

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 866**

51 Int. Cl.:

C07D 217/08	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 209/44	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4035	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06807508 .4**
- 96 Fecha de presentación: **24.10.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1951674**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54

Título: **DERIVADOS DE SULFONAMIDA Y SU USO PARA LA MODULACIÓN DE METALOPROTEINASAS.**

30

Prioridad:
26.10.2005 EP 05110035
26.10.2005 US 730404 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73

Titular/es:
MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH

72

Inventor/es:
GERBER, Patrick;
SWINNEN, Dominique y
BOMBRUN, Agnes

74

Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 866 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

Derivados de sulfonamida y su uso para la modulación de metaloproteinasas.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida de Fórmula (I), a sus composiciones farmacéuticas, a métodos para su preparación y a su uso en el tratamiento y /o la profilaxis de de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades respiratorias y fibrosis. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de sulfonamida para la modulación, notablemente la inhibición, de la actividad o el funcionalmente de las metaloproteinasas de matriz.

10 Antecedentes de la invención

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) que llevan su nombre por su dependencia de un ión metálico (zinc) en el sitio activo.

15 Las metaloproteinasas de matriz (MMP) forman una subfamilia de metaloproteinasas que tiene una función biológica principal de catalizar la descomposición de tejido conjuntivo o matriz extracelular a través de su capacidad de hidrolizar diversos componentes del tejido o la matriz, tales como colágenos, gelatinas, proteoglicanos, fibronectinas y elastina.

20 La familia de la metaloproteinasas de matriz se divide además de acuerdo con su función y sustratos (*Visse et al., 2003, Circ. Res., 92: 827-839*) y comprende colagenasas (MMP-1, MMP-8, MMP-13 y MMP-18), gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), estromelisininas (MMP-3, MMP-10 y MMP-11), MMP de tipo membrana (MT-MMP-1 a MT-MMP-6 y MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 y MMP-25), matrilisininas (MMP-7 y MMP-26) y otras MMP no clasificadas tales como metaloelastasa (MMP-12), enamelinina (MMP-20), epilisinina (MMP-28), MMP-19, MMP-22 y MMP-23.

25 Aparte de su función en la degradación del tejido conjuntivo, las MMP están implicadas en la biosíntesis de TNF-alfa y en el procesamiento de proteólisis post-traducción, o desprendimiento de proteínas de membrana biológicamente importantes (*Hooper et al., 1997, Biochem J., 321: 265-279*). Las MMP, por ejemplo, contribuyen al crecimiento local y a la propagación de lesiones malignas y, en consecuencia, han sido diana del desarrollo de un fármaco antitumoral (*Fingleton et al., 2003, Expert Opin. Ther. Targets, 7(3):385-397*). Se ha demostrado que los trastornos tales como los trastornos inflamatorios como la artritis (*Clark et al., 2003, Expert. Opin. Ther Targets, 7(1):19-34*), enfermedades respiratorias tales como el enfisema, la arteriosclerosis (*Galis et al., 2002, Ore. Res., 90:251-262*), trastornos neurológicos tales como enfermedades degenerativas del sistema nervioso, esclerosis múltiple (*Leppert et al., 2001, Brain Res. Rev., 36:249-257*), periodontitis (*Ingman et al., 1996, J. Clin. Periodontol., 23:127-1132*), parto prematuro (*Makratis et al., 2003, J. Matern Fetal & Neonatal Medicine, 14(3): 170-6*) y cicatrización de heridas se asocian con expresión y/o actividad de las MMP.

30 Un subconjunto recientemente definido de las metaloproteinasas, la familia de desintegrina y metaloproteinasas de zinc asociada a las células (ADAM) ha surgido como una diana terapéutica atractiva, en especial para el cáncer. Se han identificado por lo menos veintitrés ADAM diferentes hasta ahora. ADAM-17, también conocida como enzima convertidora del factor alfa de necrosis tumoral (en lo sucesivo "TACE"), es la ADAM más conocida.

