

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 425 013**

(51) Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2003 E 03736979 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1511488**

(54) Título: **Inhibidores de ADAM-10 humana**

(30) Prioridad:

12.06.2002 US 388326 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2013

(73) Titular/es:

SYMPHONY EVOLUTION, INC. (100.0%)
7361 CALHOUN PLACE, SUITE 325
ROCKVILLE, MD 20850, US

(72) Inventor/es:

BANNEN, LYNNE CANNE;
CO, ERICK W.;
JAMMALAMADAKA, VASU;
NUSS, JOHN M.;
KIM, MOON HWAN;
LE, DONNA TRA;
LEW, AMY;
MAC, MORRISON B.;
MAMO, SHUMEYE;
WEN, ZHAOYANG;
XU, WEI y
KHOURY, RICHARD GEORGE

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 013 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de ADAM-10 humana.

5 **Antecedentes de la invención**

Campo de la invención

10 [0001] La presente invención está en el campo de agentes que inhiben ADAM-10 humana (también conocida como Kuzbanian humana) y su uso en el tratamiento del cáncer, artritis y enfermedades relacionadas con la angiogenia, tales como las enfermedades renales, enfermedades cardíacas tales como la insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, y embolia cerebral, inflamación, úlcera, infecundidad, esclerodermia, endometriosis, mesotelioma y diabetes.

15 **Compendio de la técnica relacionada**

20 [0002] Las interacciones célula-célula desempeñan una función importante en la regulación de decisiones de destino celular y la formación de patrón durante el desarrollo de los organismos pluricelulares. Una de las vías evolutivamente conservadas que desempeña una función principal en interacciones celulares locales está mediada por los receptores de transmembrana codificados por el gen Notch (N) de *Drosophila*, los genes lin-12 y glp-1 de *C. elegans*, y sus homólogos de vertebrados (estudiado en Artavanis-Tsakonas, S., et al. (1995) *Notch Signaling*. *Science* 268, 225-232), en lo sucesivo denominado en conjunto receptores NOTCH. Varias líneas de pruebas sugieren que el tratamiento proteolítico de receptores NOTCH es importante para su función. Por ejemplo, además de las proteínas de longitud completa, anticuerpos frente a los dominios intracelulares de receptores NOTCH han detectado fragmentos C-terminales de 100-120 kd; véase, p. g. , Fehon, RG, et al. (1990). La célula 61, 523-534; Crittenden, S., et al.. (1994). Desarrollo 120, 2901-2911; Aster, J., et al. (1994) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*.. 59, 125-136; Zagouras, P., et al. (1995). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 6414-6418, y Kopan, R., et al. (1996). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 1683-1688. Sin embargo, el mecanismo (s) de activación de Notch ha sido hasta ahora en gran parte desconocido.

30 [0003] Durante la neurogenia, un precursor neural único se destaca de un grupo de células equivalentes a través de un proceso de inhibición lateral en el que las células precursoras neurales emergentes impiden que sus vecinas emprendan el mismo destino (estudiado en Simpson, P. (1990). *Development* 109, 509-519). Los estudios genéticos en *Drosophila* han implicado a un grupo de "genes neurógenos", incluyendo N en la inhibición lateral. Las mutaciones con pérdida de función en cualquiera de los genes neurógenos producen hipertrofia de células neurales a expensas de la epidermis (estudiado en Campos-Ortega, J. A. (1993) en: *The Development of Drosophila melanogaster* M. Bate y A. Martínez-Arias, eds. págs. 1091-1129. Cold Spring Harbor Press.).

35 [0004] Rooke, J., Pan, D. J., Xu, T. y Rubin, G. M. (1996). *Science* 273, 1227-1231, describe la familia de genes neurógenos, kuzbanian (kuz). Los miembros de la familia KUZ de proteínas se demuestra que pertenecen a la familia ADAM recientemente definida de proteínas transmembranarias, cuyos miembros contienen tanto un dominio de desintegrina como de metaloproteasa (estudiado en Wolfsberg, T. G., et al. (1995). *J. Cell. Biol.* 131, 275-278, véase también Blobel, C. P., et al. (1992) *Nature* 356, 248-252, 1992; Yagami-Hiromasa, T., et al. (1995) *Nature* 377, 652-656 ; Black, R. A., et al. (1997) *Nature* 385, 729-733, 1997, y Moss, M. L., et al. (1997) *Nature* 385, 733-736; véase también los documentos U.S. nº 5.922.546 y U.S. nº 5.935.792).

40 [0005] Los genes de la familia ADAM codifican proteínas transmembranarias que contienen dominios tanto de metaloproteasa como de desintegrina (estudiado en Black and White, 1998 *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 654-659; Wolfsberg y White, 1996 *Dev. Biol.* 180, 389 -401), y están implicados en diversos procesos biológicos en mamíferos tales como fertilización (Cho et al., 1998 *Science* 281, 1857-1859), fusión de mioblastos (Yagami-Hiromasa et al., 1995 *Nature* 377, 652-656) y desprendimiento de ectodominios (Moss et al., 1997 *Nature* 385, 733-736; Black et al., 1997 *Nature* 385, 729-733; Peschon et al., 1998 *Science* 282, 1281-1284.). El gen kuzbanian (kuz) de *Drosophila* representa el primer miembro de la familia ADAM identificados en invertebrados (Rooke et al., 1996 *Science* 273, 1227-1231). Estudios genéticos anteriores demostraron que se requiere kuz para la inhibición lateral y excrecencia axonal durante el desarrollo neural de *Drosophila* (Rooke et al., 1996; Fambrough et al., 1996 *PNAS.USA* 93, 13233-13238; Pan y Rubin, 1997 *Cell* 90, 271-280; Sotillos et al., 1997 *Development* 124, 4769-4779). Específicamente, durante el proceso de inhibición lateral, kuz actúa aguas arriba de Notch (Pan y Rubin, 1997; Sotillos et al., 1997), que codifica el receptor transmembranario para la señal de inhibición lateral codificada por el gen *Delta*. Más recientemente, se identificó un homólogo de kuz en *C. elegans* (SUP-17) que modula la actividad de un homólogo de *C. elegans* de Notch de manera similar (Wen et al., 1997 *Development* 124, 4759-4767).

45 [0006] Se han aislado homólogos vertebrados de kuz en *Xenopus*, ganado bovino, ratón, rata y seres humanos. El homólogo bovino de KUZ (denominado también MADM o ADAM 10) se aisló inicialmente por casualidad basándose en su actividad proteolítica *in vitro* en la proteína básica de mielina, proteína citoplásmica que es poco probable que sea el sustrato fisiológico para la proteasa bovina KUZ (Howard et al., 1996 *Biochem. J.* 317, 45-50). La expresión de una forma negativa dominante del homólogo murino kuz (mkuz) en *Xenopus* conduce a la

generación de más neuronas, lo que sugiere una función evolutivamente conservada para *mkuz* en la regulación de señalización Notch en neurogenia de vertebrados (Pan y Rubin, 1997). La solicitud de patente de EE.UU. nº 09/697.854, de Pan *et al.*, presentada el 27 de octubre de 2000, describe que ratones mutantes *mkuz* mueren alrededor del día embrionario (E) 9,5, con defectos graves en el sistema nervioso, el mesodermo paraxial y los vasos sanguíneos del saco vitelino. En el sistema nervioso, los embriones mutantes de *mkuz* presentan diferenciación neuronal ectópica. En el mesodermo paraxial, los embriones mutantes *mkuz* presentan segmentación retardada y descoordinada de los somitas. Estos fenotipos son similares a los de los ratones que carecen de *Notch-1* o componentes de la vía Notch tales como *RBP-Jk* (Conlon *et al.*, 1995, *Development* 121, 1533-1545; Oka *et al.*, 1995), lo que indica una función conservada para *mkuz* en la modulación de la señalización de Notch en el desarrollo del ratón. Por otra parte, no se detectaron defectos visibles en el tratamiento de Notch en los animales *kuz* modificados genéticamente. Además de los defectos de la neurogenia y somitogenia, los ratones mutantes *mkuz* también presentan defectos graves en los vasos sanguíneos del saco vitelino, con un plexo capilar dilatado y desordenado y la ausencia de vasos vitelinos grandes. Puesto que dicho fenotipo no se ha observado en ratones que carecen de *Notch-1* o *RBP-Jk* (Swiatek *et al.*, 1994 *Genes Dev.* 15, 707-719; Conlon *et al.*, 1995; Oka *et al.*, 1995 *Development* 121, 3291-3301), Pan *et al.* determinaron que este fenotipo da a conocer una nueva función de *mkuz* desempeña una función esencial en la modulación de la señalización de Notch, específicamente, que *kuz* desempeña una función esencial para una desintegrina metaloproteasa de la familia ADAM en angiogenia de mamíferos.

5 [0007] En vista de la importante función de KUZ (ADAM-10) en procesos biológicos y enfermedades, los inhibidores de esta proteína son inhibidores deseables, en particular de moléculas pequeñas.

10 [0008] Los estudios han sugerido que la inhibición selectiva de metaloproteasas de la matriz es importante. Numerosas moléculas pequeñas MMPI han progresado en el consultorio para el cáncer y la artritis reumatoide, por ejemplo. Se ha relacionado a la inhibición de MMP-1 como la causa de efectos secundarios tales como el dolor en las articulaciones y tendinitis cuando se emplean inhibidores de la TACE no selectivos (véase Barlaam, B. *et al.* *J. Med. Chem.* 1999, 42, 4890). Además, los ensayos clínicos de los inhibidores de amplio espectro, tales como "Marimastat," se han visto obstaculizados debido al síndrome musculoesquelético (MSS) que se manifiesta como dolor musculoesquelético después de unas pocas semanas de tratamiento. La inhibición de MMP-1 se ha sugerido que desempeña una función en la aparición de MSS. Los esfuerzos recientes en el campo se han dirigido hacia el diseño de inhibidores "economizadores de MMP-1"; por ejemplo BA-129566 apareció como un inhibidor selectivo que al parecer no mostró signos de SMS en las pruebas clínicas en fase 2 (véase Natchus, MG *et al.* *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4948).

15 [0009] Por lo tanto, lo que se necesita son inhibidores selectivos de metaloproteasas de la matriz. De particular interés son los inhibidores selectivos de ADAM-10, los que son "economizadores de MMP-1"

20 [0010]

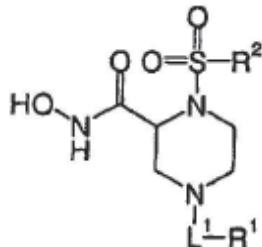
25 40 **Compendio de la invención**

30 [0011] La presente invención proporciona compuestos útiles para la inhibición de la proteína ADAM-10. Dichos compuestos son útiles en el estudio *in vitro* de la función de ADAM-10 (y su inhibición) en procesos biológicos. La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más inhibidores de ADAM-10 según la invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son útiles para el tratamiento del cáncer, la artritis y las enfermedades relacionadas con la angiogenia, tales como las enfermedades renales, las enfermedades cardíacas tales como insuficiencia cardíaca, aterosclerosis y apoplejía, inflamación, úlcera, infecundidad, esclerodermia, endometriosis, mesotelioma y diabetes. Consecuentemente, la invención también comprende métodos de formas de tratamiento de cáncer, artritis y enfermedades relacionadas con la angiogenia en las que ADAM-10 desempeña una función crítica. En particular, la invención comprende inhibidores selectivos para ADAM-10, con respecto a la MMP-1.

35 [0012] Lo anterior resume simplemente ciertos aspectos de la invención y no se pretende que sean restrictivos.

Descripción detallada de la invención

[0013] La presente invención comprende inhibidores de ADAM-10. En la presente memoria se describe un compuesto de fórmula estructural I:



三

5

y una de sus sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables, en los que

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_{2-}$ o $-(CH_2)_n-$;

10 R^1 es $-H$, $-OR^{11}$, $-(CH_2)_n R^{11}$, $-C(O)R^{11}$ o $-NR^{12}R^{13}$;
 R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente

a) R^{50} ;

b) hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R⁵⁰.

o R^{12} y R^{13} junto con el N al que están unidos por enlace covalente, un heterociclo C_5-C_6 que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{50} ;

R ²¹ es hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R⁵⁰;

25 L^2 es $-O-$, $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-S(O_2)-$ o un enlace directo;
 R^{22} es hidrocarbilo C_5-C_{14} -mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{50} ; y

3.9 R^{50} es $R^{51}-L^3-(CH_2)_n-$;

30 L^3 es -O-, -NH-, -S(O)₀₋₂₋, -C(O)-, -C(O)0-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -NHC(O)-, -C₆H₄- o un enlace directo;

R^{51} es -H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, mono-alquil C₁-C₆ amino, di-alquil C₁-C₆ amino, -SH, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SO₃H, o un hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

35 andares por arriba y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en el que n es 0, 1, 2 o 3; con tal que un O o S no está unido por separado a otro O o S en una cadena de átomos.

[0014] En un ejemplo, según el párrafo [0013] L^1 es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$.

40 [0015] En otro ejemplo, según el párrafo [0014], L^1 es $-C(O)-$ y R^1 es $-OR^{11}$ o $-(CH_2)_nR^{11}$, -O-alquil C₁-C₆-monoalquil C₁-C₆ amino, -O-alquil C₁-C₆-di-alquil C₁-C₆ amino, -O-alquil C₁-C₆-N-heterociclico, -alquil C₁-C₆-mono-alquil C₁-C₆ amino, alquil C₁-C₆-di-alquil C₁-C₆ amino o alquilo C₁-C₆-N-heterociclico. En un ejemplo más específico, R^1 es alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆; y en un ejemplo todavía más específico R^1 es metoxietoxi.

[0016] En otro ejemplo, según el párrafo [0015], L¹ es -S(O)₂-, y R¹ es -NR¹²R¹³, -(CH₂)_nR¹¹, -alquil C₁-C₆-mono-alquil C₁-C₆ amino, -alquil C₁-C₆ alquilo-di-alquil C₁-C₆ amino o -alquilC₁-C₆-N-heterociclico.

[0017] En otro ejemplo, según el párrafo [0015] o [0016], L^2 es $-O-$.

[0018] En otro ejemplo, según el párrafo [0017], R^2 es fenoxifenilo en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{50} . En un ejemplo más específico, los sustituyentes R^{50} son halo.

[0019] En otro ejemplo, según el párrafo [0018], el hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo se selecciona del

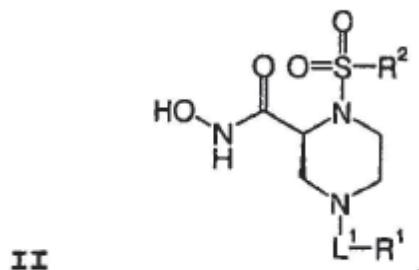
grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, furilo, tienilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, acridinilo, y furazanilo, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{50} .

5

[0020] En otro ejemplo, según el párrafo [0018], R^{12} y R^{13} , junto con el N al que están unidos con enlace covalente, forman un heterociclo seleccionado de entre el grupo formado por morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, acridinilo y furazanilo, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{50} .

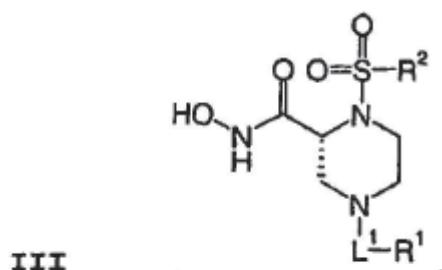
10

[0021] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0013], que tiene la estereoquímica absoluta de fórmula estructural II:



15

[0022] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0013], que tiene la estereoquímica absoluta de la fórmula estructural III:



20

[0023] En otro ejemplo, el compuesto descrito es según el párrafo [0013], en el que $-L^1-R^1$ se selecciona de la Tabla 1;

Tabla 1

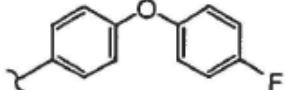
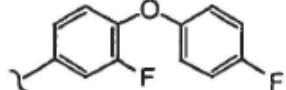
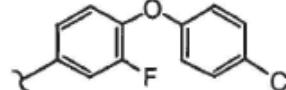
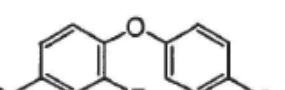
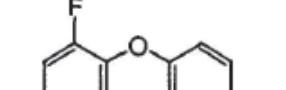
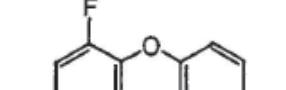
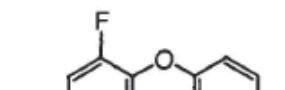
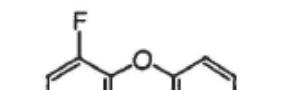
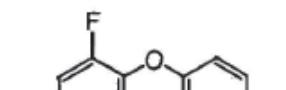
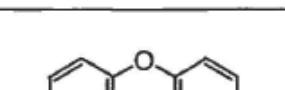
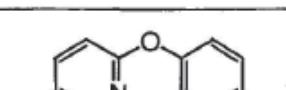
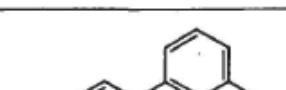
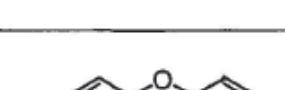
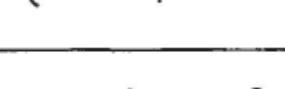
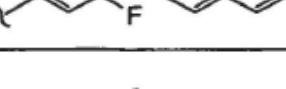
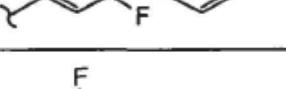
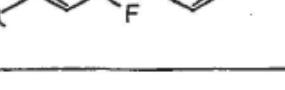
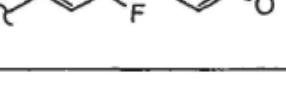
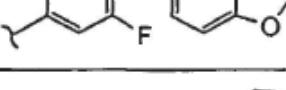
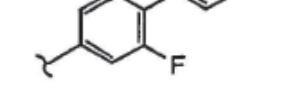
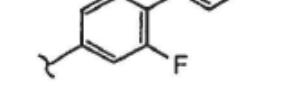
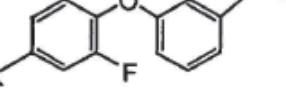
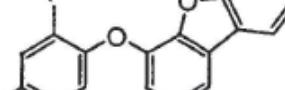
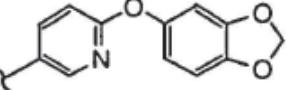
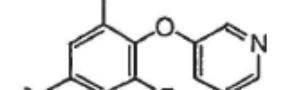
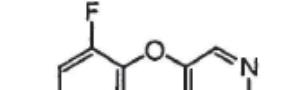
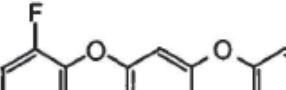
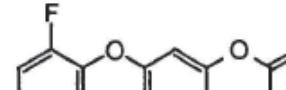
$-R^{14}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}^{14} \end{array}$

en el que cada R^{14} se selecciona independientemente de -H, $-(CH_2)_{1-3}CO_2H$, alquilo, alcoxi, alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo;

y R^2 se selecciona de la Tabla 2;

