 2H, 2 NCHH), 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, CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. 11

10

PARTE B: Síntesis del clorhidrato de 4-(4-(4-(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilsulfonil)-*N*-hidroxipiperidina-4-carboxamida (**BF128**). Una disolución de **16c** (101 mg, 0.15 mmol) en HCl 4M 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 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}_2\text{O}$: C, 54.39; H, 6.21; N, 12.69; S, 5.81%; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3388, 2925, 1664; δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.22 (t, J 10.2 Hz, 2H, 2 CCHH), 2.51 (sa, 2H, 2 CCHH), 2.62 (d, J 11.1 Hz, 2H, 2 NCHH), 3.04 (s, 6H, 2 CH_3), 3.39 (d, J 12.1 Hz, 2H, 2 NCHH), 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

25

EJEMPLO 7:

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

30

PARTE A: Síntesis de 4-[(4-{4-[3-(fluorofenil)]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}fenil)sulfonil]-4-[(tetrahidro-2*H*-pirano-2-iloxi)carbamoil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**16d**). Siguiendo el método general para la preparación de triazoles, se
 5 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,
 10 64%) como un sólido naranja, p.f. 146.7-147.5 °C. ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3282, 2946, 1694; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 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, 1/2OCH₂), 3.96 (t, *J* 10.6 Hz, 1H, 1/2OCH₂), 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),
 15 8.26 (s, 1H, triazol-H), 9.47 (s, 1H, NH); δ_{C} (75.4 MHz, CDCl_3) 18.2, 24.9, 27.8, 28.0, 28.4, 39.7, 62.5, 71.1, 80.3, 102.1, 112.7 (d, $^2J_{\text{CF}}$ 23.0 Hz), 115.8 (d, $^2J_{\text{CF}}$ 21.9 Hz), 117.7, 120.4, 121.60 (d, $^4J_{\text{CF}}$ 3.3 Hz), 130.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ 8.2 Hz), 131.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ 8.8 Hz), 132.2, 134.0, 141.2, 148.1, 154.4, 163.2 (d, $^1J_{\text{CF}}$ 171 Hz),
 20 163.4. EM (ESI): *m/z* 652.30 [M+Na]⁺.

PARTE B: Síntesis del clorhidrato de 4-(4-(3-(fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilsulfonil)-*N*-hidroxipiperidina-4-
 25 carboxamida (**BF129**). Una disolución de **16d** (140 mg, 0.22 mmol) en HCl 4M 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;
 30 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, $^2J_{CF}$ 22.5 Hz), 115.2 (d, $^2J_{CF}$ 21.4 Hz), 120.0, 120.7, 121.4, 131.2 (d, $^3J_{CF}$ 8.8 Hz), 132.0 (d, $^3J_{CF}$ 8.2 Hz), 132.3, 133.4, 140.5, 146.6, 159.4, 163.0 (d, $^1J_{CF}$ 168 Hz). EM (ESI): m/z 446.17 [M+H]⁺.

10

EJEMPLO 8:

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

15

PARTE A: Síntesis del ácido 2-[(4-aminofenil)sulfonil]amino}-3-fenilpropanoico **18**. 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 (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, $\frac{1}{2}$ CH₂), 2.83-2.89 (1H, dd, $\frac{1}{2}$ CH₂), 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.

30

PARTE B: Síntesis del ácido 2-[[4-azidofenil)sulfonil]amino}-3-fenilpropanoico (**19**). 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. R_f 0.24 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3276, 2118, 2095, 1719; δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 2.67-2.75 (1H, dd, $\frac{1}{2}$ CH₂A), 2.90-2.97 (1H, dd, $\frac{1}{2}$ CH₂), 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-d₆) 37.8, 57.5, 119.4, 126.5, 128.2, 128.3, 129.2, 136.8, 137.2, 143.2, 172.3.

PARTE C: Síntesis de 2-[[4-azidofenil)sulfonil]amino}-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)propanamida **20**. 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). 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. R_fisómero a 0.7, R_fisómero 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, $\frac{1}{2}$ SO₂NH, isómero a), 5.52 (0.45H, d, *J* 7.8 Hz, $\frac{1}{2}$ SO₂NH, isómero b), 6.96-7.02 (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.