35 TACE es responsable de la escisión del factor alfa de necrosis tumoral ligado a las células ("TNF- α). TNF- α está implicado en muchas enfermedades e infecciones autoinmunitarias. Además, TNF- α es el mediador más importante en la respuesta inflamatoria observada en septicemia y choque septicémico. Se han desarrollado varios inhibidores de TACE y se describieron en *Watson, 2002, 1Drugs, 5(12): 1151-1161*.

40 Se ha creado una amplia variedad de inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMPI) (*Skiles et al., 2001, Current Medicinal Chemistry, 8, 425-474; Henrotin et al., 2002, Expert Opin. Ther. Patents, 12(1):29-43*). No obstante, muchos MMPI exhiben un síndrome músculo-esquelético (tendinitis, fibroplasias, mialgia, artralasia) como efecto colateral limitante de la dosis. Se ha propuesto que la inhibición de MMP-1 o MMP-14 puede ser responsable de estos efectos.

El documento WO 01/87844 describe derivados de ácido hidroxámico y ácido carboxílico con acción inhibidora de MMP y TNF para uso en el tratamiento del cáncer, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, infecciosa u ocular.

El documento WO 2004/006926 describe derivados de sulfonilpiperidina que contienen un grupo arilo o heteroarilo para uso como inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP), en particular TACE.

50 Por lo tanto, existe una necesidad cada vez mayor de desarrollar inhibidores de metaloproteinasas de matriz con un perfil de especificidad bien definido.

Se han descrito los inhibidores específicos, especialmente hacia MMP-1, incluyendo los inhibidores de MMP-13 (*Slotnicki ,et al., 2003, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 6(5):742-759*), los inhibidores de MMP-

12 (*Expert. Opin. Ther. Patents*, 2004, 14(11):1637-1640), y los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 (*Wada et al*, 2002, *J. Biol. Chem.* 45: 219-232). La alta relevancia de la vía de la metaloproteinasas en algunas enfermedades ampliamente propagadas acentúa la necesidad de desarrollar inhibidores, lo que incluye inhibidores selectivos de MMP, especialmente de MMP-12.

5 Ya que se ha observado producción excesiva de TNF- α en varias patologías también caracterizadas por degradación de tejido mediada por MMP, los compuestos que inhiben las MMP y/o la producción de TNF- α pueden también tener ventajas particulares en enfermedades en las que están implicados ambos mecanismos.

Sumario de la invención

10 Es un objeto de la invención proveer sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de trastornos relacionados con trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, y parto prematuro.

15 Es otro objeto de la presente invención proveer sustancias que sean adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de esclerosis múltiple, artritis tal como artrosis y artritis reumatoide, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva.

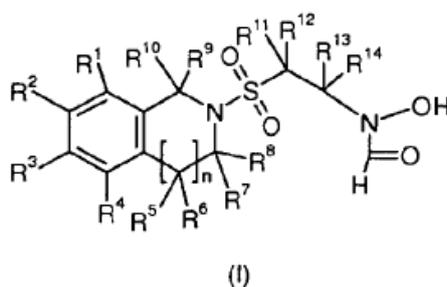
20 Es notablemente un objeto de la presente invención proveer compuestos químicos que sean capaces de modular, especialmente de inhibir, la actividad o la función de las metaloproteinasas de matriz, especialmente gelatinasas y elastasas en mamíferos, especialmente en seres humanos. Es notablemente un objeto de la presente invención proveer compuestos químicos que sean capaces de modular, especialmente de inhibir, la actividad o función de TACE, especialmente en mamíferos, especialmente en seres humanos.

25 Es otro objeto de la presente invención proveer una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas seleccionadas entre trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, cáncer y tumores malignos, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

Es otro objeto de la presente invención proveer procedimientos para elaborar compuestos químicos de acuerdo con la invención.

30 Finalmente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y tumores malignos, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, y parto prematuro.

En un primer aspecto, la invención provee derivados de sulfonamida de Fórmula (I):



35 en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno y R², R³, R¹³, R¹⁴ y n se definen en la descripción detallada.