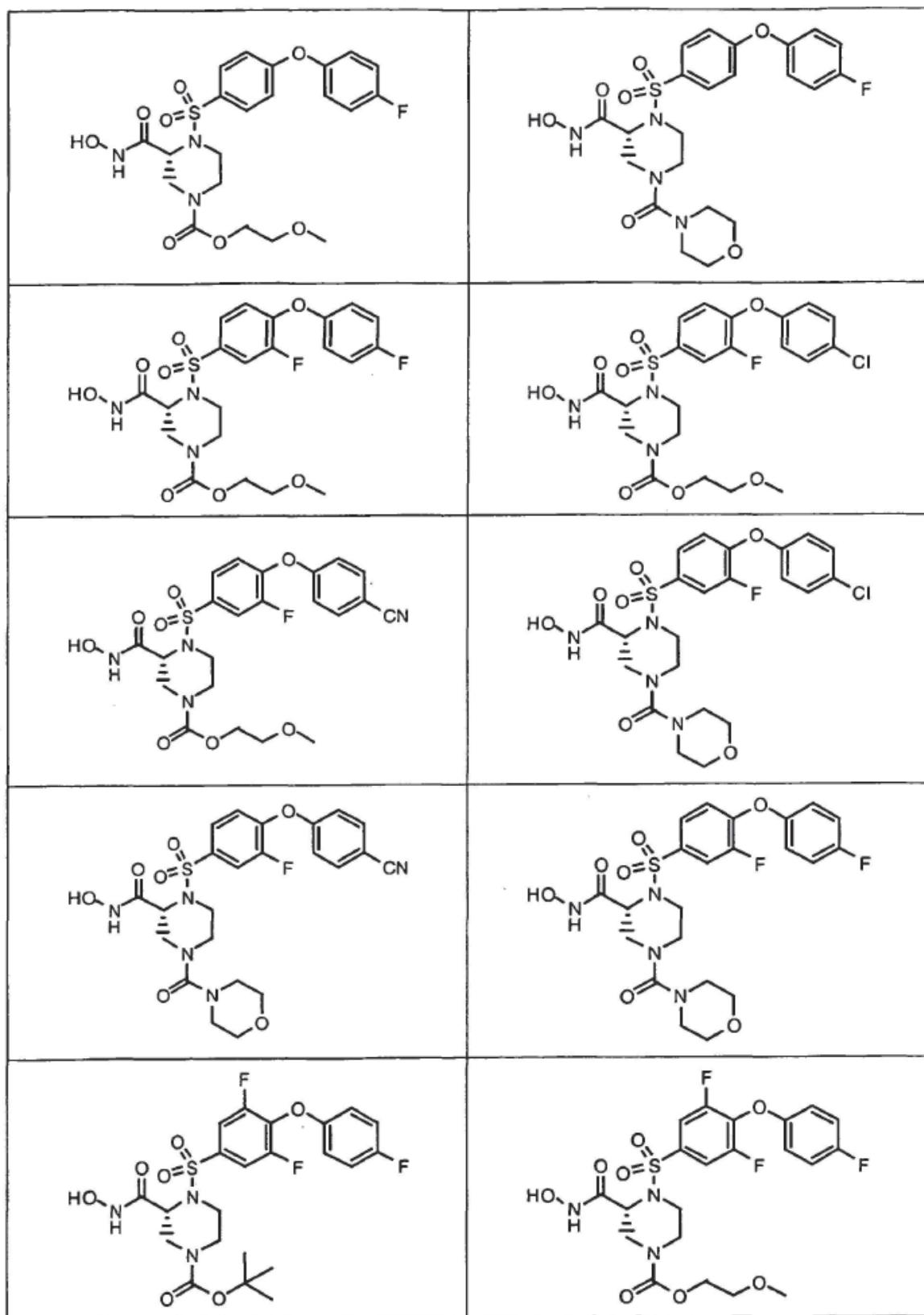
5

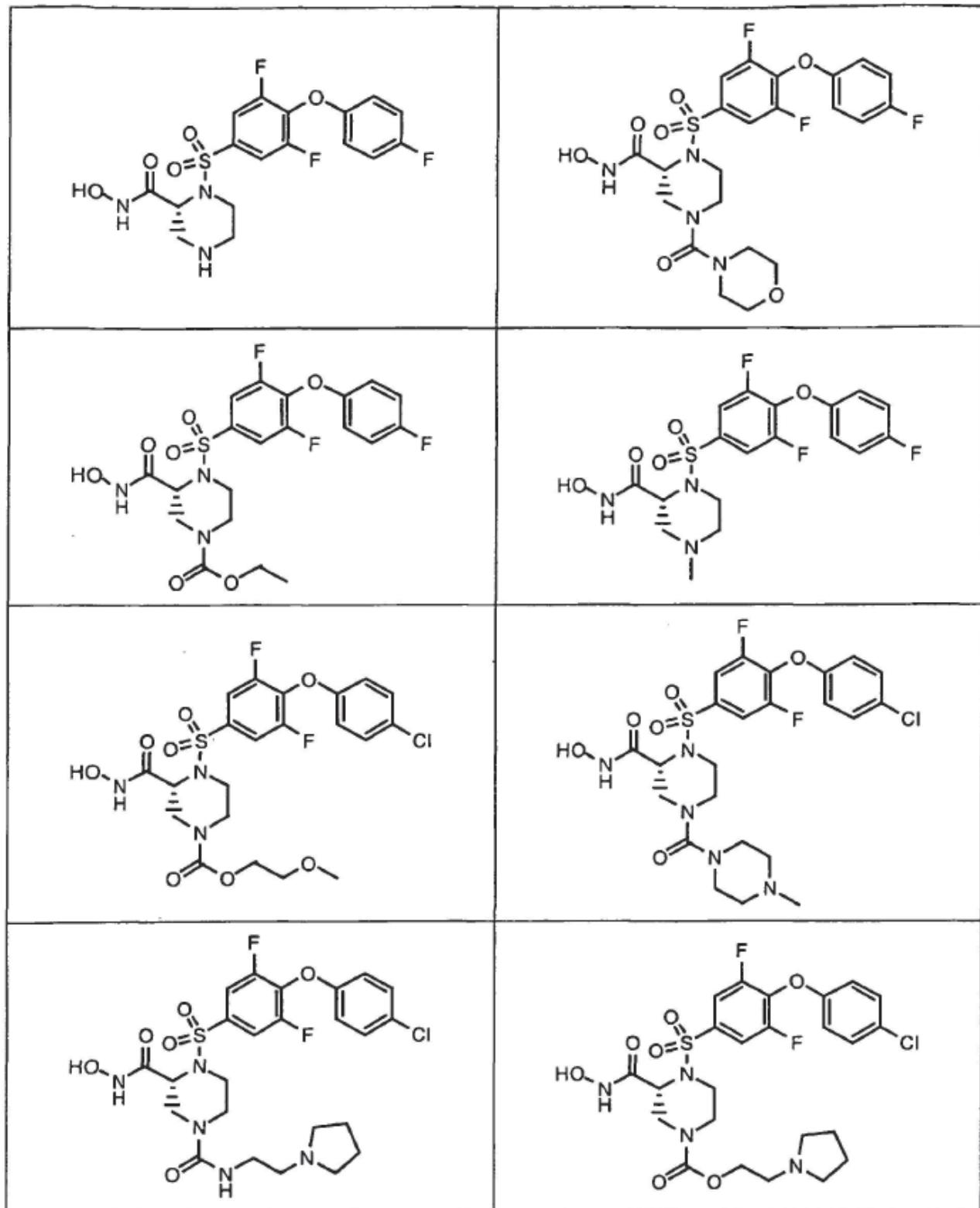
Tabla 2

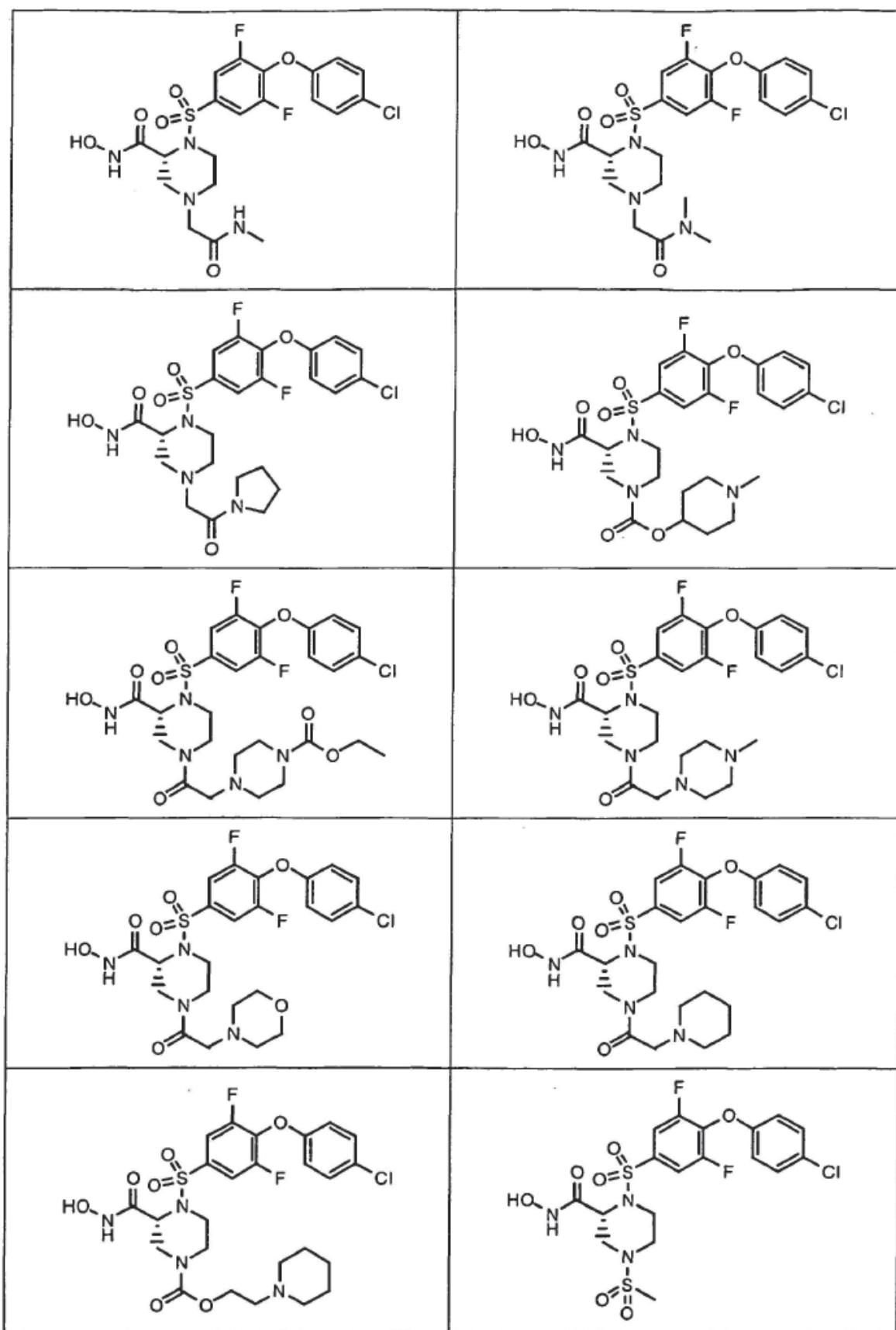
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

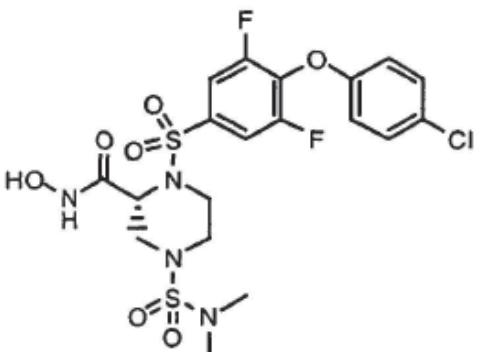
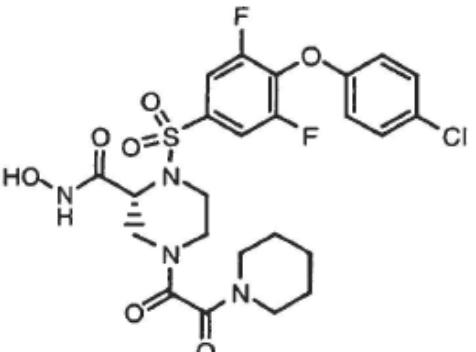
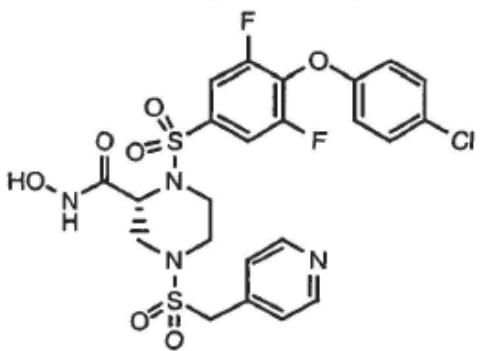
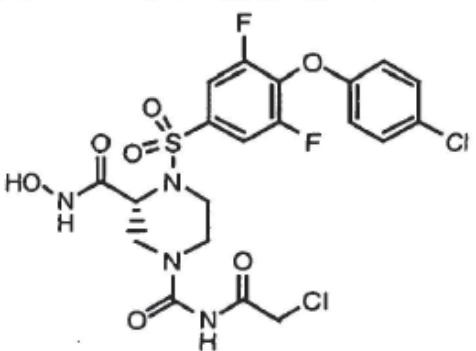
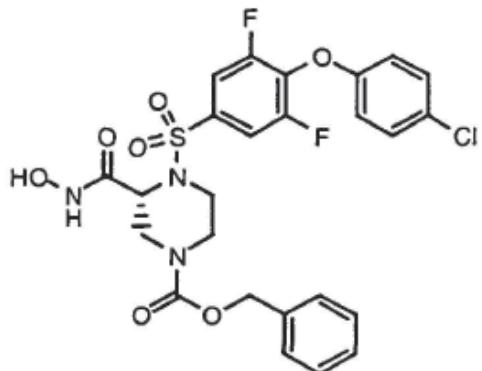
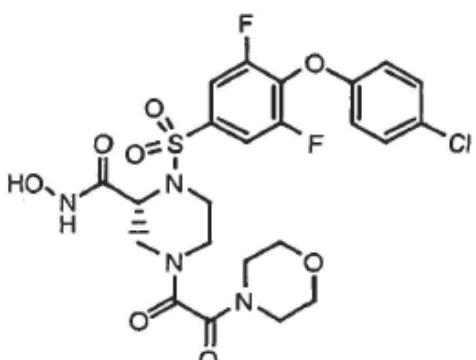
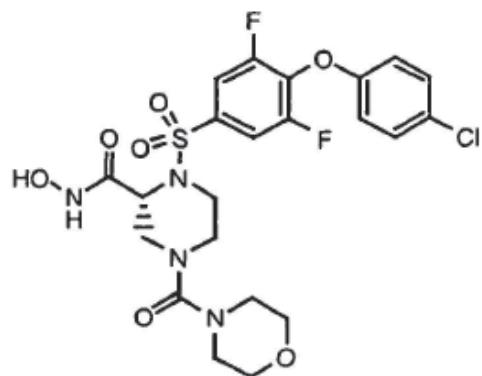
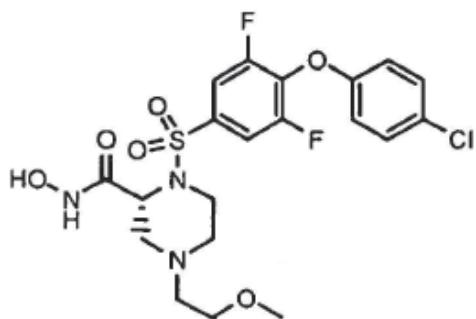
[0024] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0013], se selecciona de la Tabla 3

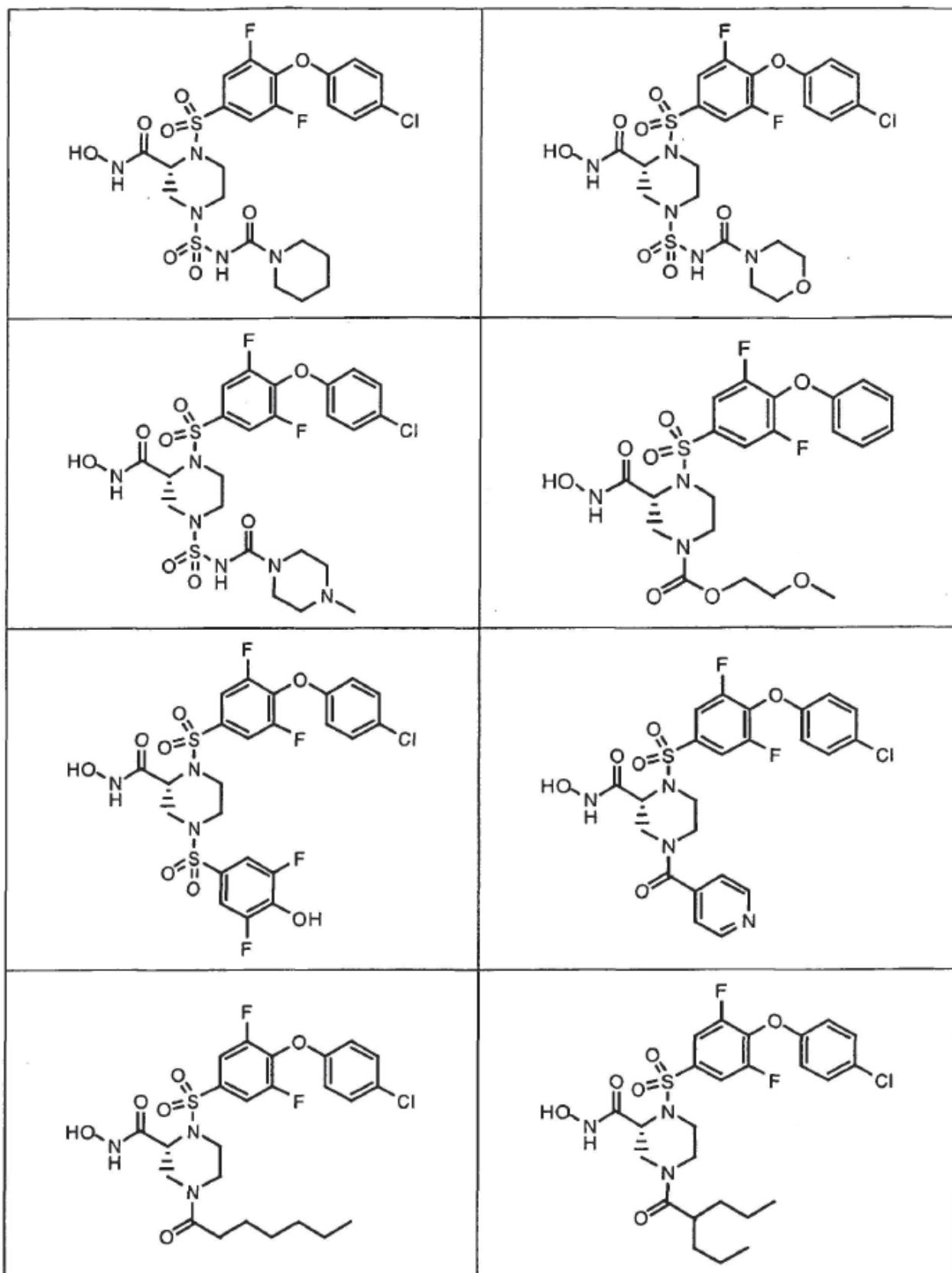
Tabla 3

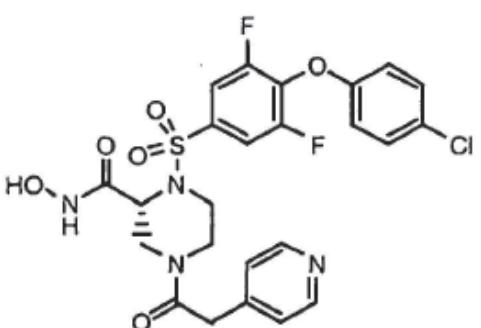
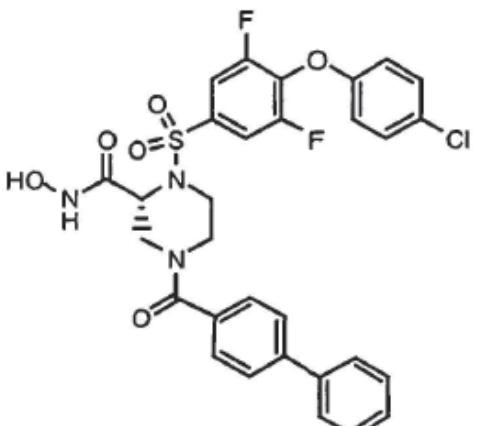
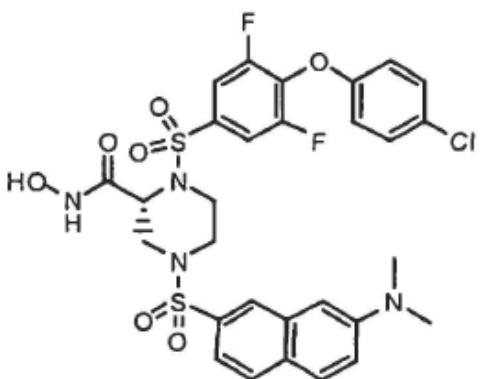
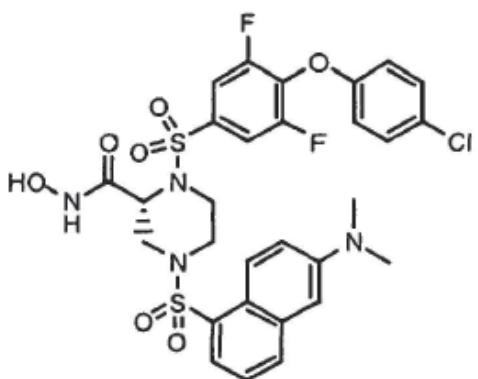
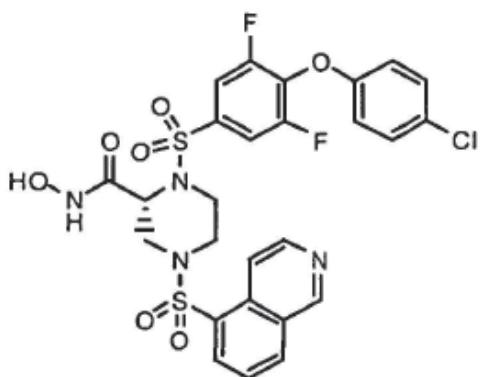
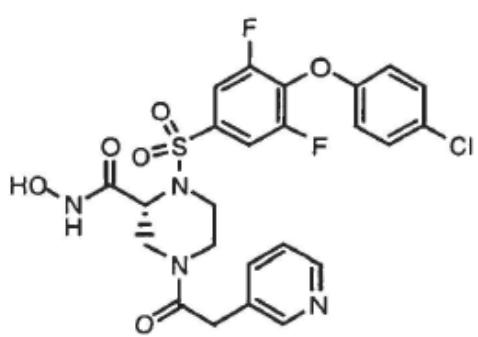
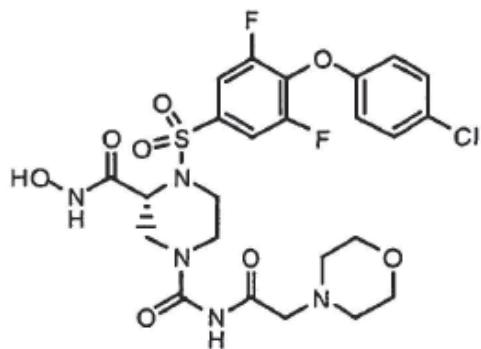
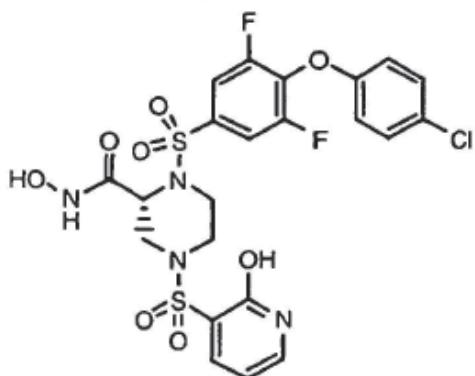