10

PARTE D: 3-fenil-2-[(4-[4-(3-Fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonilamino]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanamida **21a**.

15

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 argon, se añade sucesivamente ascorbato sódico (2 eq, 1M) y CuSO₄·5H₂O (0.5 eq, 0.25M). Tras 24 horas la mezcla de reacción se diluye agua (25 mL) y se extrae con AcOEt (3×50mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NH₄Cl (2×50mL) 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 hexano. Finalmente se purifica por cromatografía en columna (silica gel; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene un sólido amarillo (100 mg, 78%), p.f. 146-147 °C; R_f 0.29 (hexane/AcOEt 1:1), R_f 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-d₆) 1.43-1.59 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.86 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 3.38-3.49 (1H, m, CHN), 3.76-3.85 (1H, m, OCH₂, isomero a), 3.93-3.98 (1H, m, OCH₂, isomero b), 4.39 (0.5H, s, O-CH-O, isomero a), 4.57 (0.5H, s, O-CH-O, isomero 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,

30

ES 2 382 276 B1

dd, J 8.7, 1.4, ArH), 8.54 (1H, bs, SO₂NH), 9.51 (1H, s, triazol), 11.25 (0.5H, bs, CONH, isomero a) 11.32 (0.5H, bs, CONH, isomero b); δ_C (75.4 MHz, DMSO-d₆): 18.2, 24.5, 27.7, 38.5, 55.2, 61.3 (61.4 b), 101.0, 112.0 (d, $^2J_{CF}$ 22.5), 115.17 (d, $^2J_{CF}$ 21.0), 119.9, 120.9 (d, $^2J_{CF}$ 74.2), 126.4, 128.0, 128.1, 129.2 (129.3 b), 131.3 (d, $^3J_{CF}$ 9.0), 132.31 (d, $^3J_{CF}$ 9.0), 136.5, 136.8, 138.6, 140.9, 146.4, 162.6 (d, $^1J_{CF}$ 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**)

A una suspensión de **21a** (83.5 mg, 0.147 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añade HCl 4M 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-d₆) 2.64-2.72 (1H, dd, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.86 (1H, dd, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 38.4, 55.5, 111.8-112.1 (d, $^2J_{CF}$ 22.5), 114.9-115.2 (d, $^2J_{CF}$ 21.0), 119.85, 120.8 (d, $^2J_{CF}$ 74.2), 126.2, 127.9, 129.1, 131.15 (d, $^3J_{CF}$ 9.0), 132.26 (d, $^3J_{CF}$ 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:

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

5

PARTE A: Síntesis de 2-[(4-[(4-(bifenil-4-il)]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino}-3-fenil-*N*-(tetrahidro-2*H*-pirano-2-iloxi)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 argon, se añade sucesivamente ascorbato sódico (2 eq, 1M) y CuSO₄·5H₂O (0.5 eq, 0.25M). Tras 24 horas la mezcla de reacción se diluye agua (15 mL) y se extrae con AcOEt (3×50mL). 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 hexane/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-d₆) 1.44-1.56 (6H, m, 3CH₂), 2.67-2.74 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.80-2.86 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 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,

20

25

30

138.6, 139.3, 139.9, 140.8, 147.2, 166.5. EM (ESI) m/z 646.26 [M+Na]⁺.

PARTE B: Síntesis de 2-[(4-[(4-(bifenil-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-3-fenil-*N*-hidroxipropanamida (**AP206**). Se sigue el mismo método que para la síntesis de **AP205**, partiendo en este caso de **21b** (111mg, 0.178mmol). 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-d₆): 2.69 (1H, dd, *J* 13.5, 9.1, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.84 (1H, dd, *J* 13.5, 5.8, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 38.4, 55.5, 119.6, 119.7, 125.8, 126.2, 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]⁺.