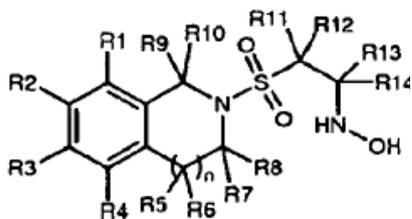
En un segundo aspecto, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) para uso como medicamento, en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades que se mencionan a continuación.

40 En un tercer aspecto, la invención provee un uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, cáncer y tumores malignos, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

En un cuarto aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) y su vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un quinto aspecto, la invención provee métodos de síntesis de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

En un sexto aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la Fórmula (II):

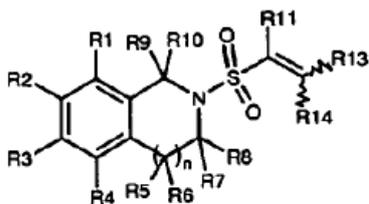


(II)

5

en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno, y R², R³, R¹³, R¹⁴ y n se definen en la descripción detallada.

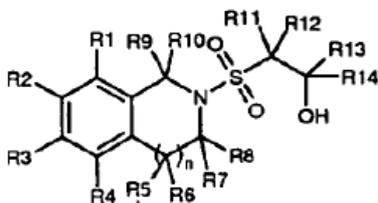
En un séptimo aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la Fórmula (III):



(III)

10 en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno y R², R³, R¹³, R¹⁴ y n s definen en la descripción detallada.

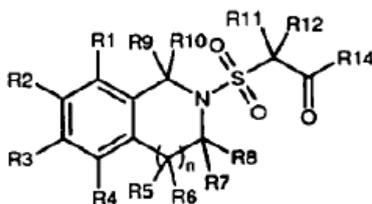
En un octavo aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI):



(VI)

15 en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno y R², R³, R¹³, R¹⁴ y n se definen en la descripción detallada.

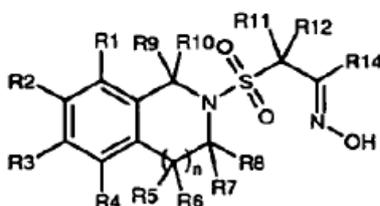
En un noveno aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la Fórmula (VIII):



(VIII)

en la que $R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ son hidrógeno y R^2, R^3, R^{13}, R^{14} y n se definen en la descripción detallada.

En un décimo aspecto, la invención provee compuestos de acuerdo con la Fórmula (IX):



(IX)

5

en la que $R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ son hidrógeno y R^2, R^3, R^{13}, R^{14} y n se definen en la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención:

10 Los siguientes párrafos proveen definiciones de los distintos restos químicos que conforman los compuestos de acuerdo con la invención y tienen como fin aplicarse de manera uniforme en toda la memoria y las reivindicaciones, a menos que otra definición expresamente establecida provea una definición más amplia.

El término "MMP" se refiere a "metaloproteinasas de matriz". Para revisiones recientes de MMP, véanse *Visse et al., 2003 anteriormente mencionado; Fingleton et al., 2003, anteriormente mencionado; Clark et al., 2003, anteriormente mencionado y Doherty et al, 2002, Expert Opinion Therapeutic Patents 12(5):665-707.*

15 Los ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de dichas MMP son:

Colagenasas: usualmente asociadas con enfermedades vinculadas a la descomposición de tejido basado en colágeno, p. ej., artritis reumatoide y artrosis:

20 MMP-1 (también conocida como colagenasa 1, o colagenasa de fibroblastos), sustratos colágeno I, colágeno II, colágeno III, gelatina, proteoglicanos. Se cree que la expresión excesiva de esta enzima se asocia a enfisema, hiperqueratosis y aterosclerosis, expresada en exceso sola en carcinoma papilar.

MMP-8 (también conocida como colagenasa 2, o colagenasa de neutrófilos), sustratos colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno V, colágeno VII, colágeno IX, cuya expresión excesiva de gelatina puede conducir a úlceras crónicas no cicatrizantes.

25 MMP-13 (también conocidas como colagenasa 3), sustratos colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno IV, colágeno IX, colágeno X, colágeno XIV, fibronectina, gelatina, recientemente identificada como expresada excesivamente sola en carcinoma de mama e implicada en artritis reumatoide.