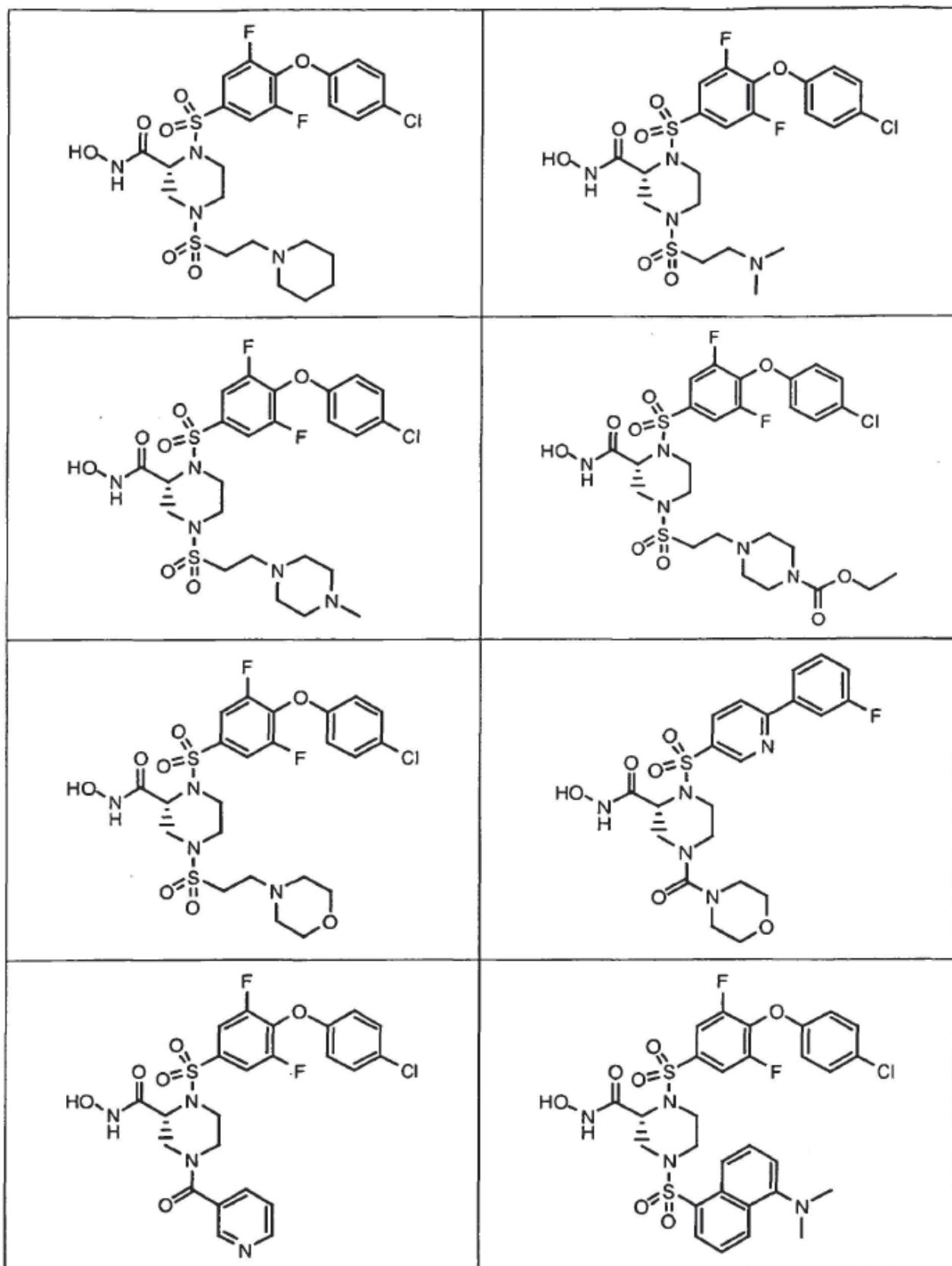


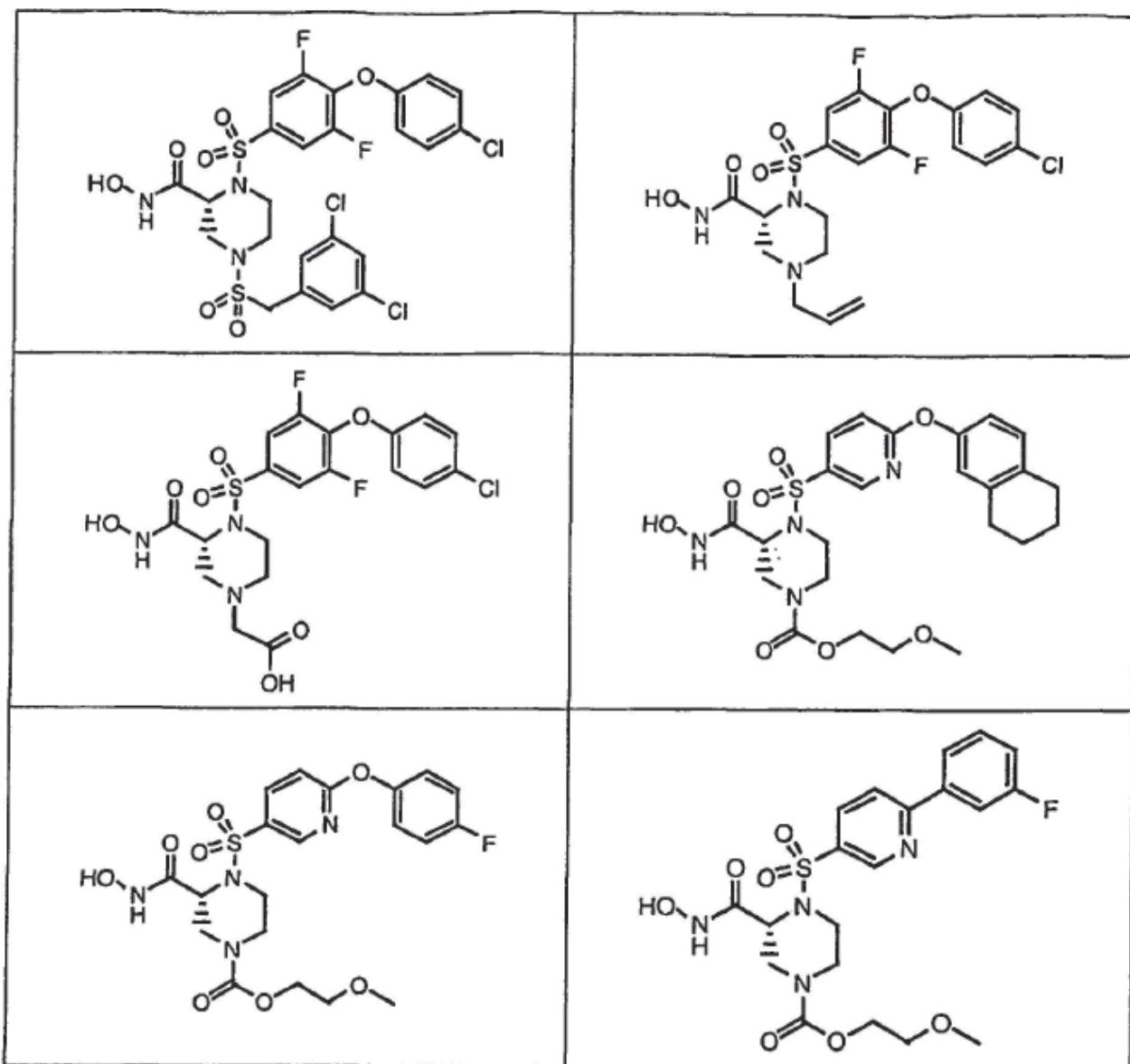




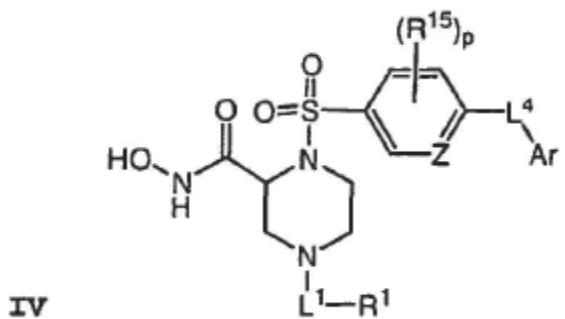








[0025] En un primer aspecto, la invención comprende compuestos según la fórmula IV,



5 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que,

Z es $-C(R^{15})_p$, $-C(H)_p$ o $-N(H)_p$;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi;

R^{15} es fluoro;

p es 0, 1, 2, o 3;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_{2-}$, o $-(CH_2)_n-$;

L⁴ es -O-;

R¹ es -H, -OR¹¹, -(CH₂)_nR¹¹, -C(O)R¹¹ o -NR¹²R¹³;

5 R¹¹, R¹² y R¹³ son independientemente

a) $R^{50.}$

b) hidrocarbilo C₅-C₁₄ -mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R⁵⁰.

10 c) alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, o -C(O)H, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁵⁰ e hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R⁵⁰;

15 *W* es un anillo anular de cuatro miembros sustituido con uno, dos o tres sustituyentes *R*¹², o *R*¹² y *R*¹³ junto con el N al que están unidos por enlace covalente, un heterociclo C₅-C₆ que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes *R*⁵⁰; y *R*⁵⁰ es *R*⁵¹-L³-(CH₂)_n;

L^3 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C_6H_4-$, o un enlace directo;

R^{51} es -H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, halo, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, mono-alo-

20 R = Cs-4-i, alquilo C₁-C₆, alquiloxy C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halos, -C₁C₃, -C₁H, -N₁H₂, trieno-alquilo C₁-C₆ amino, di-alquil C₁C₆ amino, -SH, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SO₃H, o un hidrocarbilo C₅-C₁₄-mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi; en el que n es 0, 1, 2, o 3:

en el que l es 0, 1, 2, 3, 5, siempre que un Q o S no es

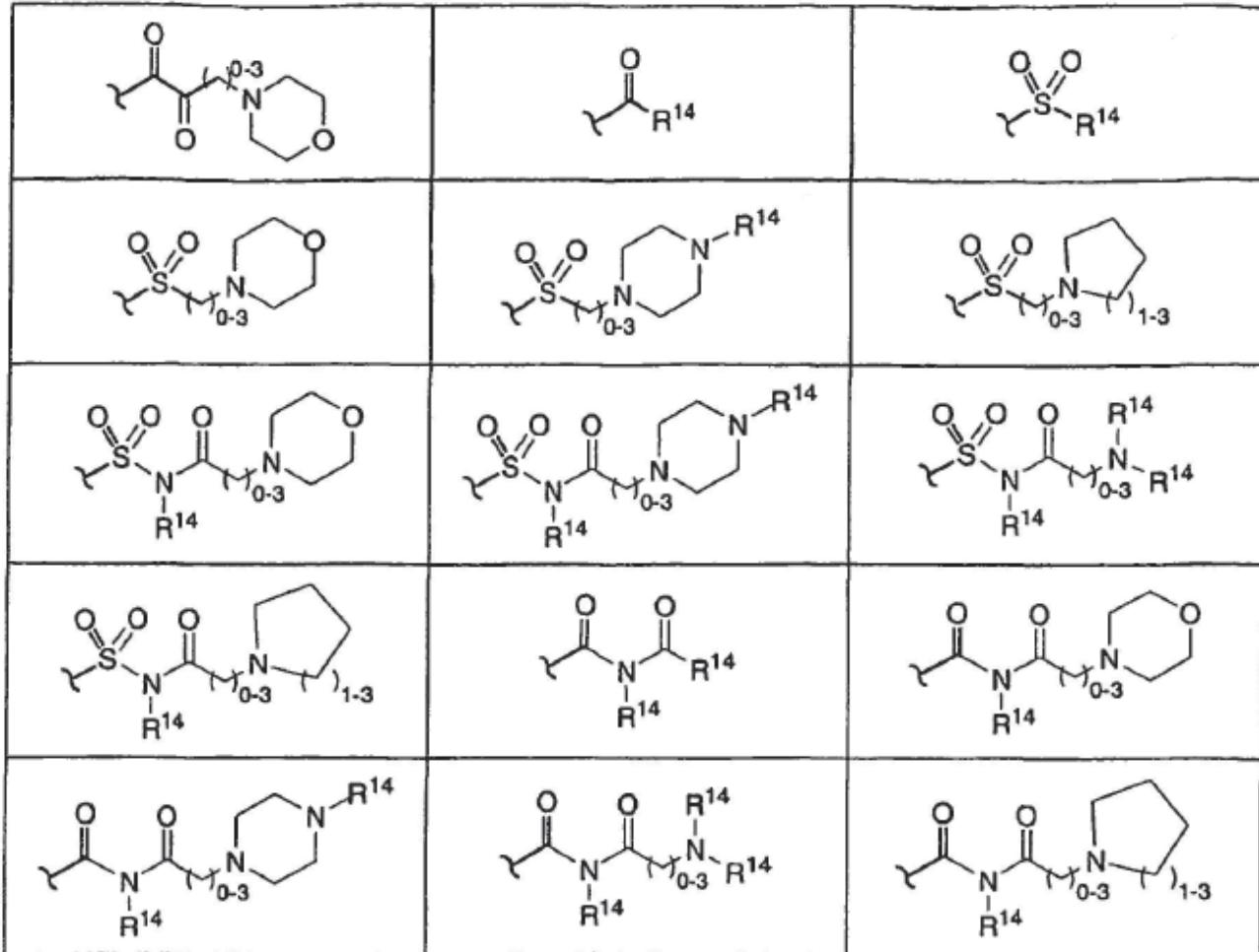
siempre que un O o S no estén individualmente unidos a otro O o S.

23

[0026] En un ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0025], en el que -L'-R' se selecciona de la tabla 4,

Tabla 4

30



en el que cada R^{14} se selecciona independientemente de -H, $-(CH_2)_{1-3}CO_2H$, alquilo, alcoxi, alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

5 [0027] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0026], en el que Z es $-C(R^{15})=$ o $-C(H)=$; y p es al menos uno.

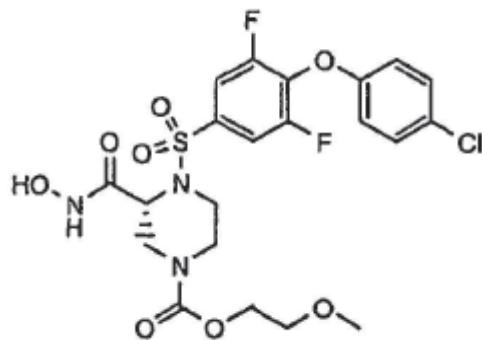
10 [0028] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0027], en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzo-furilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

15 [0029] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0028], en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido, con al menos un halógeno.

[0030] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0029], en la que p es al menos dos.

20 [0031] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0030], en el que $-L^1R^1$ es $s-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_2O^{14}$.

[0032] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0031], que tiene la estructura:



25 [0033] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0026] en el que Z es $-N=$.

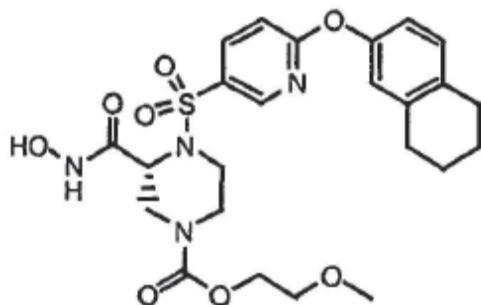
30 [0034] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0033] en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

35 [0035] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0034], en el que Ar es tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido.

[0036] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0035] en el que L^1-R^1 es $-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_{2-3}O^{14}$.

40 [0037] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0036], en el que p es cero.

[0038] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0037], que tiene la estructura:



[0039] Se describe también un compuesto según el párrafo [0026], en el que Z es $-N=$ y L^4 no es nada.

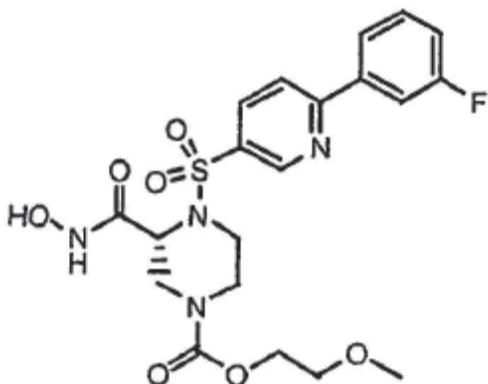
5 [0040] Se describe también un compuesto según el párrafo [0039] en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido.

10 [0041] Se describe también un compuesto según el párrafo [0040], en el que p es cero.

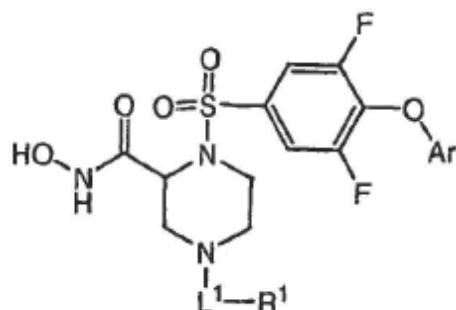
[0042] Se describe también un compuesto según el párrafo [0041], en el que Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

15 [0043] Se describe también un compuesto según el párrafo [0042], en la que $-L^1-R^1$ es $-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_2-$
 $_3OR^{14}$.

[0044] Se describe también un compuesto según el párrafo [0043], que presenta la estructura:



20 [0045] En otro ejemplo de la invención, el compuesto es según el párrafo [0026], de fórmula V,



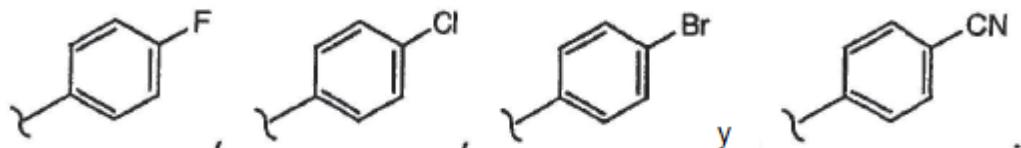
[0046] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0045], en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-triazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzo-furilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoxazolilo, cada uno

25

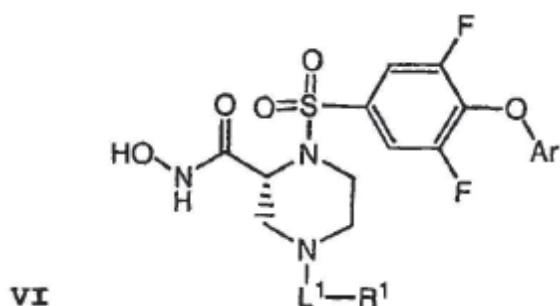
opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

5 [0047] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0046], en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido, con al menos un halógeno.

[0048] En otro ejemplo el compuesto es según el párrafo [0046], en el que Ar se selecciona entre,

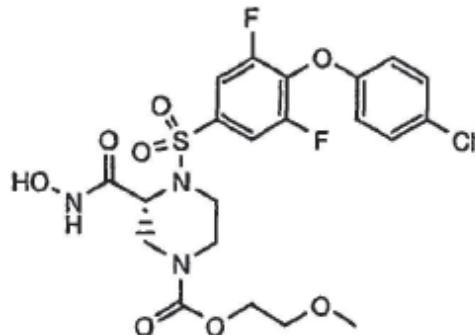


10 [0049] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0047], en el que la estereoquímica absoluta es según la fórmula VI,



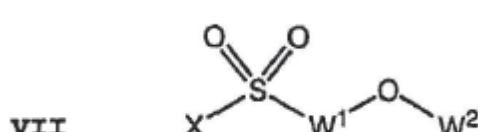
15 [0050] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0049], en el que $-L^1-R^1$ es $-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_{2-3}OR^{14}$.

[0051] En otro ejemplo, el compuesto es según el párrafo [0050], que tiene la estructura:



20 [0052] En otro aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0053] Se describe también un procedimiento de preparación de un haluro del éter bis- aril sulfonilo según la fórmula VII:



en la que X es un haluro, y W1 y W2 son cada uno independientemente un arilo opcionalmente sustituido, comprendiendo el procedimiento: (a) combinar una sal de arilóxido metálico de un compuesto de arilo sustituido con hidróxido correspondiente con un compuesto de nitroarilo sustituido con flúor para preparar un compuesto nitro-aromático de éter bis-arílico; (b) reducir un grupo nitro del compuesto nitro-aromático de éter bis-arílico para producir un derivado de anilina correspondiente; y (c) convertir el correspondiente derivado de anilina en el haluro del éter bis- aril sulfonilo.

5 [0054] En un ejemplo, el método es según el párrafo [0053], en el que la sal de arilóxido metálico se combina con el nitro arilo sustituido con flúor en un disolvente orgánico.

10 [0055] En otro ejemplo, el método es según el párrafo [0054], en el que el disolvente orgánico comprende al menos uno de DMF y acetonitrilo.

15 [0056] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0055], en el que la sal de arilóxido metálico comprende al menos uno de una sal de cesio y una sal de potasio.

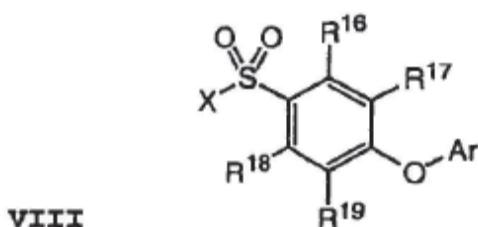
20 [0057] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0056], en el que el derivado de anilina correspondiente se convierte en el haluro del éter bis-aryl sulfonilo mediante un compuesto intermedio de diazonio de dicho derivado de anilina correspondiente.

25 [0058] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0057], en el que el compuesto nitro arilo sustituido con flúor es 3,4,5-trifluorotribenceno.

[0059] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0058], en el que la sal de arilóxido metálico es una sal de cesio.

[0060] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0059], en el que el compuesto de arilo sustituido con hidróxido correspondiente es 4-clorofenol.

30 [0061] En otro ejemplo, el procedimiento es según el párrafo [0060], en el que el haluro del éter bis-aryl sulfonilo es cloruro de 4-(4-clorofenoxy)-3,5-difluorofenilsulfonilo



[0062] Se describe también en la presente memoria un haluro de sulfonilo según la fórmula VIII:

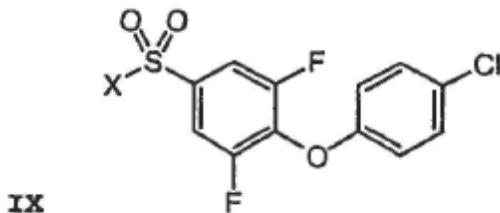
35 en la que X es halógeno; R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹, son cada uno independientemente -H o -F, y Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido.

[0063] En otro ejemplo, el haluro de sulfonilo es según el párrafo [0062], en el que R¹⁶ y R¹⁸ son cada uno -H; y R¹⁷ y R¹⁹ son cada uno -F.

40 [0064] En otro ejemplo, el haluro de sulfonilo es según el párrafo [0063], en el que Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido.

45 [0065] En otro ejemplo, el haluro de sulfonilo es según el párrafo [0064], en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido, con al menos un halógeno.

50 [0066] En otro ejemplo, el haluro de sulfonilo es según el párrafo [0065], de fórmula IX:



[0067] En otro ejemplo, el haluro de sulfonilo es según el párrafo [0066], en el que X es -Cl.

5 [0068] Otro ejemplo de la invención es una composición farmacéutica de la invención para la utilización en el tratamiento del cáncer, la artritis o una enfermedad relacionada con la angiogenia, en el que dicha enfermedad relacionada con la angiogenia es la nefropatía, la insuficiencia cardíaca, la aterosclerosis, la embolia cerebral, inflamaciones, úlceras, infecundidad, esclerodermia, endometriosis, mesotelioma o diabetes.