20

EJEMPLO 10:

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

25

PARTE A: Síntesis de 2-[(4-[(4-(4-dimetilamino)fenil)]-1*H*-[1,2,3]-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino}-3-fenil-*N*-(tetrahidro-2*H*-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*-dimetilanilina (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

30

ES 2 382 276 B1

59.92, H 5.91, N 13.96, S 5.27. Calculado para $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 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, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.85 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.96 (6H, s, 2CH₃), 3.38-3.49 (1H, m, CH), 3.75-3.85 (1H, m, OCH₂, isomero 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]⁺.

15 PARTE B: Síntesis de 2-[[[4-[[4-(4-dimetilamino)fenil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-3-fenil-N-hidroxiopropanamida (**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 4M. 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 $C_{25}H_{26}N_6O_4S \times HCl$: 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, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.83 (1H, dd, J 13.5, 5.8, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-
 5 [({[(fenilsulfonil)amino]carbonil}amino)metil]-1H-1,2,3-
 triazol-1-il}fenil)sulfonil]amino]-N-hidroxipropanamida (**AP208**)

PARTE A: Síntesis de 3-fenil-2-[[4-[4-
 10 ({[(fenilsulfonil)amino]carbonil}aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-
 il]-fenil}sulfonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-pyrano-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
 15 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;
 R_f 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
 20 14.34, S 9.38; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3343, 3284, 1694, 1675 cm⁻¹. δ_{H} (300
 MHz, DMSO-d₆) 1.35-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.64-2.73 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph),
 2.78-2.84 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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
 25 (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-d₆) 18.0, 24.4, 27.5, 34.6, 37.2, 55.1 (55.2 b),
 30 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]⁻.

PARTE B: Síntesis de 3-fenil-2-[[4-(4-
 [((fenilsulfonil)amino)carbonil]amino)metil]-1*H*-1,2,3-
 triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-*N*-hidroxipropanamida (**AP208**).
 Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**,
 5 partiendo en este caso de **21d** (117 mg, 0.17 mmol), 0.17 mL de
 metanol y 0.17 mL de HCl/dioxano 4M. Se obtiene **AP208** (93 mg,
 90%) como un sólido blanco, p.f. 179-180°C; R_f 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}
 10 (KBr)/cm⁻¹ 3579, 1690, 1642. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 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,
 15 s, CONHOH), 10.79 (1H, s, CONHOH); δ_C (75.4 MHz, DMSO-d₆) 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]⁻.

20 EJEMPLO 12:

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

25 PARTE A: Síntesis de 3-fenil-2-[[4-[4-(4-metoxifenil)-1*H*-
 1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-
 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
 30 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. R_f 0.1 (hexano/AcOEt 1:1), R_f 0.53 (CH₂Cl₂/MeOH 95:5).

ES 2 382 276 B1

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-d₆) 1.43-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.85 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆): 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 (129.2 b), 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)]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 4M. Se obtiene **AP209** (74 mg, 77%) como un sólido amarillo, p.f. 260 °C (descompone); R_f 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-d₆) 2.67 (1H, dd, *J* 13.5, 9.0, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.83 (1H, dd, *J* 13.5, 5.6 $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 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)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino}-*N* hidroxipropanamida (**AP210**)

5

PARTE A: Síntesis de 3-fenil-2-[[4-[4-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino}-*N*-(tetrahidro-2*H*-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 distereómeros a y b) se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; CH₂Cl₂/MeOH 1-5%). Se obtiene **21f** (115 mg, 80%) como un sólido amarillo claro p.f. 189-190 °C. R_f 0.1 (hexano/AcOEt 1:1), R_f 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-d₆): 1.43-1.58 (6H, m, 3CH₂), 2.66-2.73 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.86 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 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: Síntesis de 3-fenil-2-[[4-[4-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]sulfonil]amino}-*N*-hidroxipropanamida (**AP210**). Se sigue el mismo procedimiento que para la síntesis **AP205**, partiendo en este caso de **21f** (94 mg, 0.147mmol), 0.15 mL

ES 2 382 276 B1

de metanol y 0.15 mL de HCl/dioxano 4M. 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-d₆) 2.67 (1H, dd, *J* 13.6, 9.0, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.82 (1H, dd, *J* 13.6, 5.8, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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-d₆) 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]⁻