Estromelisinás:

30 MMP-3 (también conocida como estromelisina 1), sustratos colágeno III, colágeno IV, colágeno V, colágeno IX, colágeno X, laminina, nidogen, cuya expresión excesiva se cree está implicada en aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

Gelatinasas – se cree que la inhibición ejerce un efecto favorable sobre el cáncer, en particular invasión y metástasis.

MMP-2 (también conocida como gelatina A, gelatinasa de 72 kDa, colagenasa de membrana basal o proteoglicanasa), sustratos Colágeno 1, Colágeno II, Colágeno IV, Colágeno V, Colágeno VII, Colágeno X, Colágeno XI, colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen, se cree está asociada con la progresión de tumores a través de la especificidad para el colágeno de tipo IV (alta expresión observada en tumores sólidos y se cree que está asociada con su capacidad de crecer, invadir, desarrollar nuevos vasos sanguíneos y metástasis) y que está implicada en inflamación pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria (*Krishna et al., 2004, Expert Opin. Invest. Drugs, 13(3): 255-267*).

MMP-9 (también conocida como gelatinasa B o gelatinasa de 92 kDa), sustratos Colágeno 1, Colágeno III, Colágeno IV, Colágeno V, Colágeno VII, Colágeno X, Colágeno XIV, elastina, fibronectina, gelatina, nidogen. Se cree que la enzima anterior se asocia con la progresión de tumores a través de la especificidad para el Colágeno del tipo IV, que ha de ser liberado por eosinófilos en respuesta a factores exógenos tales como contaminantes del aire, alérgenos y virus, que se han de implicar en la respuesta inflamatoria en esclerosis múltiple (*Opdenakker et al, 2003, The Lancet Neurology, 2, 747-756*) y asma que se ha de implicar en inflamación pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y/o asma (*Krishna et al., 2004, anterior*). Se cree que MMP-9 está también implicada en apoplejía (*Horstmann et al, 2003, Stroke, 34(9): 2165-70*).

MMP no clasificadas:

MMP-12 (también conocida como metaloelastasa, elastasa de macrófagos humanos o HME), sustratos fibronectina, laminina, que se cree cumple una función en la inhibición y regulación de inflamación en el crecimiento tumoral, como esclerosis múltiple (*Vos et al, 2003, Journal of Neuroimmunology, 138, 106-114*) y que cumple una función patológica en enfisema, EPOC (*Belvisi et al, 2003, Inflamm. Res. 52: 95-100*) y en aterosclerosis, aneurisma y restenosis.

La expresión "trastorno asociado a MMP" se refiere a un trastorno que es tratable de acuerdo con la invención y que abarca todos los trastornos en los que la expresión y/o actividad de por lo menos una MMP necesita disminuirse independientemente de la causa de dichos trastornos. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, aquellos causados por la degradación inapropiada de la matriz extracelular (ECM).

Los ejemplos ilustrativos pero no limitativos de dichos trastornos asociados a MMP son: cáncer, como cáncer de mama y tumores sólidos; trastornos inflamatorios tales como por ejemplo enfermedades inflamatorias de los intestinos y neuroinflamación tal como esclerosis múltiple; enfermedades pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema, asma, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria; enfermedad dentales tales como enfermedad periodontal y gingivitis; enfermedades de las articulaciones y los huesos tales como artrosis y artritis reumatoide; hepatopatías tales como fibrosis hepática, cirrosis y hepatopatía crónica; enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, pancreatitis, lupus, glomerulosclerosis, esclerosis sistémica, fibrosis de la piel, fibrosis post-radiación y fibrosis quística; patologías vasculares tales como aneurisma aórtico, aterosclerosis, hipertensión, cardiomiopatía e infarto de miocardio; restenosis; trastornos oftalmológicos tales como retinopatía diabética, síndrome de sequedad ocular, degeneración macular y ulceración córnea, y enfermedades degenerativas del sistema nervioso central tales como esclerosis lateral amiotrófica.