10 [0069] Otro aspecto más de la invención es un procedimiento *in vitro* de modulación de la actividad de Adam-10 que comprende administrar un compuesto de la invención.

Definiciones

15 [0070] Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que componen los compuestos de la invención y están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que se indique expresamente lo contrario.

20 [0071] El término alquilo se refiere a un resto monovalente alcano C₁ a C₂₀ ambos inclusive (menos que se indique explícitamente otra cosa) saturado lineal, ramificado, cíclico y a una de sus combinaciones e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetil-butilo, y 2,3-dimetilbutilo. En ciertos casos, los cicloalquilos específicos están definidos (p. ej., cicloalquilo C₃-C₈) para diferenciarlos de los alquilos genéricamente descritos (que, de nuevo, tienen la finalidad de interpretar la inclusión de cicloalquilos). Así, "alquilo" incluye, p. ej., cicloalquilo C₃-C₈. El término "alquilo" incluye también, p. ej., cicloalquil C₃-C₈ alquil C₁-C₆, que es un alquilo C₁-C₆ que tiene un terminal cicloalquilo C₃-C₈. Los alquilos puede estar opcionalmente sustituidos con cualquier grupo apropiado, incluyendo, pero sin limitarse a uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitró, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya estén desprotegidos, o protegidos según sea necesario, como es sabido por los expertos en la técnica o como se da a conocer, por ejemplo, en Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, segunda edición, 1991.

30 [0072] El término alcoxi se refiere al grupo-O- (alquilo sustituido), la sustitución en el grupo alquilo que contiene generalmente más de sólo carbono (tal como se define para alcoxi). Un grupo alcoxi sustituido a modo de ejemplo es "polialcoxi" u -O- (alquíleno opcionalmente sustituido) - (alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y éteres de glicol tales como polietilenglicol y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en el que x es un número entero de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, en otro ejemplo, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10, y en un ejemplo adicional entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5. Otro grupo alcoxi sustituido a modo de ejemplo es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, en el que y es por ejemplo un número entero de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10, en otro ejemplo y es un número entero de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4.

40 [0073] El término alquenilo se refiere a un hidrocarburo C₂-C₆ monovalente lineal, ramificado, o en el caso del hidrocarburo cíclico C₅₋₈, con al menos un doble enlace.

45 [0074] El término arilo se refiere a un fenilo monovalente, bifenilo, naftilo y similares. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo adecuado, incluyendo, pero sin limitarse a uno o más restos seleccionados entre halo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitró, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya estén desprotegidos o protegidos según sea necesario, como es sabido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se da a conocer en Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, segunda edición, 1991). Además, la sustitución en un arilo puede incluir anillos condensados tal como en tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano y similares. En tales casos, p. ej. tetrahidronaftaleno, la porción arilo del tetrahidronaftaleno se une a la porción de una molécula descrita que tiene un grupo arilo.

55 [0075] El término heteroátomo significa O, S, P o N.

[0076] El término heterociclo se refiere a un resto alquilo, alquenilo o arilo cíclicos como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de carbono del anillo se sustituye por un heteroátomo.

5 [0077] El término heteroarilo se refiere específicamente a un arilo que incluye al menos un átomo de azufre, oxígeno, y nitrógeno en el anillo aromático. Ejemplos no restrictivos son pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tdiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoxazolilo.

10 [0078] El término halógeno se refiere a cloro, flúor, yodo o bromo.

Tal como se usa en este documento, la expresión sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y presentan un mínimo o ningún efecto toxicológico no deseado. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también se pueden administrar en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula-NR + Z-, en la que R es hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benciloato y difenil-acetato).

25 [0080] La expresión derivado farmacéuticamente activo se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, los compuestos descritos en la presente memoria.

30 [0081] En algunos ejemplos, como aprecian los expertos en la técnica, dos grupos que contienen carbonos adyacentes en un sistema aromático pueden fusionarse para formar una estructura anular. La estructura anular condensada puede contener heteroátomos y puede estar sustituida con uno o más grupos de sustitución "R". Además, debe tenerse en cuenta que para el cicloalquilo (es decir, estructuras anular saturadas), cada carbono posicional puede contener dos grupos de sustitución, p. ej., R y R'.

35 [0082] Algunos de los compuestos de la invención pueden tener sustituyentes imino, amino, oxo o hidroxi sin sistemas anulares heterocíclicos aromáticos. Para los fines de esta descripción, se entiende que dichos sustituyentes imino, amino, oxo o hidroxi pueden existir en su forma tautómera correspondiente, es decir, amino, imino, hidroxi u oxo, respectivamente.

40 [0083] Los compuestos de la invención se nombran generalmente empleando la denominación ACD (disponible en Advanced Chemistry Development, Inc. de Toronto, Canadá). Este programa informático obtiene las denominaciones de las estructuras químicas según la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), la Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (por sus siglas en inglés, IUBMB) y el Chemical Abstracts Service (CAS).

45 [0084] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos, átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternarios en su estructura.

50 [0085] Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como estereoisómeros aislados, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, e isómeros geométricos se pretende que estén dentro del alcance de esta invención.

55 [0086] Los procedimientos para la preparación y/o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando se deseé, los isómeros R- y S- pueden ser resueltos por métodos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo por: formación de sales o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; por formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gas-líquido o líquida en un medio quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando un enantiómero deseado se convierte

60 en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede ser necesaria una etapa más para liberar la forma enantiomera deseada. Alternativamente, el enantiómero específico

se puede sintetizar por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo en enantiómero al otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero determinado, el enantiómero componente principal puede enriquecerse más (con la pérdida correspondiente de rendimiento) por recristalización.

5 [0087] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el episodio el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Un experto en la técnica entenderá con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes que dichos grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos y/o sintéticamente no factibles. "Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en una expresión, por ejemplo, en la expresión "alquilarilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido", la sustitución opcional se puede producir tanto en la porción "alquilo C₁₋₈" como en la porción "arilo" de la molécula; y, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se definen incluyendo grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente hasta el infinito.

10 [0088] Alquilo, arilo, y heterociclico "sustituidos", por ejemplo, se refieren respectivamente a alquilo, arilo, y heterociclico, en los que uno o más (por ejemplo hasta aproximadamente 5, en otro ejemplo, hasta aproximadamente 3) átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado de, pero no limitado a: alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., fluoroalquilo), alcoxi opcionalmente sustituido, alquilendoxi (p. ej. metilendoxi), amino opcionalmente sustituido (p. ej., alquilamino y dialquilamino), amidino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo), arilalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., bencílico), ariloxi opcionalmente sustituido (p. ej., fenoxi), arilalquiloxi opcionalmente sustituido (p. ej., benciloxi), carboxi (-COOH), carboalcoxi (es decir, aciloxi u -OOCR), carboxialquilo (es decir, ésteres o -COOR), carboxamido, aminocarbonilo, benciloxicarbonilamino (CBZ-amino), ciano, carbonilo, halógeno, hidroxi, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente sustituido, nitro, sulfanilo, sulfinito, sulfonilo y tio.

15 [0091] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

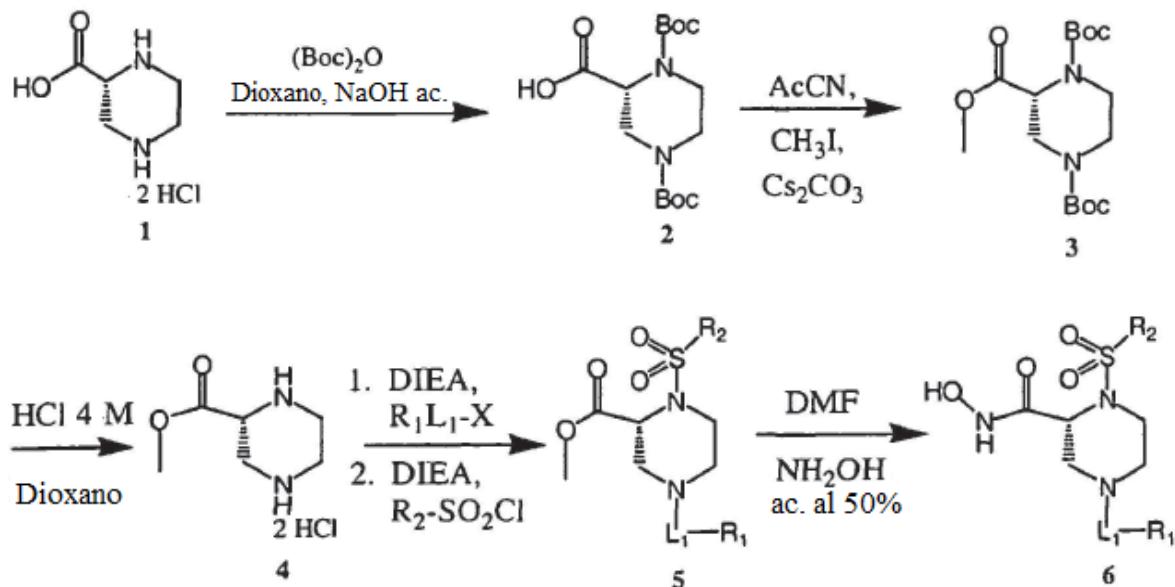
20 [0092] Además, se pretende que la presente invención abarque compuestos preparados ya sea empleando técnicas de síntesis orgánica convencionales, incluyendo química combinatoria o por métodos biológicos, tales como digestión bacteriana, metabolismo, conversión enzimática y similares.

25 35 **Sección Experimental**

30 [0093] Los compuestos de la invención se pueden preparar según la siguiente descripción general y siguiendo las enseñanzas proporcionadas en el apartado Ejemplos, a continuación, y procedimientos de rutina para cualquier experto en la técnica. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no se pretende que sean restrictivos.

35 [0094] Las piperazina-2-carboxamidas N-hidroxi-1,4-disustituidos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación. El método A comienza con la reacción de dihidrocloruro del ácido piperazin-2-(R)-carboxílico (1), por ejemplo, con dicarbonato de di-terc-butilo para dar el compuesto intermedio 2 protegido con bis-Boc, que se esterifica, por ejemplo, con yoduro de metilo en presencia de carbonato de cesio para formar el éster metílico 3. Los grupos Boc se eliminan a continuación de 3 para dar el compuesto intermedio dihidrocloruro de piperazina 4.

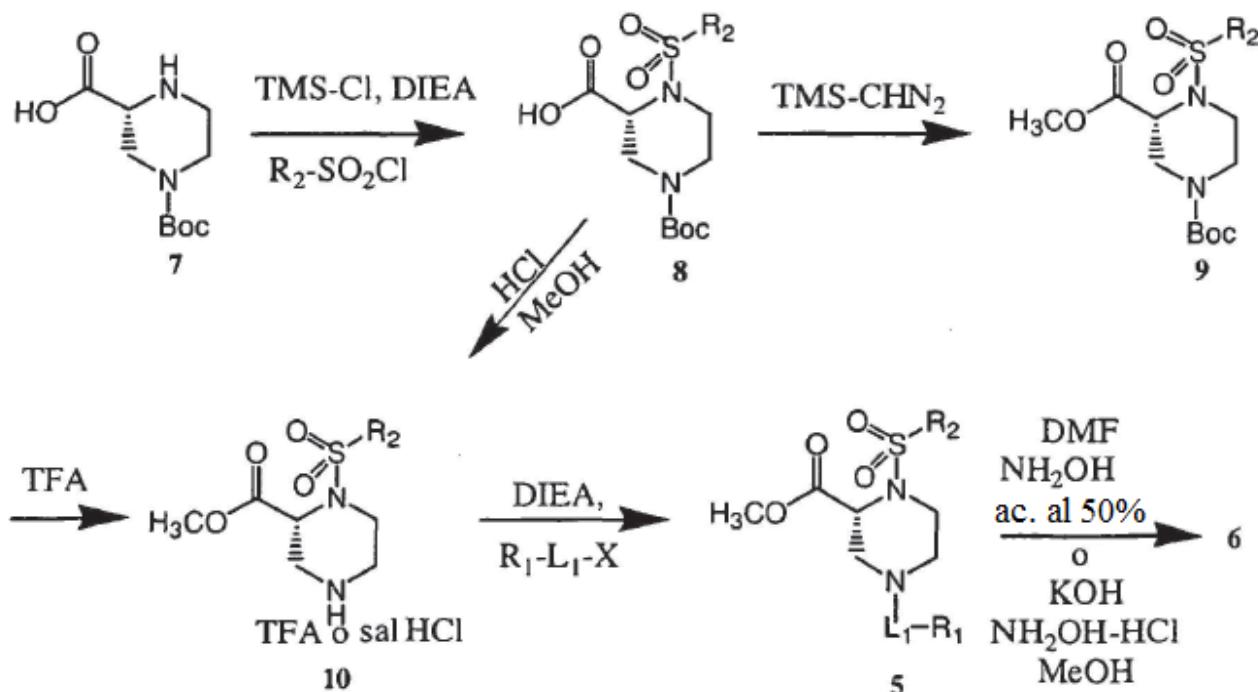
Método A



5 [0095] En un recipiente, el nitrógeno N4 de 4 se acila, carbamila, sulfonila, alquila, y similares, selectivamente seguido de sulfonilación del nitrógeno N1 para formar la piperazina disustituida 5. El grupo éster de metilo de 5 se convierte a continuación en el hidroxamato en una mezcla de DMF e hidroxilamina acuosa al 50%, por ejemplo, para dar la correspondiente piperazina-2-(R)-carboxamida N-hidroxi-1,4-disustituida 6, de conformidad con la fórmula I.

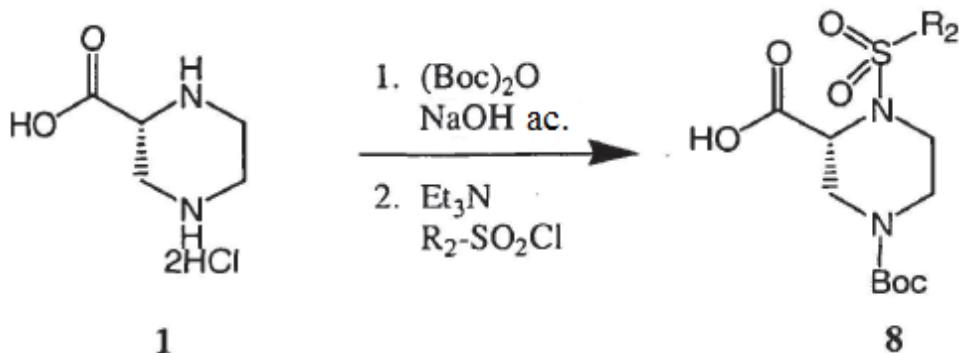
10 5 [0096] El método B comienza con la sulfonilación del nitrógeno N1 del ácido piperazin-2-(R)-carboxílico protegido con mono-Boc 7, por ejemplo, mediante el uso de cloruro de trimetilsililo y un cloruro de sulfonilo apropiado (véase la síntesis a continuación) para formar el compuesto intermedio 8. El compuesto intermedio 8 se esterifica a continuación con TMS-diazometano para formar el éster metílico 9, seguido de desprotección del grupo Boc con TFA para formar la sal de TFA de 10. Alternativamente, el compuesto 8 puede esterificarse simultáneamente y desprotegerse de Boc usando HCl en metanol para formar la sal HCl de 10. El nitrógeno N4 de 10 se acila, carbamila, sulfonila, alquila, etc. para formar éster metílico 5, que se convierte en el hidroxamato 6 (véase la estructura en la descripción del Método A) usando una mezcla de DMF e hidroxilamina acuosa al 50% como se describió anteriormente o, alternativamente, mediante tratamiento con hidroxilamina en condiciones básicas (KOH en MeOH).

Método B



[0097] El método C comienza con la síntesis en un recipiente del ácido piperazin-2-(R)-carboxílico disustituido 8 a partir del dihidrocloruro 1. En primer lugar, en las condiciones de Schotten-Baumann, el nitrógeno N4 de 1 se protege selectivamente con Boc, seguido de la adición de trietilamina y el cloruro de sulfonylido apropiado para sulfonilar el nitrógeno N1 para formar 8. A partir del compuesto intermedio 8, se forman los hidroxamatos 6 deseados como se describe en el Método B.

Método C



10 Ejemplos

Ejemplo 1

N-hidroxi-1-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil] sulfonil-4-(4-morfolinil-carbonil)piperazin-2-(R)-carboxamida (Método A)

15

[0098] Etapa 1 - Formación del ácido 1,4-di-terc-butoxicarbonil-piperazin-2-(R)-carboxílico. Se combinaron dihidrocloruro del ácido piperazin-2-(R)-carboxílico (16,6 g, 82 mmol) y dioxano (120 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió NaOH 5 N (60 ml, 300mmol), seguido de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (41,8 g, 191 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante varias horas, a continuación se concentró al vacío. La mezcla acuosa resultante se lavó con Et_2O (3x), se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH 2-3 con HCl .

20

concentrado y se extrajo con EtOAc (3x). Las extracciones combinadas de EtOAc se lavaron con agua (1x), NaCl saturado (1x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío para dar ácido 1,4-di-terc-butoxicarbonilpiperazin-2-(R)-carboxílico en forma de un sólido blanco (27,0 g, 100%). LC/MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,2, obtenido 329,2.

5 [00099] Etapa 2 - Formación de 1,4-di-terc-butoxicarbonil-piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo
Se disolvió 1,4-di-terc-butoxicarbonilpiperazin-2-(R)-carboxílico (70 g, 212 mmol) en acetonitrilo (1,3 l). Se añadió Cs_2CO_3 (110 g, 340 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de yoduro de metilo (28 ml, 450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtraron los sólidos y el filtrado se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en EtOAc y se filtró cualquier material insoluble. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,4-di-terc-butoxicarbonilpiperazina-2-(R)-carboxilato de metilo (69 g, 95%). LC/MS calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,2, obtenido 145,1 (-Boc X 2).

10 [00100] Etapa 3 - Formación de dihidrocloruro de piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo.
1, 4-di-terc-butoxicarbonilpiperazin-2-(R)-carboxilato de metilo (2,9 g, 8.5mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30-60 minutos, formando un precipitado blanco espeso. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el sólido blanco resultante se secó a alto vacío para dar dihidrocloruro de piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo (1,9 g, 100%). LC/MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 145,1, obtenido 145,1.

15 [00101] Etapa 4 - Formación de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil] sulfonil-4-(4-morfolinil-carbonil) piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo.
Dihidrocloruro de piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo (676 mg, 3,1 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (7ml) y DIEA (2,1 ml, 12,4 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota con agitación cloruro de morfolincarbonilo (450 mg, 3,0 mmol) disuelto en cloruro de metileno (2,5 ml). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2-3 h más. Se añadió más DIEA (0,6 ml, 3,4 mmol), seguido de cloruro de 4-(4-fluorofenoxi)fenilsulfonilo (904 mg, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con agua (1x), HCl 1,0 N (2x), se secó (Na_2SO_4), se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:hexanos 3:1) para dar 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil-4-(4-morfolinilcarbonil)piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo (1,11 g, 70%). LC/MS calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,1, obtenido 508,1.

20 [00102] Etapa 5 - Formación de N-hidroxi-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil-4-(4-morfolinil-carbonil)piperazina-2-(R)-carboxamida
1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil-4-(4-morfolinilcarbonil)piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo (1,11 g, 2,2 mmol) se disolvió en DMF (17 ml) al que se añadió NH_2OH acuoso al 50% (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1,0 N en frío (100-120 ml) y se extrajo con EtOAc (4x). Las extracciones en EtOAc combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10% (4x), NaCl saturado (1x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) y el aceite puro resultante se disolvió en acetonitrilo:agua 1:1 y se liofilizó para dar N-hidroxi-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]sulfonil-4-(4-morfolinil-carbonil)piperazin-2-(R)-carboxamida en forma de un sólido blanco (659 mg, 59%). LC/MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509,1, obtenido 509,1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,69 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,04 (m, 4H), 6,95 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,30 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,50 (m, 7H), 3,10 (m, 4H), 2,90 (dd, 1H, J = 13,2, 4,4 Hz), 2,72 (m, 1H).

25 45 Ejemplo 2

N-hidroxi-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil] sulfonil-4-(etoxicarbonil)piperazina-2-(R)-carboxamida (Método B)

30 [00103] Etapa 1 - Formación de ácido 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-Boc-piperazin-2-(R)-carboxílico
Se combinaron bajo N_2 ácido 4-Boc-piperazina-(R)-carboxílico (933 mg, 4,05 mmol), CH_2Cl_2 (12 ml), DMF (6 ml) y DIEA (2,5 ml, 14,3 mmol). Se añadió lentamente TMS-Cl (810 μl , 6,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Se añadió cloruro de 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil)sulfonilo (1,43 g, 4,43 mmol) disuelto en un mínimo de CH_2Cl_2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,5 N (3x), solución saturada de NaCl (1x), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 6:4 + AcOH al 1%) para dar el producto deseado (1,37 g, 65%). LC/MS calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 517,1, obtenida 417,0 (-Boc).

35 40 45 50 55 60 65 [00104] Etapa 2 - Formación de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-Boc-piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo.
Ácido 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil)sulfonil-4-Boc-piperazin-2-(R)-carboxílico (1,37 g, 2,65 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (40ml) y MeOH (10 ml). Una mezcla de TMS-CHN₂ 2 M en hexanos (2,5 ml, 5 mmol) y CH_2Cl_2 se añadió gota a gota con agitación y la reacción se siguió por TLC (10 ml). Una vez completada la reacción, se añadió AcOH (1,0 ml) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se diluyó más con CH_2Cl_2 y se

lavó con agua (1x), NaHCO₃ saturado (2x), NaCl saturado (1x), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 3:1) para dar el producto deseado (1,10 g, 78%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 531,1, obtenida 431,0 (-Boc).

5 [00105] Etapa 3 - Formación de la sal de TFA de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo.
1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-Boc-piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo (1,10 g, 2,07 mmol) se disolvió en un mínimo de CH₂Cl₂ al que se añadió TFA puro (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se concentró al vacío, se secó aún más durante varias horas a alto vacío y se usó sin purificación adicional. LC/MS calculada para [M+H]⁺ 431,1, obtenida 431,0.

10 [00106] Etapa 4 - Formación de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-(etoxicarbonil) piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo. A una mezcla de sal de TFA de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-piperazin-2-(R)-carboxilato de etilo (344 mg, 0,63 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y DIEA (250 μ l, 1,43 mmol) bajo N₂ se añadió cloroformiato de etilo (65 μ l, 0,68 mmol). La mezcla se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se lavó con HCl 1,0 N (2x), NaCl saturado (1x), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 3:1) para dar el producto deseado (218 mg, 69%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 503,1, obtenida 503,0.