15 EJEMPLO 14:

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

20 **PARTE A:** Síntesis de 3-fenil-2-[(4-[4-(4-pentilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)sulfonil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-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** (107mg, 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-d₆) 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, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 2.79-2.89 (1H, m, $\frac{1}{2}$ CH₂Ph), 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,

ES 2 382 276 B1

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-d₆) 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: Síntesis de 3-fenil-*N*-hidroxi-2-[(4-[4-(4-pentilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-fenil)sulfonil)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 4M. Se obtiene un sólido amarillo claro (54 mg, 75%), p.f. 196 °C descompone; R_f 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-d₆) 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, $\frac{1}{2}$ CH₂ Ph), 2.79-2.86 (1H, dd, J 13.66, 5.8, $\frac{1}{2}$ CH₂Ar), 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-d₆) 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]⁺.

EJEMPLO 15:

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

PARTE A: Síntesis del ácido 2-([4-azidofenil]sulfonil]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 argon a 0 °C se añade Bu^tONO (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 CO₂H); 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]sulfonil]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. 5 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 10 (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]sulfonil]amino}-3-metilbutanoato 15 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 20 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; 25 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* 30 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)sulfonil][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-Azidofenil)sulfonil][2-(morfolin-4-il)etil]amino}-3-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)butanamida **28**. 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,

ES 2 382 276 B1

2100, 1674; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 0.47 (d, J 6.8 Hz, 2.1H, CH_3), 0.62 (d, J 6.3 Hz, 0.9H, CH_3), 0.86-0.91 (m, 3H, CH_3), 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; CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

PARTE F: Clorhidrato de 2-{[(4-azidofenil)sulfonil][2-(morfolin-4-il)etil]amino}-*N*-hidroxi-3-metilbutanamida (**ZR325**).
 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 CH_2Cl_2 :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 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: 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, CDCl_3) 0.65 (d, J 5.5 Hz, 3H, CH_3), 0.80 (d, J 6.1 Hz, 3H, CH_3), 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; CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

PARTE G: 2-({[4-(4-Bifenil-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]sulfonil}[2-(morfolin-4-il)etil]amino)-*N*-hidroxi-3-

metil-butanamida. 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 argon, se añaden ascorbato sódico (430 μL, 0.43 mmol de una disolución acuosa 1 M) y sulfato de cobre (II) pentahidratado (430 μL, 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]⁺.

METODOS COMPUTACIONALES DE ESTUDIOS DE DOCKING.-

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 1hov, modelo 1, *Biochim Biophys Acta*, **2002**, 1598, 10-23).

5 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
10 (www.gaussian.com) o Jaguar (www.schrodinger.com) usando para ello un nivel de cálculo B3LYP/3-21G*. Una vez que los compuestos estuvieron 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
15 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).
20

Los protocolos generales se describen a continuación:

Estudio de *docking* realizado con el programa AutoDock:

25 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 × 22.5 × 22.5 Å en los ejes x, y, y z, respectivamente. La caja fue
30 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 5 100 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 10 energía (considerando el de menor energía dentro de cada *cluster*).

Estudio de *docking* realizado con el programa Glide:

Los mapas de interacción del sitio de unión se generaron 15 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 20 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-precision) y un factor de escalado para el 25 radio de van der Waals de 1,0/0,8, para el receptor y el ligando, respectivamente.

PRUEBAS BIOLÓGICAS.-

30 **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 5 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 10 (Li-cor, 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).

15

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 tampon empleado contiene los siguientes componentes: 50mM HEPES, 10mM CaCl₂, 0.05% Brij-35 y 1mM DTNB a pH 7.5. La reacción 20 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 25 photometer Thermo Scientific Multiscan FC).

30

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).

5 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).

10

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

15

20 de las sales citadas.