Los inhibidores de TACE de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de diversos trastornos, tales como enfermedades inflamatorias/autoinmunitarias que incluyen, aunque sin limitarse a ello, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedades inflamatorias gastrointestinales, y lupus eritematoso sistémico; lesiones de reperfusión; síndromes de respuesta inflamatoria sistémica que incluyen, aunque sin limitarse a ello, septicemia, quemaduras, pancreatitis y síndrome de dificultad respiratoria; enfermedades alérgicas y dermatológicas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, hipersensibilidad del tipo demorado, psoriasis, asma, eczema, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; enfermedades cardiovasculares que incluyen, aunque sin limitarse a ello, hiperlipidemia, infarto de miocardio, aterosclerosis, arteriosclerosis y restenosis; enfermedades metabólicas; enfermedades neurológicas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, aneurisma y apoplejía; rechazo a trasplantes; enfermedades de cáncer y tumores malignos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, cáncer colorrectal y leucemias; enfermedades renales que incluyen, aunque sin limitarse a ello, síndromes nefróticos y glomerulonefritis; enfermedades infecciosas que incluyen, aunque sin limitarse a ello, infección por VIH y neuropatía. Los ejemplos de enfermedades para las cuales son útiles los inhibidores de TACE en su tratamiento se describen en *Watson, 2002, anterior*.

En el contexto de la presente invención, los términos "sustancia" o "sustancias", "compuesto" o "compuestos" y las expresiones "derivado de sulfonamida" o "derivados de sulfonamida" se utilizan prácticamente con el mismo significado.

"Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-hexilo y similares. Por analogía, "alquilo C₁-C₁₂" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo grupos "alquilo C₁-C₆" y grupos heptilo, octilo, nonilo, decanoilo, undecanoilo y dodecanoilo, y "alquilo C₁-C₁₀" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 10 átomos de carbono, "alquilo C₁-C₈" se

refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 8 átomos de carbono, y "alquilo C₁-C₅" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 5 átomos de carbono.

5 "Heteroalquilo" se refiere a alquilo C₁-C₁₂, preferiblemente alquilo C₁-C₆, donde por lo menos un carbono se ha reemplazado con un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, incluyendo 2-metoxietilo. "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (p. ej., fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo). Ariilo incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

"Alquil C₁-C₆-ariilo" se refiere a grupos ariilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metilfenilo, etilfenilo y similares.

"Ariilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo bencilo y similares.

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillo condensado. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituido.

20 "Alquil C₁-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metilfurilo y similares.

"Heteroarilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furilmetilo y similares.

25 "Alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo, que preferiblemente tienen entre 2 y 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1 o 2 sitios de insaturación de alquenilo. Los grupos alquenilo preferidos incluyen etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares. "Alquenil C₂-C₆-ariilo" se refiere a grupos ariilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, incluyendo vinilfenilo y similares.

"Ariil-alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente ariilo, incluyendo fenilvinilo y similares.

30 "Alquenil C₂-C₆-heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, incluyendo vinilpiridinilo y similares.

"Heteroaril-alquenilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinilvinilo y similares.

35 "Alquinilo C₂-C₆" se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen por lo menos 1-2 sitios de insaturación de alquinilo, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

"Cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo sencillo (p. ej., ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., norbornilo). Cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

40 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se reemplazan con heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, NR, R definidos como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahydrofurano y similares.

"Alquil C₁-C₆-cicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metilciclopentilo y similares.

45 "Cicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo C₃-C₈, incluyendo 3-ciclopentilpropilo y similares.

"Alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo 1-metilpiperazina y similares.

50 "Heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 4-metil piperidilo y similares. "Carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