15 [00107] Etapa 5 - Formación de N-hidroxi-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-(etoxicarbonil)piperazina-2-(R)-carboxamida. Se preparó una solución 1,7 M de NH₂OH en MeOH mezclando una solución de KOH (2,80 g, 50,0 mmol) en MeOH (7,0 ml) con una solución caliente de sal HCl de NH₂OH (2,40 g, 34,5 mmol) en MeOH (12, 0 ml) y filtrando los sólidos resultantes después de enfriar a temperatura ambiente. 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil]sulfonil-4-(etoxicarbonil)piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo (218 mg, 0,43 mmol) se disolvió en NH₂OH 1,7 M en solución de MeOH (4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30-45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc (3x). Las extracciones combinadas de EtOAc se lavaron con NaCl saturado (1x), se secaron (Na₂SO₄), y se concentró a vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:hexanos 1:1) para dar una película incolora que se liofilizó en AcCN:H₂O 1:1 para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (136 mg, 62%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 504,1, obtenida 504,0. ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,58 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 4,07 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 1,22 (m, 3H).

Ejemplo 3

35 N-hidroxi-1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil]sulfonil-4-(2-metoxi-1-etoxicarbonil) piperazin-2-(R)-carboxamida. (Método C)

40 [00108] Etapa 1 - Formación del ácido 1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil] sulfonil-4-Boc-piperazina-2-(R)-carboxílico. Se combinaron dihidrocloruro del ácido piperazin-2-(R)-carboxílico (1,25 g, 6,1 mmol), dioxano (15 ml) y agua (6,0 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió lentamente con agitación NaOH 9N (2,0 ml, 18 mmol), seguido de (Boc)₂O (1,35 g, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otro período de 3 a 4 horas. Se añadió Et₃N (1,8 ml, 13 mmol), seguido de cloruro de 4-cianofenoxi-3-fluorofenilsulfonilo (2,00 g, 6,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas, a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre HCl 1,0 N y EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo además con EtOAc (2x). Las extracciones combinadas de EtOAc se lavaron con HCl 1,0 N (1x), NaCl saturado (1x), se secaron (MgSO₄), y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 7:3 + AcOH al1%) para dar el producto deseado (1,1 g, 35%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 504,1, obtenida 504,3.

50 [00109] Etapa 2. Se preparó 1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil] sulfonil-4-Boc-piperazina-2-(R)-carboxilato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa 2, excepto que la purificación por cromatografía ultrarrápida era innecesario. Se recuperaron 1,10 g (97%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 520,1, obtenida 420,1 (-Boc).

55 [00110] Etapa 3. Se preparó la sal de TFA 1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil] sulfonil-piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo se hizo de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa 3. LC/MS calculada para [M+H]⁺ 420,1, obtenida 420,2.

60 [00111] Etapa 4. Se preparó 1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil] sulfonil-4-(2-metoxi-1-etoxicarbonil) piperazin-2-(R)-carboxilato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa 4. Se recuperaron 438 mg (83%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 522,1, obtenida 522,2.

65 [00112] Etapa 5. Se preparó N-hidroxi-1-[4-(4-cianofenoxi)-3-fluorofenil] sulfonil-4-(2-metoxi-1-etoxicarbonil) piperazin-2-(R)-carboxamida de la misma manera que en el Ejemplo 2, etapa 5. Se recuperaron 46 mg (10%). LC/MS calculada para [M+H]⁺ 521,1, obtenida 521,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,73 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,29 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,04 (m, 1H).

Ejemplo 4

Síntesis de compuestos intermedios de cloruro de sulfonilo

5

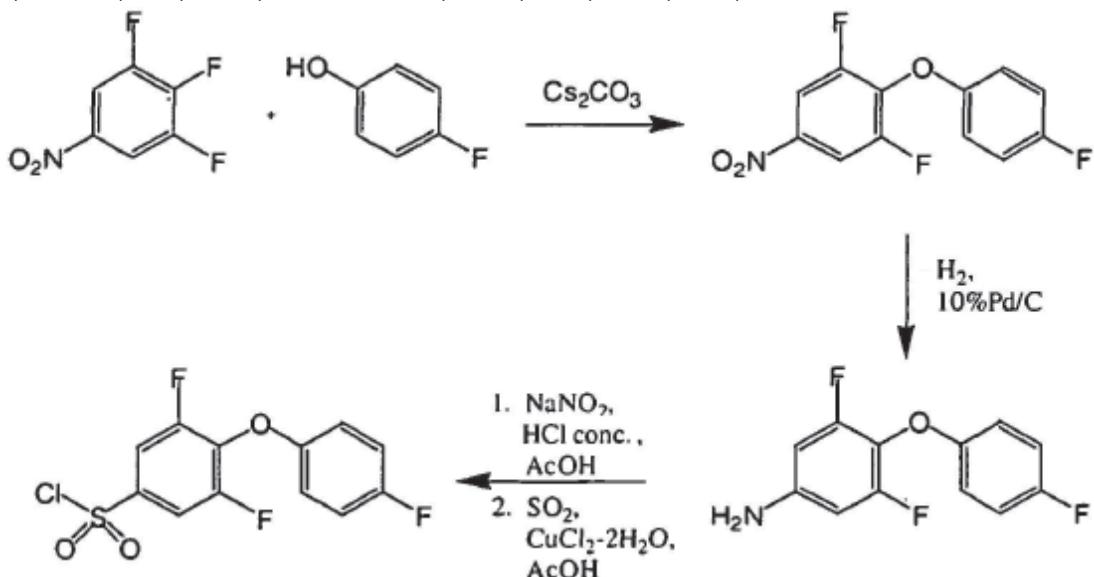
Ejemplo 4a: Cloruro de 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenilsulfonilo.

[00113] Etapa 1. Una mezcla de 3,4,5-trifluoronitrobenceno (20,0 g, 113 mmol, disponible comercialmente en Asymchem de Durham, Carolina del Norte), DMF anhidra (100 ml), 4-fluorofenol (13,9 g, 124 mmol), y Cs_2CO_3 (56 g, 172 mmol) se agitó bajo N_2 a 60-70°C durante 1-2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las extracciones en EtOAc se lavaron con NaCl saturado (1x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorotribenceno (32,0 g, 105%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,15 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 8,31 (d, 2H, J = 7,6 Hz).

15

[00114] Etapa 2. Una mezcla de 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorotribenceno (30,4 g, 113 mmol), EtOAc (300 ml), 10% de Pd/C (2,6 g) se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura y presión ambiente durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluoroanilina (26,5 g, 98%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional ^1H RMN (CDCl_3): δ 3,82 (s, 2H), 6,26 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,88 (m, 2H), 6,93 (m, 2H).

20



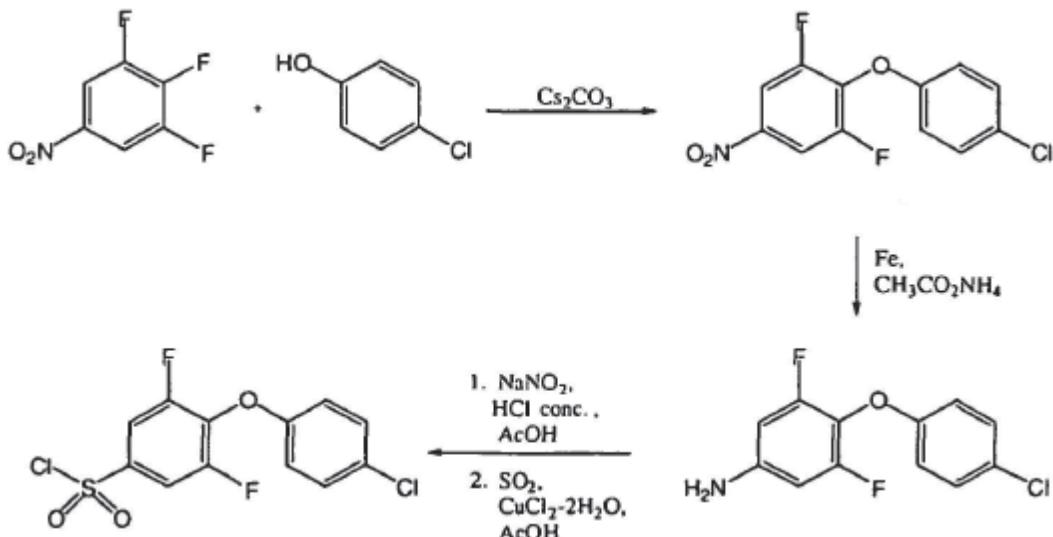
[00115] Etapa 3. Una solución de NaNO_2 (8,4 g, 122 mmol) en H_2O (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluoroanilina (26,5 g, 111 mmol), AcOH (160 ml), y HCl conc. (160 ml) se enfrió en un baño de hielo/NaCl/ H_2O . Una vez completada la adición, la mezcla se agitó otros 20-30 minutos antes de añadir una mezcla de SO_2 (74 g, 1,15 mol) en AcOH (140 ml) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11,1 g, 65 mmol) en H_2O (16 ml). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las extracciones combinadas en CH_2Cl_2 se lavaron con NaCl saturado (1x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 9:1) para dar cloruro de 4-(4-fluorofenoxi)-3,5-difluorofenil sulfonilo (29,8 g, 83%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,94 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,71 (d, 2H, J = 6,4 Hz).

25

30

Ejemplo 4b: Cloruro de 4-(4-clorofenoxi)-3,5-difluorofenilsulfonilo

[00116] Etapa 1. Una mezcla de 3,4,5-trifluoronitrobenceno (6,6 g, 37 mmol), DMF anhidra (30 ml), 4-clorofenol (5,26 g, 41 mmol) y Cs_2CO_3 (18,8 g, 58 mmol) se agitó bajo N_2 a 60-70°C durante 1-2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las extracciones de EtOAc se lavaron con NaCl saturado (1x), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 4-(4-clorofenoxi)-3,5-difluorotribenceno (11,3 g 106%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,90 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,94 (d, 2H, J = 6,4 Hz). Nota: Se puede utilizar K_2CO_3 /acetonitrilo en lugar de Cs_2CO_3 /DMF.



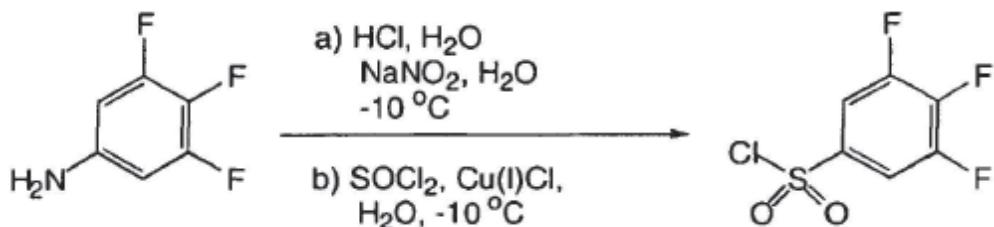
[00117] Etapa 2. Una mezcla de 4-(4-clorofenoxy)-3,5-difluoronitrobenceno (10,6 g, 37 mmol), tolueno (150 ml), H₂O (150 ml), polvo de hierro (6,9 g, 124 mmol) y acetato de amonio (9,3 g, 120 mmol) se calentó a reflujo con agitación durante 2 a 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con un lavado a fondo con H₂O y EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (1x), NaCl saturado (1x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 4-(4-clorofenoxy)-3,5-difluoroanilina (10,8 g, 113%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃): δ 3,81 (s, 2H), 6,27 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 9,2 Hz).

[00118] Etapa 3. Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (2,8 g, 41 mmol) en H₂O (7,0 ml) a una mezcla de 4-(4-clorofenoxy)-3,5-difluoroanilina (9,5 g, 37 mmol), AcOH (50 ml), y HCl conc. (50 ml) enfriada en un baño de hielo/NaCl/H₂O. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 20-30 minutos antes de añadir una mezcla de SO₂ (25 g, 290 mmol) en AcOH (50 ml) y se añadió CuCl₂·2H₂O (3,8 g, 22 mmol) en H₂O (6,0 ml). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las extracciones combinadas de CH₂Cl₂ se lavaron con NaCl saturado (1x), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El aceite bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:EtOAc 9:1) para dar cloruro de 4-(4-clorofenoxy)-3,5-difluorofenilsulfonilo (11,0 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,92 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 4,8 Hz).

Ejemplo 4c: Cloruro de 3,4,5-trifluorobencenosulfonilo

[00119] A un matraz de fondo redondo de 2000 ml se añadieron 800 ml de agua destilada H₂O y una barra de agitación. Después de agitar, se enfrió el matraz a -10°C en un baño de hielo-acetona. El matraz se equipó con un embudo de adición de 500 ml y se añadió gota a gota SOCl₂ (300 ml, 4,1 mol, 10 eq.) durante un período de 1 h. Una vez completada la adición, la solución se agitó durante 4 h mientras se calentaba a temperatura ambiente.

[00120] Mientras tanto, en un matraz de recuperación de 500 ml por separado se añadió 3,4,5-trifluoroanilina (61 g, 0,41 moles, 1,0 eq.), HCl conc. (150 ml), y una barra de agitación. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se enfrió a -10°C. El matraz se equipó con un embudo de adición de 250 ml y se añadió a la suspensión gota a gota una solución de NaNO₂ (34,3 g, 0,50 moles, 1,2 eq.) en H₂O (125 ml) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción, ya casi homogénea, es de color amarillo-naranja. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min mientras se mantenía cuidadosamente la temperatura a -10°C.



[00121] El matraz que contiene la solución S0Cl₂/H₂O se enfrió de nuevo a -10°C y se añadió una cantidad catalítica de Cu(I)Cl (~50 mg). La solución se vuelve de color verde oscuro. El matraz se equipó con un embudo de adición de 500 ml (previamente enfriado a 0°C) y la solución de 3,4,5-trifluorodiazobenceno se transfirió rápidamente al embudo. La solución se añadió inmediatamente gota a gota durante un período de 3 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se vuelve lentamente de color verde más oscuro, pero después de agitar durante 5 min se vuelve de color verde lima, brillante. La reacción se agitó durante una hora más mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite bronce oscuro (79,5 g, 83%).

Ejemplo 5

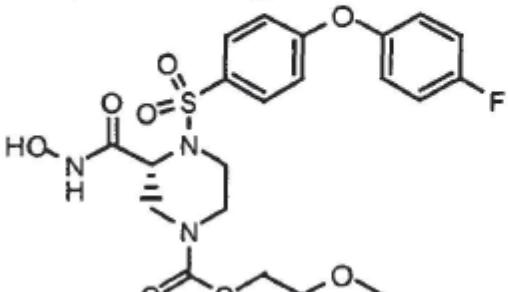
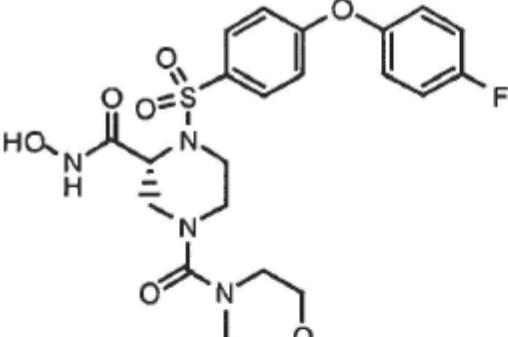
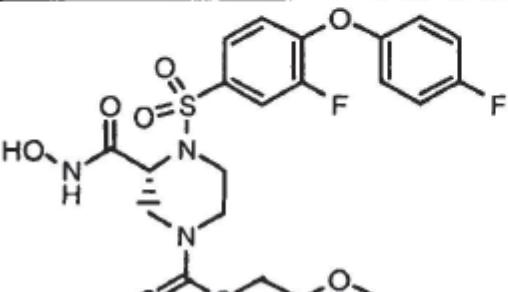
Ensayos enzimáticos

[00122] Se midió la actividad de mADAM-10 o Hadam como la capacidad para escindir un péptido de 10 residuos (DABCYL-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-*Leu-Arg-Ser-Ser-Arg-EDANS). Este péptido estaba basado en el punto de escisión de TNF- α (Leu⁶²-Al⁷¹), sin embargo, los autores han descubierto que la sustitución de Ala⁷⁶-Val⁷⁷ por Lys-Leu dio como resultado un péptido con una afinidad mayor de 5 veces para ADAM-10 que el péptido de TNF- α natural. La enzima se diluyó a una concentración activa final de 0,5 nM en Tampón A (HEPES 8,0 50 mM, NaCl 100 mM, CaCl₂ 1 mM y NP-40 al 0,01%). Se realizaron diluciones en serie de compuestos que oscilan desde 100 μ M a 0,5 nM usando un Beckman Biomek 2000 en placas de polipropileno (Greiner). Se añadieron 20 μ l de solución de enzimática a 10 μ l de compuesto en tampón A, y se dejó incubar durante 15 min en placas de microvaloración Greiner (nº 781076)negras, de 384 pocillos. Se añadieron a continuación 20 μ l de sustrato (12,5 μ M en tampón A), dando como resultado condiciones de reacción finales de ADAM-10 2 nM, sustrato 5 μ M y concentraciones de compuestos que oscilan desde 20 μ M a 0,1 nM. La reacción se incubó durante 2 horas a t.a, y la fluorescencia se midió a EX355, Em460 en un lector de fluorescencia Wallac Victor 2. Para el último análisis de inhibidores potentes, se realizó una reacción similar con una concentración final de ADAM-10 activo de 0,1 nM. Esta reacción se incubó durante 16 horas a t.a. y se leyó la fluorescencia utilizando condiciones idénticas.

[00123] En la presente memoria se describen, por ejemplo, hidroximatos derivados de piperazina según la fórmula I, que son inhibidores selectivos de ADAM-10. En un ejemplo, dichos inhibidores comprenden una sustitución de éter bis-arílico para -R² (-R²¹-L²-R²²), en el que R²¹ es fenileno, L² es oxígeno y R²² es fenilo, el anillo proximal (R²¹) del cual está sustituido en particular con uno o más halógenos, más particularmente con uno o más átomos de flúor, aún más en particular con dos o más átomos de flúor. Por ejemplo, mediante la combinación de dichos grupos con la sustitución adecuada, -L¹-R¹ y R²², se producen inhibidores que son selectivos para ADAM-10.

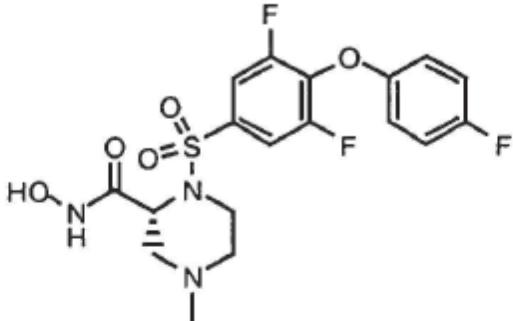
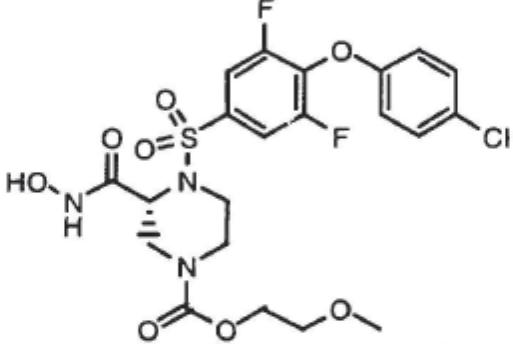
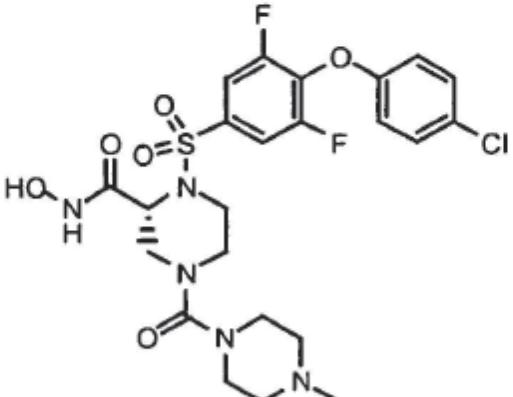
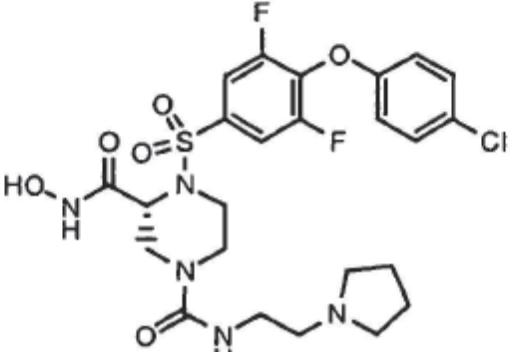
[00124] La tabla 5 a continuación muestra los datos de las estructuras por relación de actividad para los compuestos seleccionados de la invención cuando se ensayan *in vitro* con varias metaloproteasas. La inhibición se indica como IC₅₀ con las claves siguientes: A = IC₅₀ inferior a 50 nM, B = IC₅₀ mayor de 50 nM, pero menor de 1000 nM, C = IC₅₀ mayor de 1000 nM, pero inferior a 20.000 nM, y D = IC₅₀ mayor de 20.000 nM. Las celdas en blanco indican la falta de datos solamente. Las abreviaturas de la tabla 5 se definen de la manera siguiente: TACE significa la enzima de conversión de FNT-alfa (también conocida como ADAM-17, MMP-1 significa colagenasa de fibroblastos; MMP-2 significa gelatinasa de 72 kDa (gelatinasa A); MMP-3 significa estromelisina-1, MMP-8 significa neutrófilos colagenasa; MMP-9 significa gelatinasa de 92 kDa (gelatinasa B) y MMP-13 significa colagenasa-3.