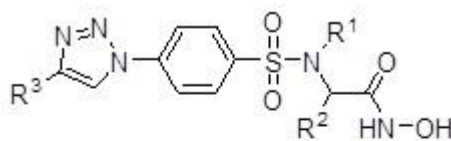
25

30

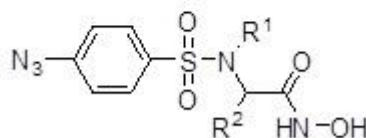
REIVINDICACIONES

5

1. Nuevos hidroxamatos de fórmulas generales II y IV,



II



IV

10

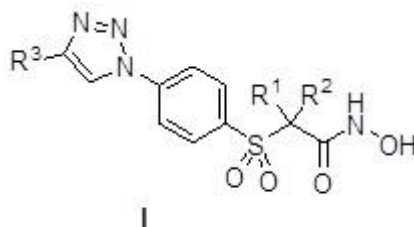
donde R^1 , R^2 , y R^3 pueden ser diferentes tipos de átomos, cadenas y grupos habitualmente utilizados en química orgánica, como alquilos, arilos, o grupos funcionales como halógenos, éteres, tioéteres y aminas con o sin sustituyentes, debiendo destacar que en el caso de que existan centros quirales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

20 **2.** Hidroxamatos de fórmula general **II**, según reivindicación 1, siendo $R^1 = H$ ó $CH_2CH_2N[(CH_2CH_2)_2O]$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ ó $(CH_3)_2CH$, y $R^3 = 4-(CH_3)_2NC_6H_4$ ó $4-C_6H_5-C_6H_4$ ó $3-FC_6H_4$ ó $4-C_6H_5OC_6H_4$ ó $4-CH_3O-C_6H_4$ ó $4-CH_3(CH_2)_4-C_6H_4$ ó $4-[6-(\text{piperid-1-il})-\text{pirid-3-il}]C_6H_4$ ó $4-(\text{pirid-4-il})-C_6H_4$ ó $C_6H_5SO_2NHCONHCH_2$

25

3. Hidroxamatos de fórmula general **IV**, según reivindicación 1, siendo $R^1 = H$ ó $CH_2CH_2N[(CH_2CH_2)_2O]$ y $R^2 = C_6H_5CH_2$ ó $(CH_3)_2CH$.

4. Nuevos hidroxamatos de fórmula general I

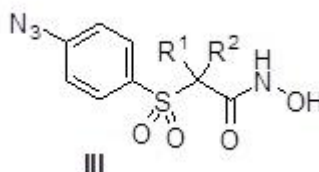


5

donde $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, 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 $4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ ó $4-\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_4$ ó $4-[6-(\text{piperid-1-il})-\text{pirid-3-il}]\text{C}_6\text{H}_4$ ó $4-(\text{pirid-4-il})-\text{C}_6\text{H}_4$ ó $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHCONHCH}_2$

10

5. Nuevos hidroxamatos de fórmula general III



15

siendo $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$.

20 **6.** Hidroxamatos, según reivindicaciones 1 a 5, **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 1hov, estructura tridimensional de la MMP2 en complejo con hidroxamato

25 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'.

7. Hidroxamato **AP206** (formula **II** con $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ y $R^3 = 4-C_6H_5C_6H_4$), según reivindicaciones 1, 2 y 6, 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.
8. Hidroxamato AP210 (formula **II** con $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5CH_2$ y $R^3 = 4-C_6H_5OC_6H_4$), según reivindicaciones 1, 2 y 6, 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.
9. Sales farmacológicamente aceptables, o profármacos de sales, de hidroxamatos de formulas generales **I** y **II**, según reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7 y 8, tales como sulfato, metanosulfonato, clorhidrato, fosfato, nitrato, acetato, propionato, butirato, palmitato, oxalato, malonato, maleato, malato, fumarato, citrato o benzoato.
10. Uso de los hidroxamatos de formulas generales **I** y **II**, en particular AP206 y AP210, según reivindicación 9, 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.
11. Medicamentos, alguno de cuyos principios activos sean los hidroxamatos de formulas generales **I** y **II**, en particular AP206 y/o AP210, según reivindicación 10, 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.