Tabla 5

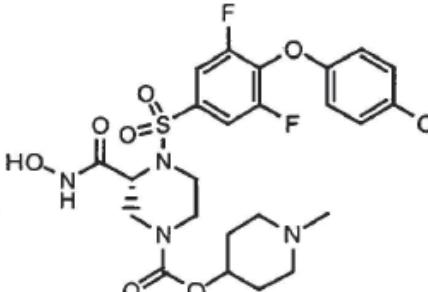
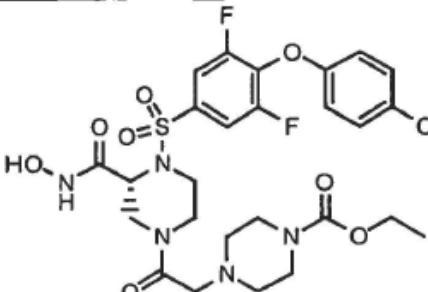
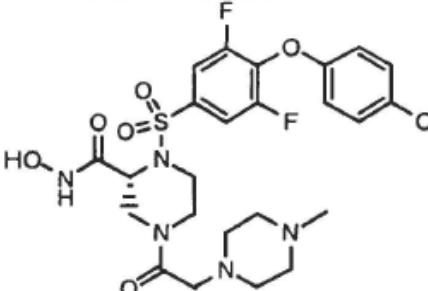
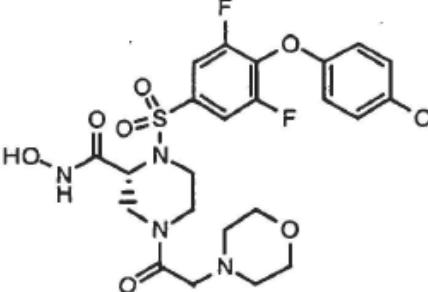
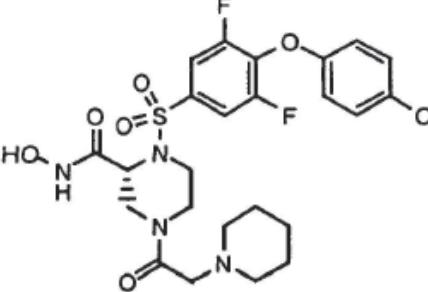
REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
1		A	A	A	A			A	
2		A	A	A	A			A	
3		A	B	A	C			A	

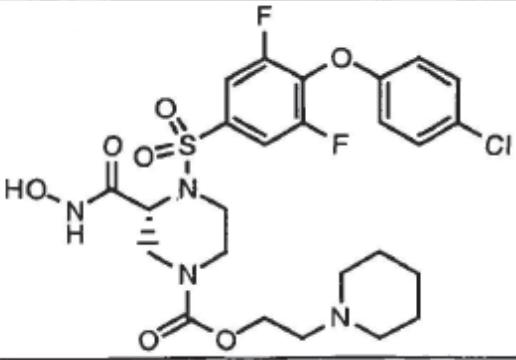
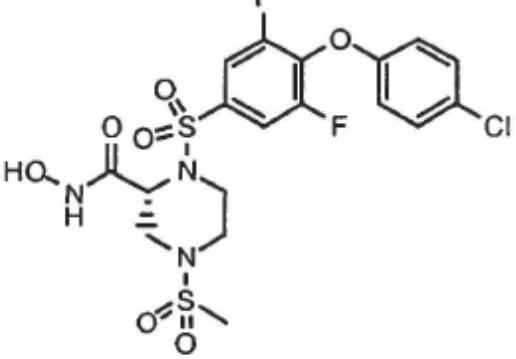
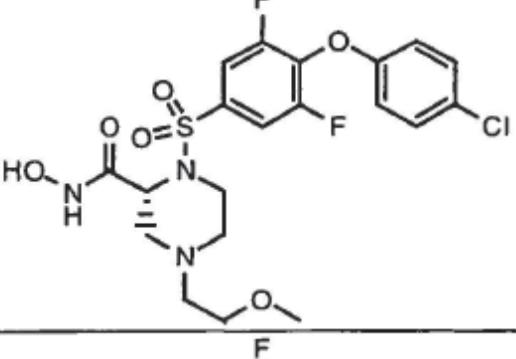
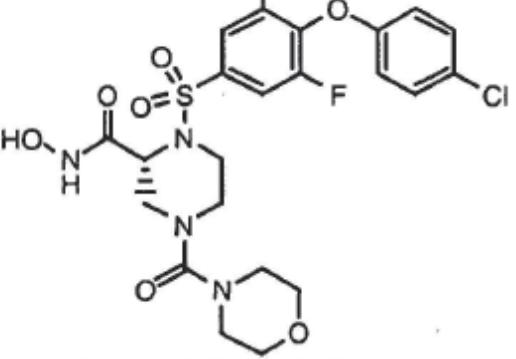
REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ de ADAM-10	IC ₅₀ de TACE	IC ₅₀ de MMP-1	IC ₅₀ de MMP-2	IC ₅₀ de MMP-3	IC ₅₀ de MMP-8	IC ₅₀ de MMP-9	IC ₅₀ de MMP-13
4		A		B	A	A			A
5		A		B	A	B			A
6		A		B	A	A			A
7		A		B	A	A			A
8		A		B	A	A			A

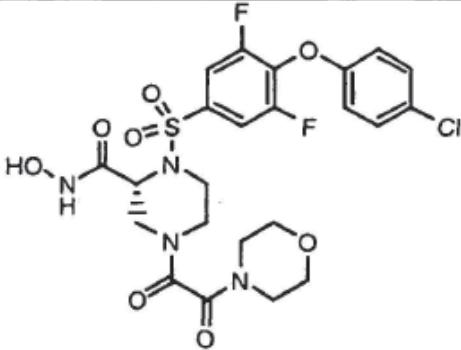
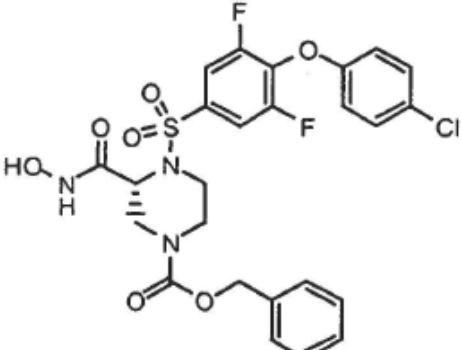
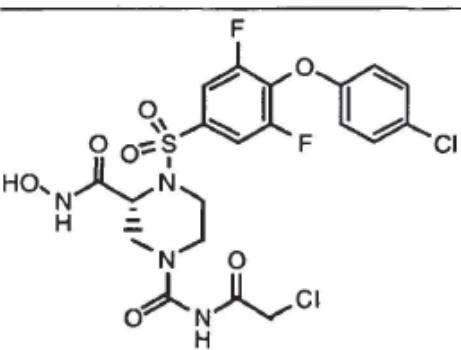
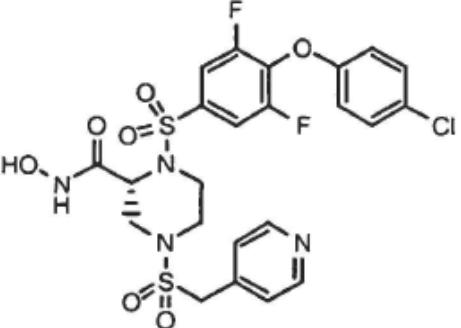
REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ de						
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9
9		A		C	A	C		C
10		A		C	A	C		A
11		B		D	B	C		D
12		A		C	A	B		A
13		A		C	A	B		A

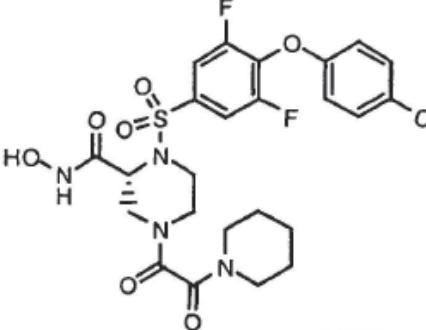
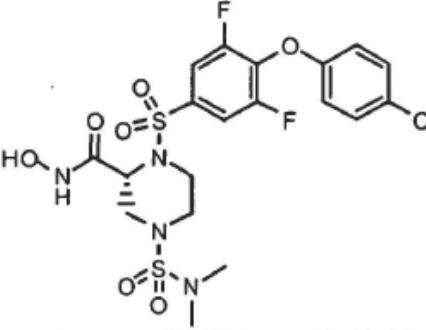
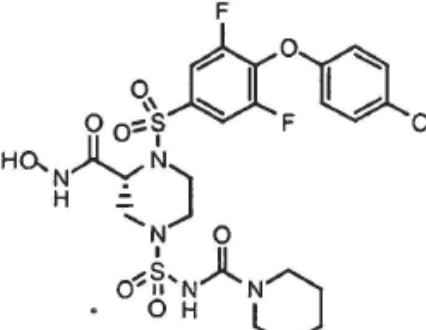
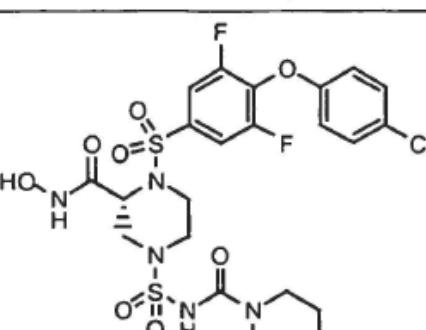
REGISTRO	ESTRUCTURA							
		Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9
14		B		D	A	D		A
15		A	B	C	A	B	A	A
16		A		D	A	C		A
17		A		C	A	B		A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ de							
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13
18		A		D	A	B			A
19		A		D	A	B		A	
20		A		D	A	C		A	
21		A		D	A	C		B	

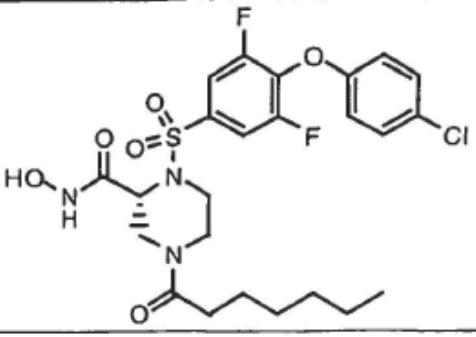
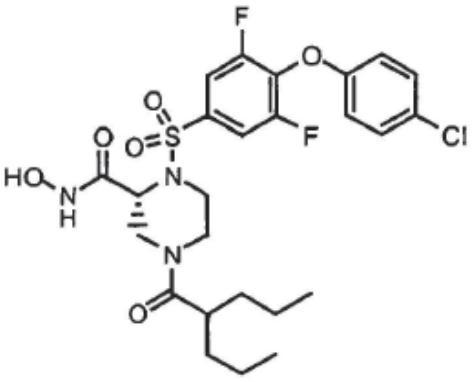
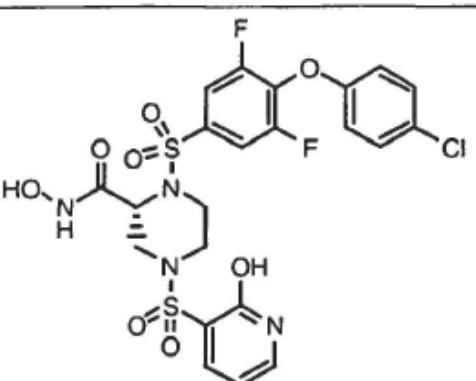
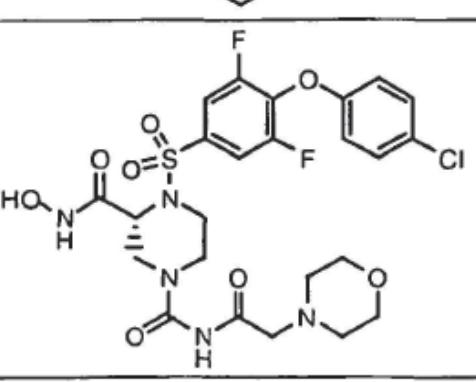
REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
22		A	C	A	B				A
23		A	D	A	C				A
24		A	D	A	C				A
25		A	D	A	B				A
26		A	D	A	C				A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC_{50} de ADAM-10	IC_{50} de TACE	IC_{50} de MMP-1	IC_{50} de MMP-2	IC_{50} de MMP-3	IC_{50} de MMP-8	IC_{50} de MMP-9	IC_{50} de MMP-13
27		A	C	A	B				A
28		A	B	A	B				A
29		A	C	A	B				A
30		A	B	C	A	B	A	B	A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ (nM)							
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13
31		A	B	C	A	B			A
32		A		C	A	B			A
33		A		C	A	B			A
34		A	A	C	A	B			A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ (nM)						
		de ADAM-10	de TACE	de MMP-1	de MMP-2	de MMP-3	de MMP-8	de MMP-9
35		A		C	A	B		A
36		A		C	A	B		A
37		A	B	C	A	A		A
38		A	B	C	A	A		A

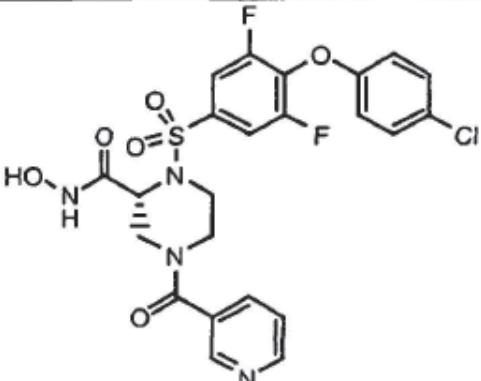
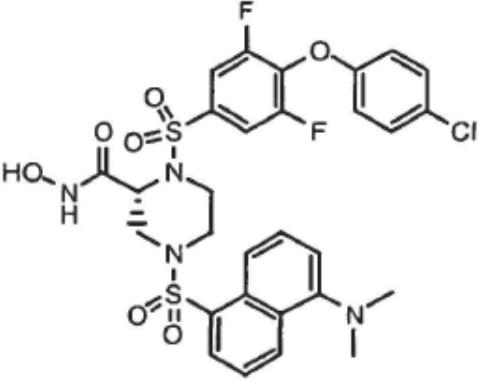
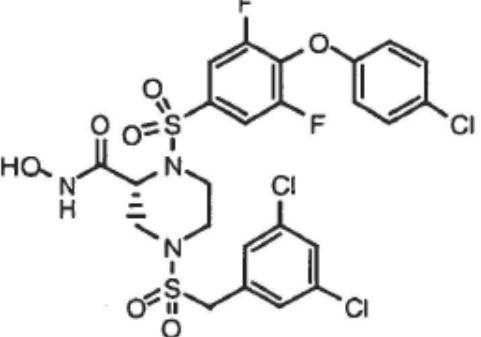
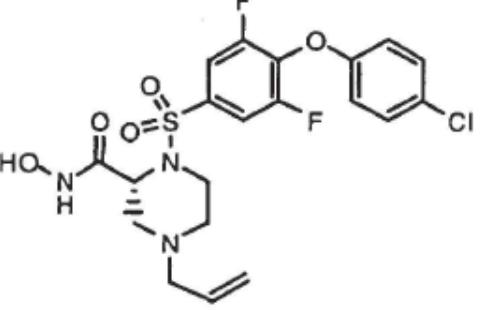
REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
39		A		B	A	A			A
40		A		C	A	B			A
41		A		C	A	A			A
42		A		C	A	C			A

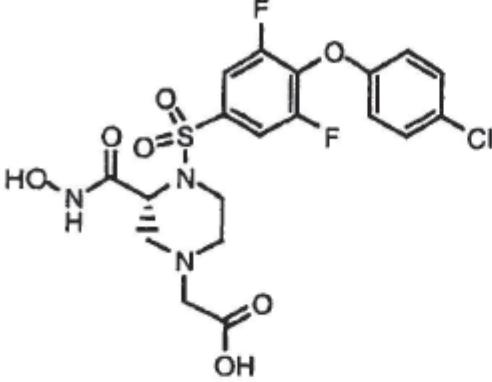
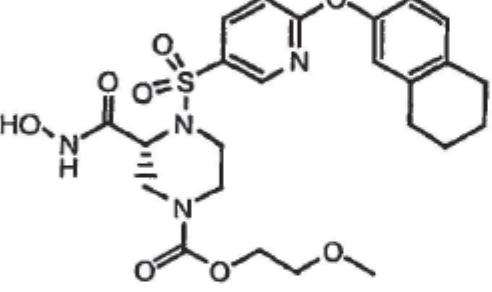
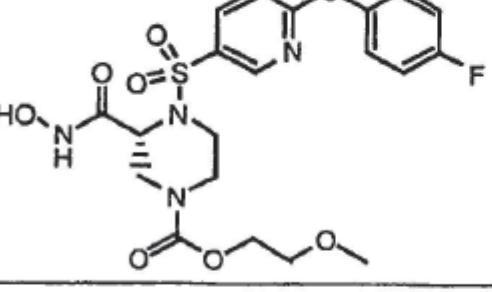
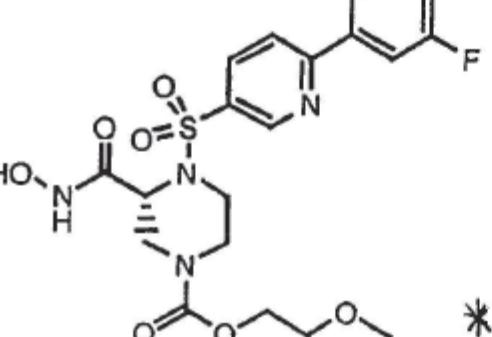
REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ de							
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13
43		A	D	A	B				A
44		A	D	A	C				B
45		A	B	C	A	B			A
46				C	A	B			A

REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
47		A		D	A	B			A
48		A		D	A	B			A
49		C		D	A	B			A
50		C		D	D	B			A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ (nM)							
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13
51		B		C	B	C			B
52		A		C	A	C			A
53		A		B	A	B			A
54		A	A	B	A	A			A

REGISTRO	ESTRUCTURA	IC ₅₀ de							
		ADAM-10	TACE	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13
55		A	C	A	B				A
56		A	C	A	B				A
57		B	D	B	C				B
58		A	B	A	B				A

REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
59		A	B	C	A	B			A
60		B		D	A	C			A
61		B		D	C	D			C
62		B		D	A	C			A

REGISTRO	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de ADAM-10	Cl ₅₀ de TACE	Cl ₅₀ de MMP-1	Cl ₅₀ de MMP-2	Cl ₅₀ de MMP-3	Cl ₅₀ de MMP-8	Cl ₅₀ de MMP-9	Cl ₅₀ de MMP-13
63		B		D	B	C			B
64			A	B	A	A			A
65		B		A	A	A			A
66			A	B	A	A			A

* indica que el compuesto no es un compuesto de la invención.

La tabla 6 contiene los datos de la caracterización física para compuestos seleccionados de la invención. Los datos de ^1H -RMN se tomaron con un espectrómetro Varian AS400 (400 MHz, disponible en Varian GmbH, Darmstadt, Alemania). Los números de registro de la Tabla 6 corresponden con los de la Tabla 5 (y sus estructuras correspondientes).

Tabla 6

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
1	(CD3OD): 7,68 (d, 2H), 7,18-7,14 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 4,32 (m 1H), 4,23 (d, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,00 (m, 1H) ppm.
2	(CD3OD): 7,69 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 7,04 (m, 4H), 6,95 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 4,30 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,50 (m, 7H), 3,10 (m, 4H), 2,90 (dd, 1H, $J=13,2, 4,4$ Hz), 2,72 (m, 1H) ppm.
3	(CD3OD): 7,68 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,15-7,10 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 1H) ppm.
4	(CD3OD): 7,68 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 1H) ppm.
5	(CD3OD): 7,75-7,71 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,06 (m, 1H) ppm.
6	(CDCl ₃): 7,73 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,98 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,64 (m, 5H), 3,44 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,10 (m, 4H) ppm.
7	(CD3OD): 7,68-7,64 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,75-3,48 (m, 7H), 3,08-3,00 (m, 5H), 2,81 (m, 1H) ppm.
8	(CD3OD): 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,18-7,14 (m, 4H), 7,07 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,78-3,55 (m, 7H), 3,24-3,14 (m, 4H), 3,08 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H) ppm.
9	(CD3OD): 7,60-7,58 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 4,3-4,2 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,12-2,90 (m, 1H) ppm
10	(CD3OD): 7,49 (d, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 4,3-4,2 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H) ppm.

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
11	(CD ₃ OD): 7,65 (d, 2H), 7,08-6,98 (m, 4H), 4,58 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,81 (ddd, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,18 (ddd, 1H) ppm.
12	(CD ₃ OD): 7,62 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 4,40 (s, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 5H), 3,25-3,12 (m, 5H), 2,96 (m, 1H) ppm.
13	(CD ₃ OD): 7,60-7,58 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 4,3-4,2 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H) ppm.
14	(CD ₃ OD): 7,65-7,62 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 4H), 4,45 (s, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,52 (t, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,21 (s, 3), 2,16 (d, 1H), 1,96 (t, 1H) ppm.
15	(CD ₃ OD): 7,60 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 3H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,06 (m, 1H) ppm.
16	MS: Calculada para C ₂₃ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₆ S: 573,13; Obtenida: 574,72 (M+1).
17	(CD ₃ OD): 7,60 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,32 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J=9,2 Hz), 4,21 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,50 - 1,50 (m, 4H) ppm.
18	(CD ₃ OD): 7,51 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,23 (d, 2H, J=6,4 Hz), 6,88 (d, 2H, J=6,4 Hz), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,50-3,14 (m, 5H), 3,03-2,91 (m, 3H), 1,99-1,88 (m, 4H) ppm.
19	(CD ₃ OD): 7,82 (br. s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,58 (br s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60 (td, 1H), 3,19-2,91 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 6H), 2,40-2,29 (m, 2H) ppm.
20	(CD ₃ OD): 7,71 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,58 (br s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H) ppm.
21	DMSO-d ₆ : 9,8 (br, 1H), 9,0 (br, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (m, 3H), 3,6 (m, 7H), 3,0 (m, 3H), 2,0 (m, 4H).

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
22	(CD3OD): 7,61 (m, 2H), 7,32 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,99 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,40 - 4,20 (m, 4H), 4,10 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,15 (m, 4H), 2,89 (d, 3H), 2,15 - 2,00 (m, 2H) ppm.
23	DMSO-d ₆ : 10,2 (br, 1H), 9,0 (br, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (m, 4H), 4,0 (m, 7H), 3,3 (m, 8H), 1,2 (t, 3H).
24	DMSO-d ₆ : 7,8 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,8 (m, 11H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,8 (3, 3H).
25	DMSO-d ₆ : 10,2 (br, 1H), 9,0 (br, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,4 (m, 4H), 3,8 (m, 7H), 3,4 (m, 6H).
26	DMSO-d ₆ : 9,4 (br, 1H), 9,0 (br, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,0 (m, 6H), 3,4 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 1,9 (m, 4H).
27	(CD3OD): 7,54 (d, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,15 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,80 - 1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 1H) ppm.
28	(CDCl ₃): 9,20 (br s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,95-3,60 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,15-2,80 (m, 2H), 2,88 (s, 3H) ppm.
29	(CDCl ₃): 7,61 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,71 (br s, 1H), 3,75 (br d, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,09 (td, 1H), 2,88 (br d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 3H) ppm.
30	(CDCl ₃): 11,8 (br s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,70-3,62 (m, 4H), 3,48 (d, 1H), 3,36-3,16 (m, 5H), 3,00 (t, 1H) ppm.
31	(CDCl ₃): 11,23 (br s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,70 (br s, 1H), 3,40 (br d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,85-3,38 (m, 10H), 3,20-2,90 (m, 2H) ppm.
32	(CDCl ₃): 7,46 (d, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,26 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 4,60 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,60 (m, 2H) ppm.

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
33	(CDCl3): 7,54 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,93 (s, 2H) ppm.
34	(CD3OD): 8,61 (br. s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 1H) ppm.
35	(CDCl3): 7,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,90 (dd, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,14 (br d, 1H), 3,82-2,91 (m, 8H), 1,84-1,45 (m, 6H) ppm.
36	(CDCl3): 7,54 (d, 2H, $J=6,4$ Hz), 7,30 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,91 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,70 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,80 (m, 2H) ppm.
37	(CD3OD): 7,65 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,40-3,00 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 6H) ppm.
38	(CD3OD): 7,69 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (br s, 1H), 3,92 (br t, 2H), 3,62-3,41 (m, 10H), 2,90 (dd, 1H), 2,70 (td, 1H) ppm.
39	(CD3OD): 7,65 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,59 (br s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,70-3,15 (m, 5H), 2,90-2,45 (m, 6H) ppm.
40	(CD3OD): 7,48 (d, 2H), 7,22 (dd, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,00 (m, 1H) ppm.
41	(CDCl3): 7,46 (d, 2H, $J=6,8$ Hz), 7,26 (m, 4H), 6,91 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 4,60 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,60 (m, 2H) ppm.
42	(CD3OD): 8,79 (br. s, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,00-3,00 (m, 5H) ppm.
43	(CDCl3): 7,50 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,31 (t, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,85 (t, 3H) ppm.

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
44	(CDCl ₃): 7,52 (d, 2H, J=6,4 Hz), 7,24 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,87 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,97 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,26 (t, 1H), 3,05(d, 1H), 2,62 (m, 1H), 1,54(m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,18(m, 4H), 0,85(dt, 6H) ppm.
45	(CDCl ₃): 8,15 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,21 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,84 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,43 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,60 (m, 3H), 2,80 (m, 3H) ppm.
46	MS: Calculada para C ₂₄ H ₂₆ ClF ₂ N ₅ O ₈ S: 617,12; Obtenida: LC/MS:618,2 (M+1).
47	(CD ₃ OD): 8,60 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,60-4,20 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,10 (m, 1H) ppm.
48	(CD ₃ OD): 9,60 (br s, 1H), 8,60 (m, 4H), 7,95 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,15 (br d, 1H), 3,93 (br d, 1H), 3,71-3,42 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 2H) ppm.
49	(CD ₃ OD): 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,11 (m, 3H), 4,60 (br s, 1H), 4,20 (br d, 1H), 3,85 (br d, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,50 (dd, 1H), 2,30 (td, 1H) ppm.
50	(CD ₃ OD): 8,09 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,60-7,42 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,95 (m, 3H), 4,60 (br s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,91 (br d, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,42 (dd, 1H), 2,22 (td, 1H) ppm.
51	(CDCl ₃): 7,63 (d, 2H, J=7,6Hz), 7,56(d, 2H, 7,2Hz), 7,53 - 7,37 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 6,86 (d, 2H, J=8,8Hz), 3,90 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 3H) ppm.
52	(CD ₃ OD): 8,45 (br s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,80-4,05 (m, 2H), 4,00-3,77 (m, 5H), 3,45-3,05 (m, 2H) ppm.
53	(CD ₃ OD): 7,70 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,60-3,40 (m, 6H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,00-1,40 (m, 6H) ppm.
54	(CD ₃ OD): 7,70 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,49 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,93 (s, 6H) ppm.

Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
55	(CD ₃ OD): 7,66 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 3H), 3,71-3,68 (m, 3H), 3,27-3,25 (t, 2H), 3,15-3,13 (m, 4H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 5H) ppm
56	(CD ₃ OD): 7,68-7,66 (d, 2H), 7,35-7,33 (d, 2H), 7,04-7,01 (d, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,13-4,08 (q, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,26-3,23 (t, 2H), 3,19-3,15 (dd, 1H), 2,96-2,95 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,26-1,22 (t, 3H) ppm
57	(CD ₃ OD): 7,19 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,48 (br s, 1H), 3,95-3,92 (br d, 1H), 3,83-3,80 (br d, 1H), 3,58-3,53 (m, 6H), 3,15 (dd, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,75-2,74 (td, 1H), 2,63-2,60 (t, 2H), 2,40-2,39 (m, 4H) ppm
58*	(CD ₃ OD): 9,00 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,90-3,57 (m, 8H), 3,22-3,08 (m, 5H), 2,97 (m, 1H) ppm.
59	(CD ₃ OD): 8,54 (d, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,40-4,20 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 3H), 3,57-3,18 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 1H) ppm
60	MS: calculada para C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ N ₄ O ₇ S ₂ : 680,10; obtenida: found: 681,20 (M+1).
61	MS: calculada para C ₂₄ H ₂₀ Cl ₃ F ₂ N ₃ O ₇ S ₂ : 668,98; obtenida: 669,90 (M+1).
62	(CD ₃ OD): 7,63 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,25 (d, 2H, J=9,2 Hz), 6,93 (d, 2H, J=9,2 Hz), 5,79 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 4H), 3,35 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,88 (t, 1H) ppm.
63	(CD ₃ OD): 7,66 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,99 (d, 2H, J=9,2 Hz), 3,85 (d, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,66 (dt, 1H) ppm.
64	(CD ₃ OD): 8,45 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (m, 4H), 1,80 (m, 4H) ppm.
65	(CD ₃ OD): 8,47 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,22-7,09 (m, 5H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H) ppm.

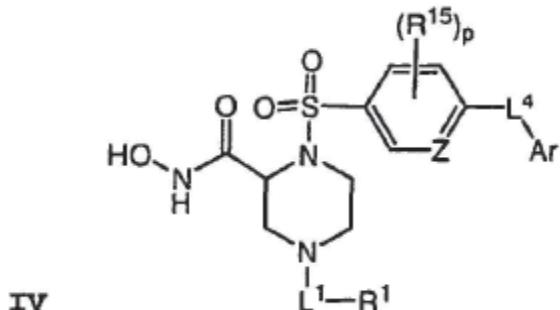
Registro	Datos de ^1H RMN (o datos de MS)
66 *	(CD3OD): 9,96 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,06 (m, 1H) ppm.

* indica que el compuesto no es un compuesto de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula IV,

y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que,



5 Z es $-C(R^{15})=$, $-C(H)=$ o $-N=$;
 Ar es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi;
 R^{15} es fluoro;
 p es 0, 1, 2, o 3;

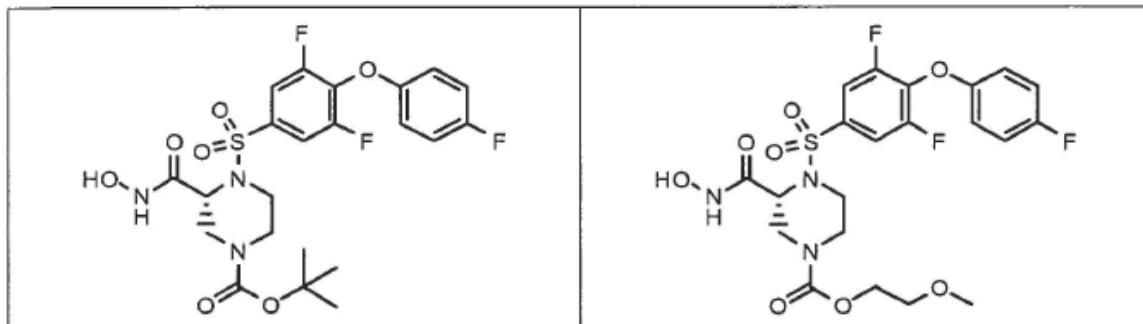
10 L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-(CH_2)_n-$;
 L^4 es $-O-$;
 R^1 es $-H$, $-OR^{11}$, $-(CH_2)_nR^{11}$, $-C(O)R^{11}$ o $-NR^{12}R^{13}$;
 R^{11} , R^{12} y R^{13} son independientemente
 a) R^{50} ;

15 b) hidrocarbilo C_5-C_{14} -mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{50} ;
 c) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , o $-C(O)H$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de R^{50} e hidrocarbilo C_5-C_{14} -mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^{50} ;

20 o R^{12} y R^{13} junto con el N al que están unidos por enlace covalente, un heterociclo C_5-C_6 que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo anular y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{50} ; y
 R^{50} es $R^{51}-L^3-(CH_2)_n$;

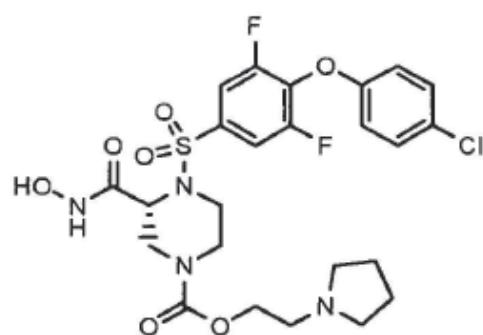
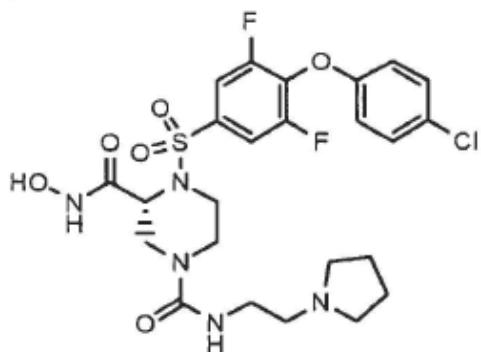
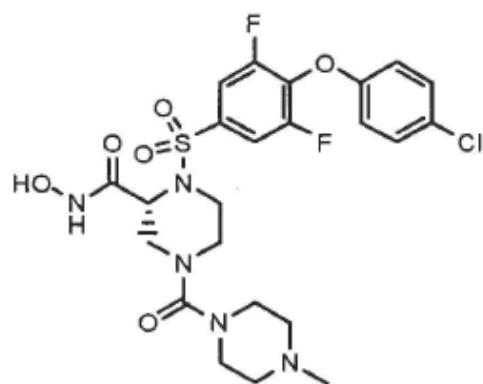
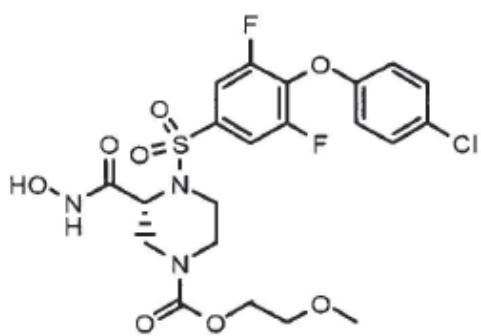
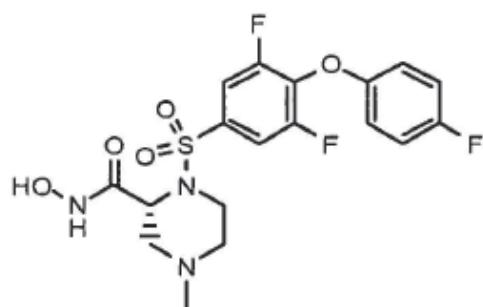
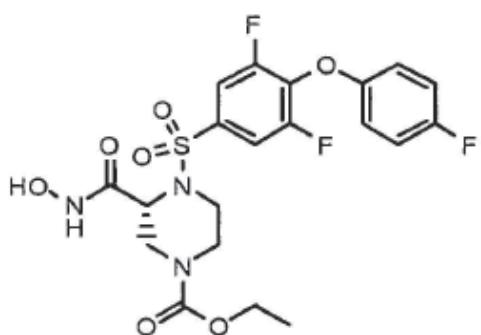
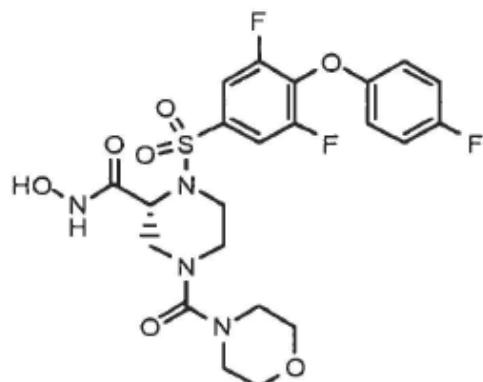
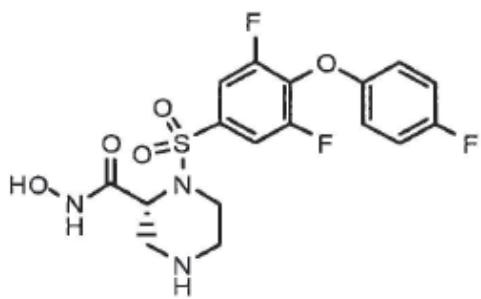
25 L^3 es $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_{2-}$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-OC(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C_6H_4-$, o un enlace directo;
 R^{51} es $-H$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-NH_2$, mono-alquil C_1-C_6 amino, di-alquil C_1-C_6 amino, $-SH$, $-CO_2H$, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_3H$, o un hidrocarbilo C_5-C_{14} -mono- o poli-cíclico condensado, saturado o mono- o poli-insaturado, que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos anulares por anillo y opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi;

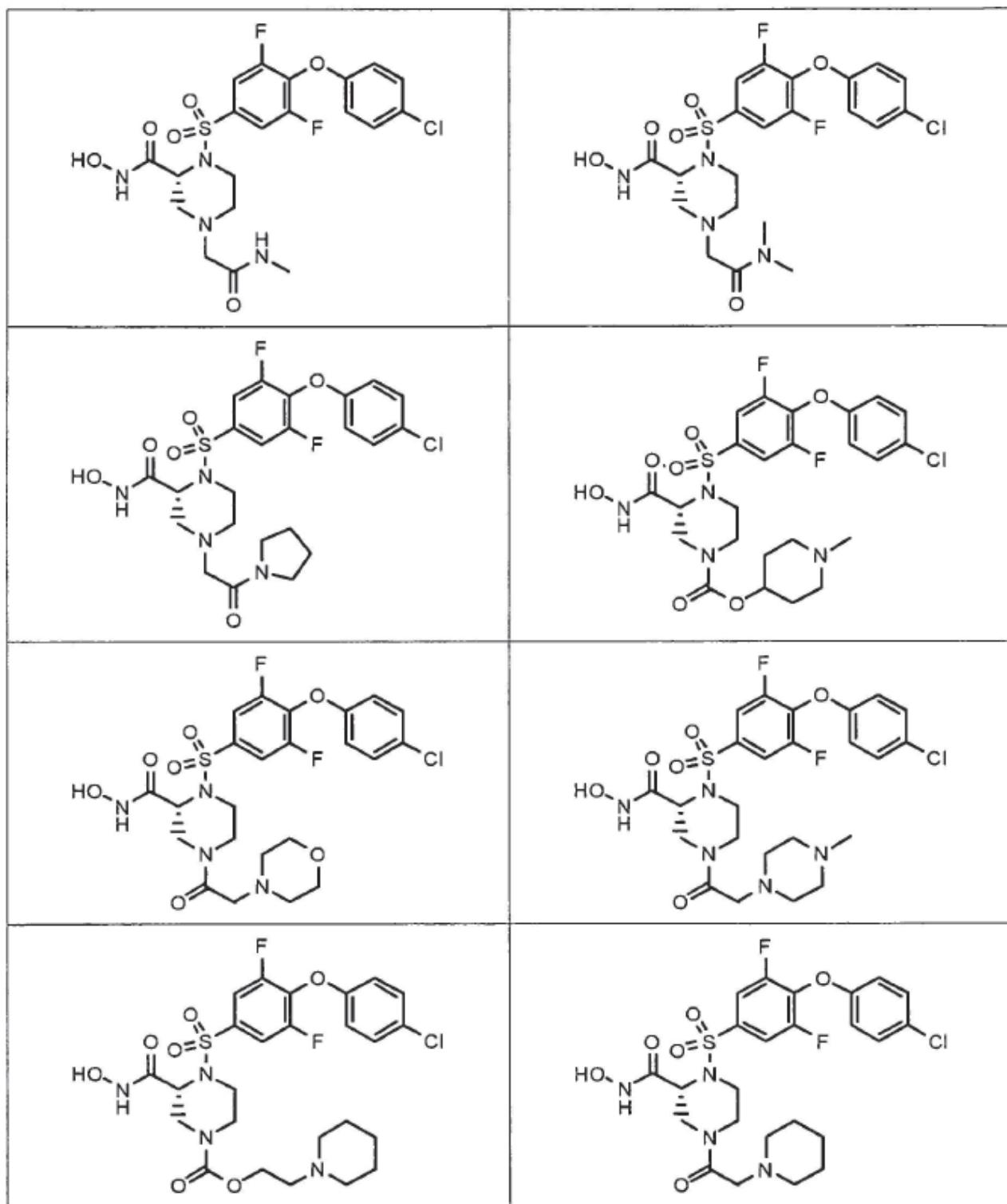
30 en el que n es 0, 1, 2, o 3;
 siempre que un O o S no estén individualmente unidos a otro O o S.