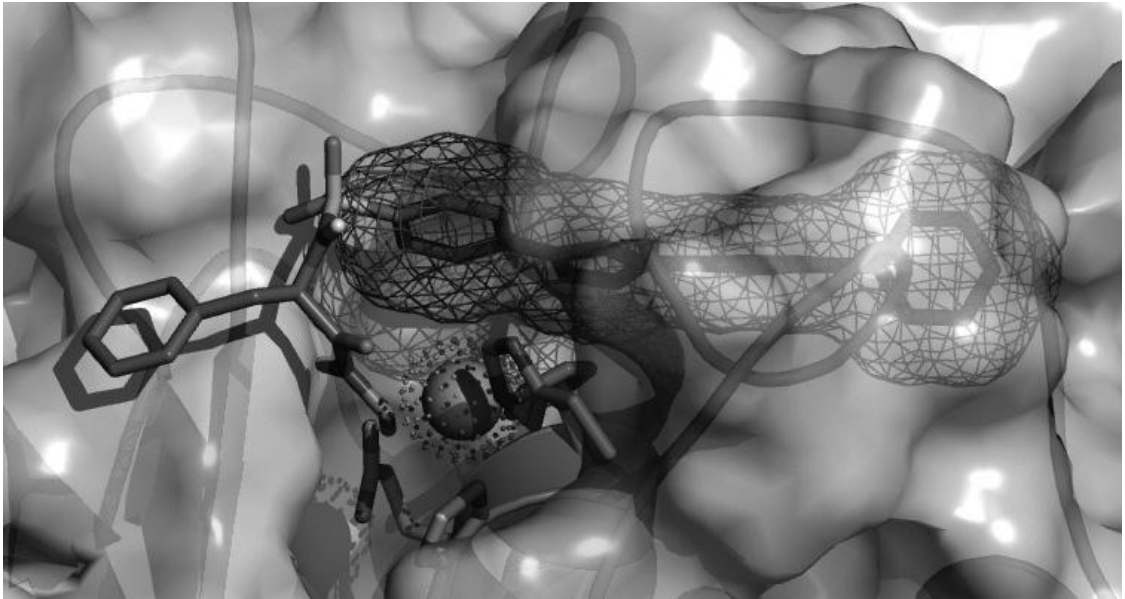


Fig. 1

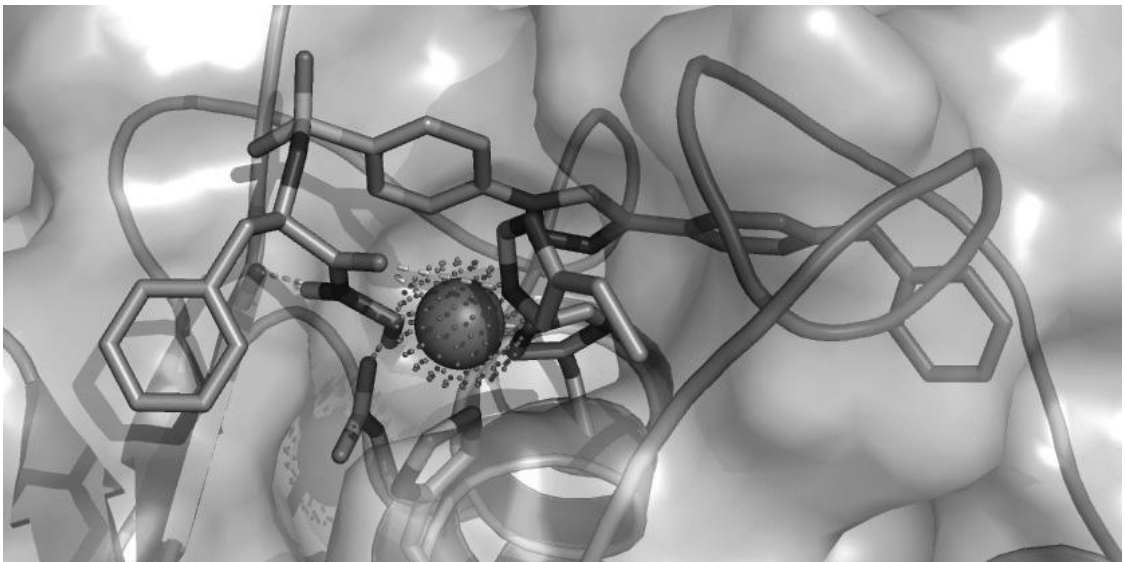


Fig. 2



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 TECNICA

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.