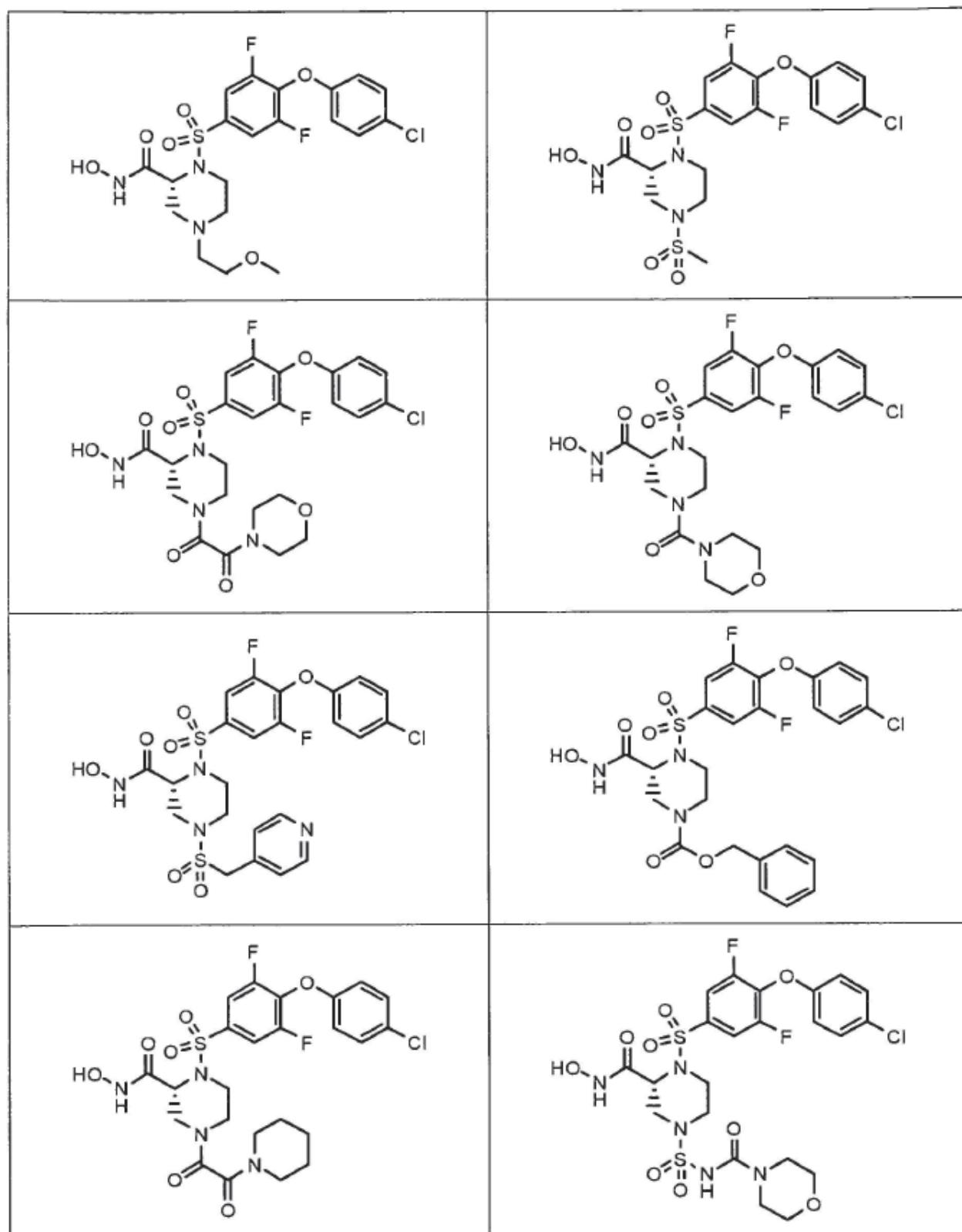


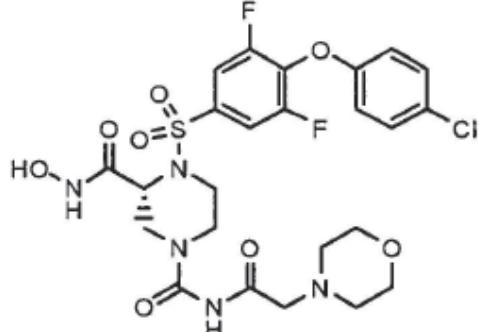
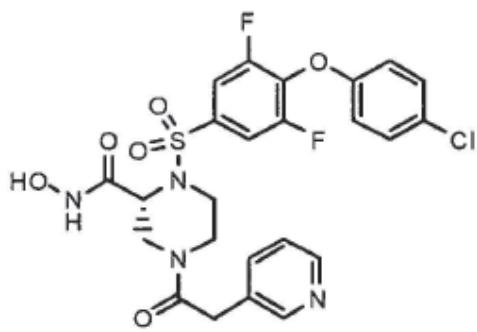
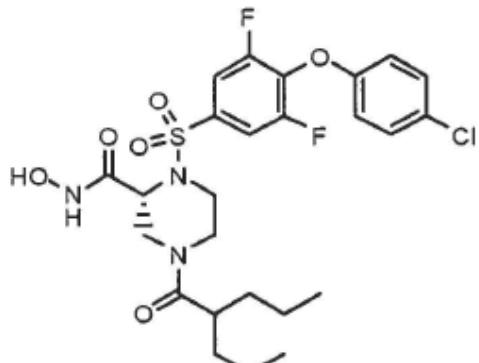
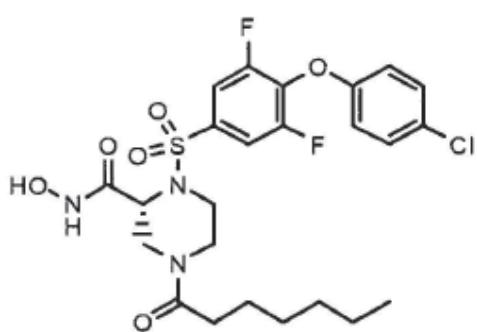
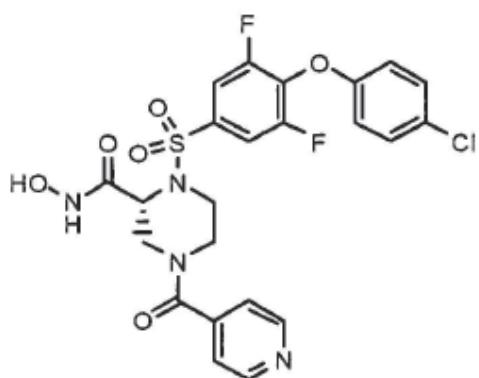
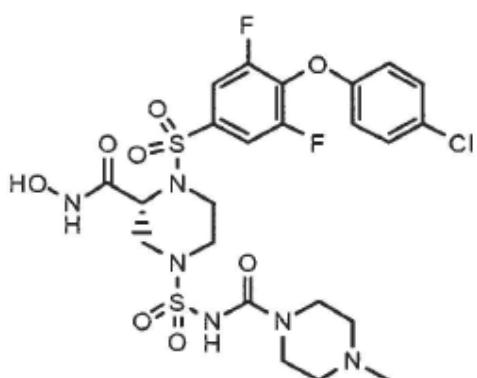
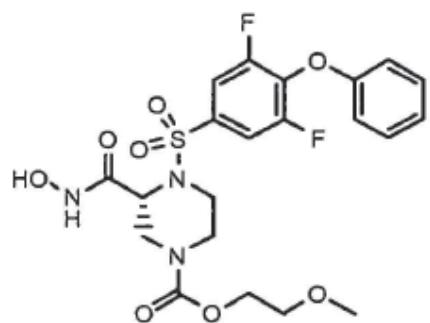
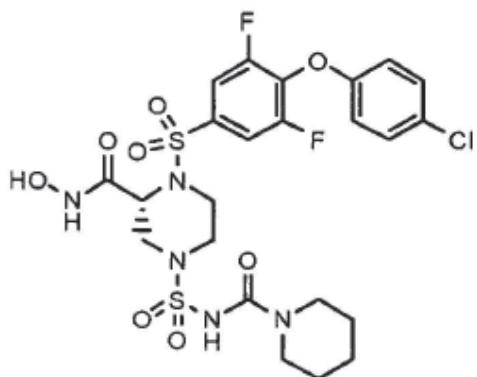
35

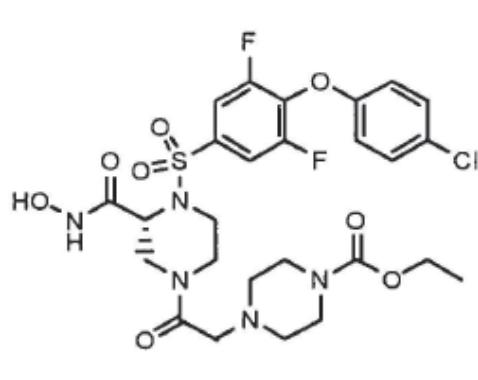
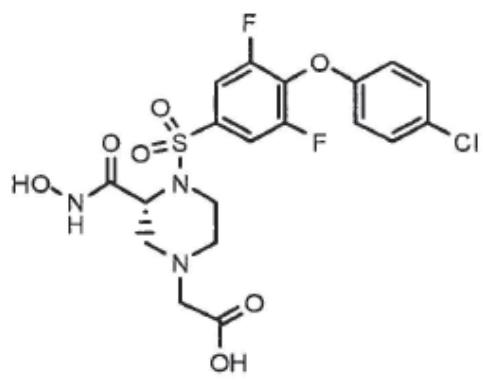
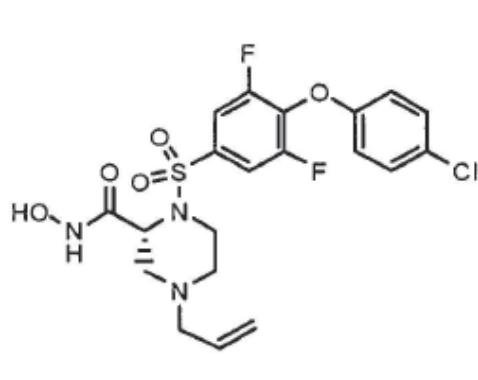
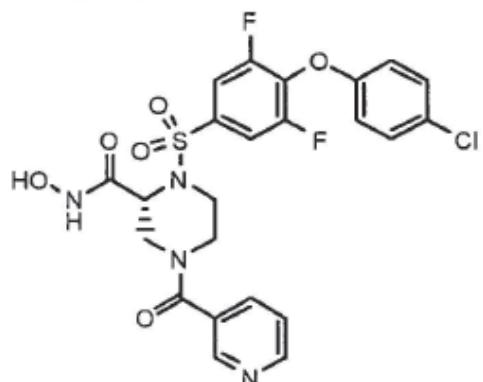
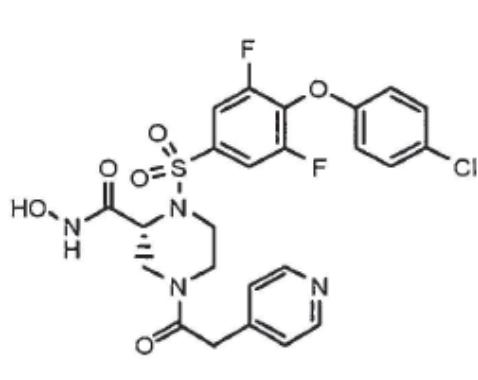
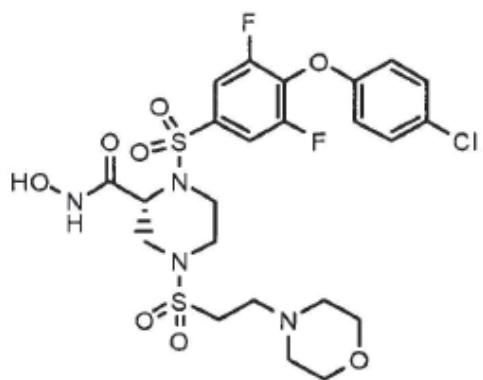
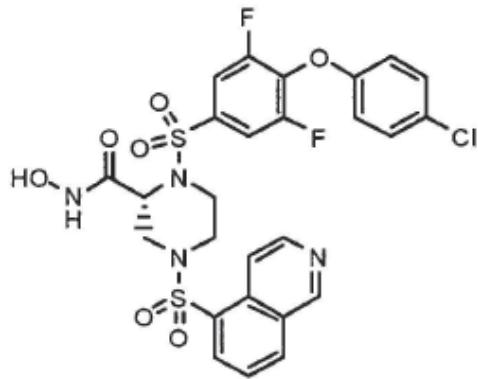
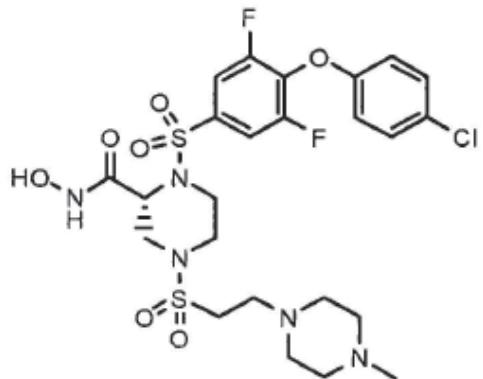
2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

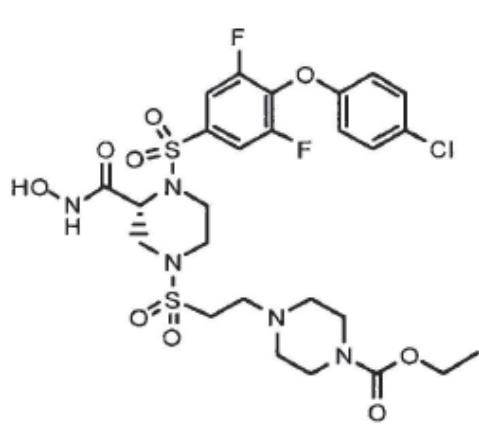
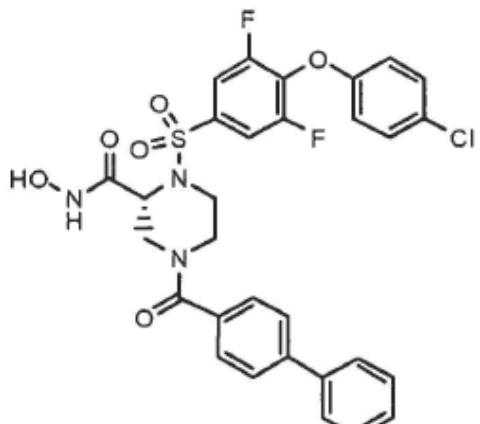
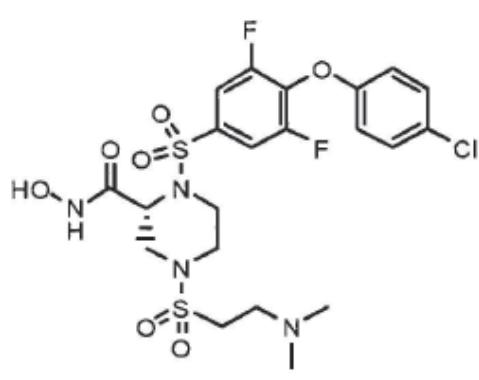
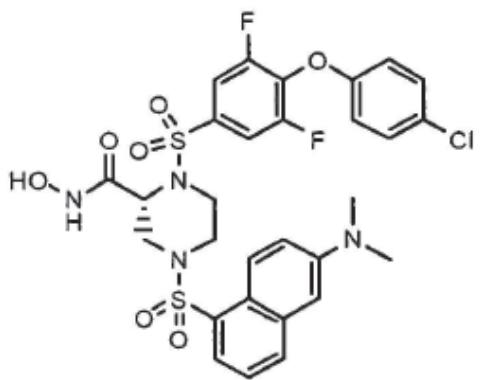
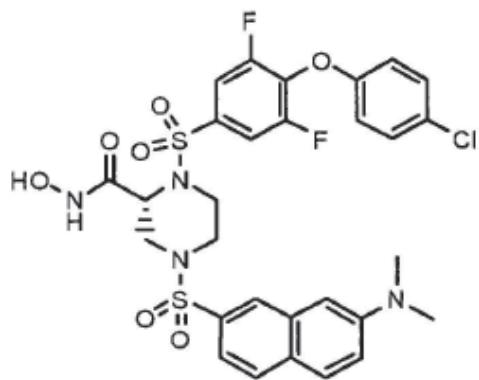
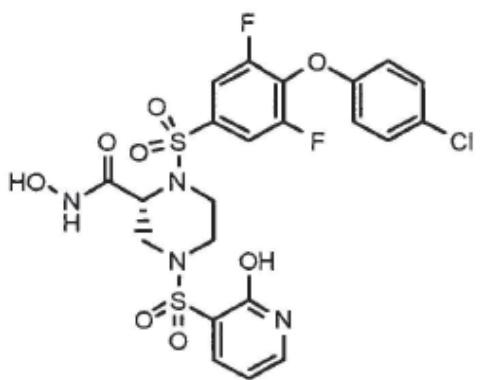
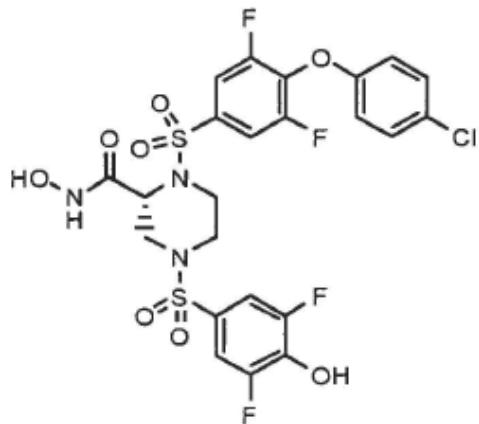
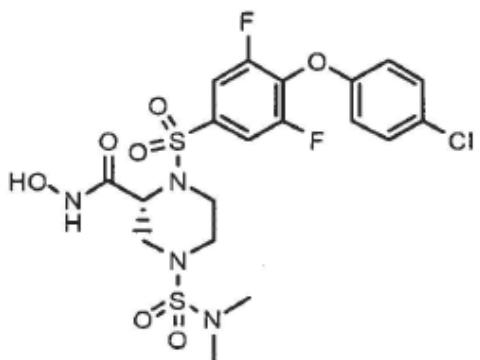


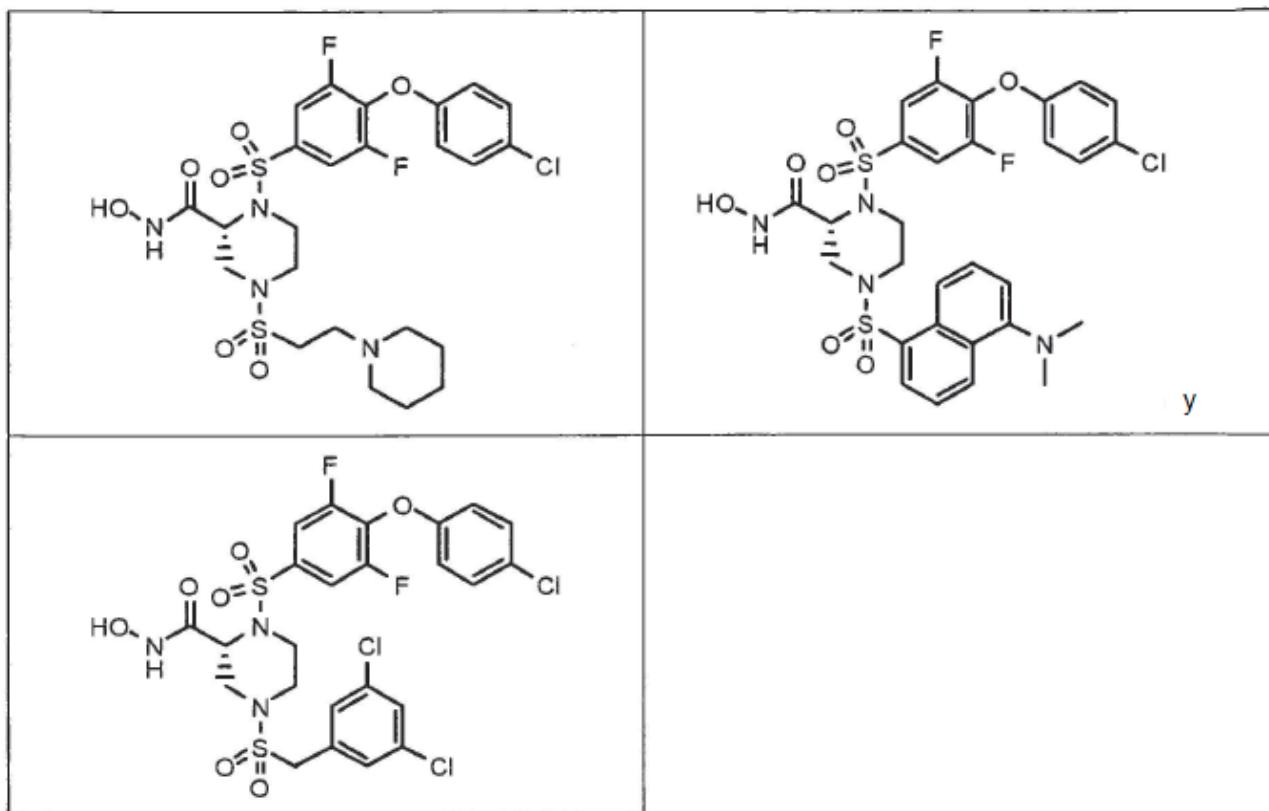






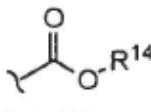
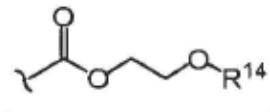
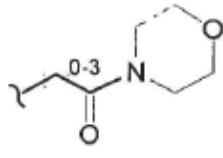
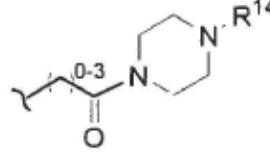
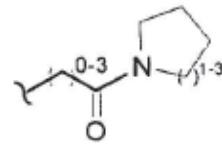
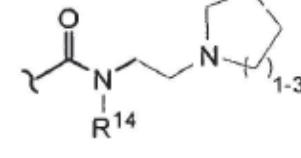
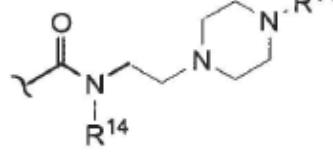
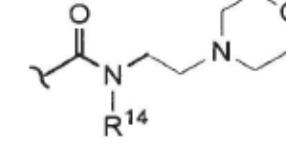
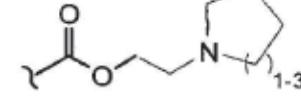
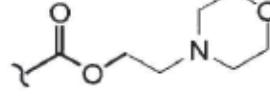
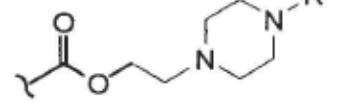






o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que $-L^1-R^1$ se selecciona de entre:

$-R^{14}$		
		
		
		

		<img alt="Chemical structure 135: A 3D-like molecule with a central carbonyl group (C=O) bonded to a

en el que cada R^{14} se selecciona independientemente de -H, $-(CH_2)_{1-3}CO_2H$, alquilo, alcoxi, alquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que Z es $-C(R^{15})=$ o $-C(H)=$ y p es al menos uno.

5

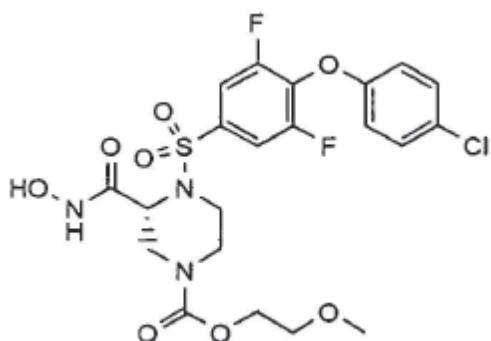
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tdiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoaxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

10 6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido, con al menos un halógeno.

15 7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que p es al menos dos.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que $-L^1-R^1$ es $-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_2OR^{14}$.

20 9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



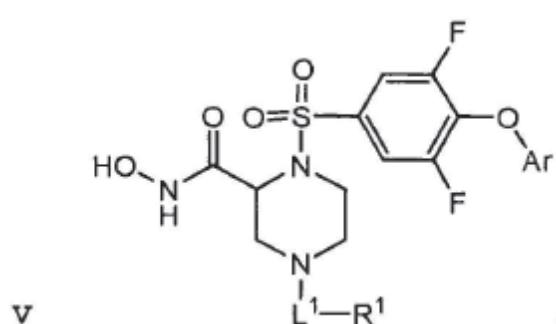
10. El compuesto según la reivindicación 3, en el que Z es $-N=$.

25 11. El compuesto según la reivindicación 10, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tdiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoaxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

30 12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que Ar es tetrahidronaftaleno opcionalmente sustituido.

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que $-L^1-R^1$ es $-C(=O)OR^{14}$ o $-(CH_2)_{2-3}OR^{14}$.

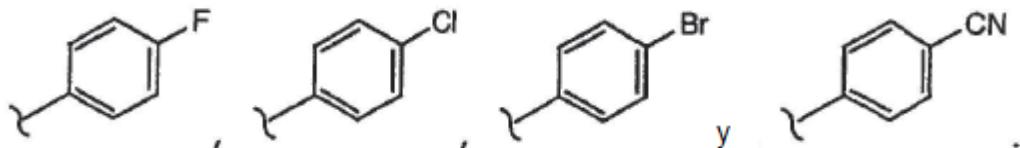
35 14. El compuesto según la reivindicación 3, de fórmula V,



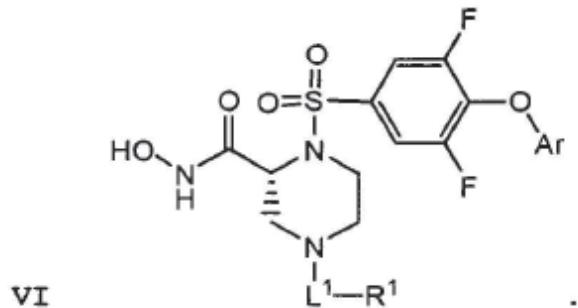
40 15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftaleno, cromen-2-ona, dibenzofurano, pirilo, furilo, piridilo, 1,2,4-tdiazolilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo e isoaxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alcoxi, amino, carboxi, ciano, halógeno e hidroxi.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que Ar es fenilo, opcionalmente sustituido, con al menos un halógeno.

5 17. El compuesto según la reivindicación 15, en el que Ar se selecciona de,



18. El compuesto según la reivindicación 16, en el que la estereoquímica absoluta es según la fórmula VI,



10

19. El compuesto según la reivindicación 18, en el que $-\text{L}^1-\text{R}^1$ es $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ o $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OR}^{14}$.

15

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 para la utilización en el tratamiento del cáncer, la artritis o una enfermedad relacionada con la angiogenia, en la que dicha enfermedad relacionada con la angiogenia es la nefropatía, la insuficiencia cardiaca, la aterosclerosis, la embolia cerebral, inflamaciones, úlceras, la infecundidad, el esclerodermia, la endometriosis, el mesotelioma o la diabetes.