- "Carboxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.
- 5 "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye "alquilo C₁-C₁₂", preferiblemente "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".
- "Acilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo acetilo, 2-acetiletilo y similares.
- "Acilarilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.
- 10 "Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".
- "Aciloxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo éster etílico de ácido propiónico y similares.
- 15 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆". Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.
- "Alcoxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alcoxi que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metoxi, metoxietilo y similares.
- 20 "Alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆" o "heteroalquilo". "Alcoxicarbonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, incluyendo 2-(benciloxicarbonil)etilo y similares.
- "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", incluyendo N-fenilformamida.
- 25 "Aminocarbonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil acetamida, N,N-Dietil-acetamida y similares.
- "Acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".
- 30 "Acilaminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.
- "Ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", y donde R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.
- 35 "Ureidoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.
- 40 "Carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil C₁-C₆-arilo" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".
- 45 "Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R,R' es independientemente hidrógeno o "alquilo C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquil C₁-C₆-arilo" o "alquil C₁-C₆- heteroarilo", o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8-miembros. "Aminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.
- 50 "Amonio" se refiere a un grupo positivamente cargado -N⁺RR'R", en el que cada R,R',R" es independientemente "alquilo C₁-C₆" o "alquil C₁-C₆- arilo" o "alquil C₁-C₆- heteroarilo", o "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

"Amonioalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etilpirrolidinio y similares.

"Halógeno" se refiere a átomos de fluro, cloro, bromo y yodo.

5 "Sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona entre H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógeno, p. ej., un grupo -OSO₂-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "heteroarilalquino C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

10 "Sulfoniloxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etilo y similares.

15 "Sulfonilo" se refiere a un grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona entre H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO₂-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "heteroarilalquino C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

"Sulfonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

20 "Sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona entre H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "heteroarilalquino C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

"Sulfinilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

25 "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF₃, "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "alquinoheteroarilo C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆". Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares. "Sulfanilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

30 "Sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "heteroarilalquino C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆". "Sulfonilaminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

35 "Aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquino C₂-C₆", "heteroarilalquino C₂-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

40 "Aminosulfonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

45 "Sustituido o no sustituido": a menos que estén limitados por la definición del sustituyente individual, los grupos anteriormente expuestos, como grupos "alqueno", "alquino", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", etc. pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquino C₂-C₆", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "cicloalquilalquilo C₁-C₆", "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxycarbonilo", "ureido", "arilo", "carbamato", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y similares.

50 "Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos de Fórmula (I) especificados a continuación. Los ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de adición base formadas por reacción de los compuestos de Fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tal como aquellos seleccionados del grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalino-térreos (p. ej., calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina,

55

etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaina, piperidina piperazina y similares se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

También se encuentran comprendidas las sales formadas a partir de sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), como también sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poli-galacturónico, como también sales formadas con aminoácidos básicos tales como Lisina o Arginina.

"Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor, es capaz de proveer, directa o indirectamente, la actividad descrita en este documento. El término "indirectamente" también abarca profármacos que pueden convertirse a la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o metabolismo. Dicho profármaco está comprendido por el compuesto de fármaco activo propiamente dicho y un grupo de enmascaramiento químico. Por ejemplo, un grupo de enmascaramiento químico para derivados de alcohol podría seleccionarse entre éster de ácido carboxílico (p. ej., acetato, éster de lisina) o ésteres de ácido fosfórico (p. ej., monoéster de ácido fosfórico).

"Exceso enantiomérico " (ee) se refiere a los productos que se obtienen por una síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que implica materiales de partida no racémicos y/o reactivos o una síntesis que comprende por lo menos una etapa enantioselectiva, donde se produce un exceso de un enantiómero en el orden de por lo menos aproximadamente 52% ee.

Un "interferón" o "IFN", según se utiliza en este documento, tiene como fin incluir cualquier molécula definida como tal en la bibliografía, que comprende, por ejemplo, cualquiera de los tipos de IFN mencionados en la sección anterior "Antecedentes de la invención". En particular, IFN- α , IFN- β e IFN- γ se incluyen en la definición anterior. IFN- β es el IFN preferido de acuerdo con la presente invención. El IFN- β adecuado de acuerdo con la presente invención se comercializa, p. ej., como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering).

La expresión "interferón-beta (IFN-beta o IFN- β)", según se utiliza en este documento, tiene como fin incluir interferón de fibroblastos, en particular de origen humano, obtenido por aislamiento de fluidos biológicos u obtenido por técnicas de ADN recombinante a partir de células hospedantes procarióticas o eucarióticas, como también sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos. Preferiblemente, IFN-beta pretende significar Interferón beta-1a recombinante.

El IFN- β adecuado de acuerdo con la presente invención se comercializa, p. ej., como Rebif® (Serono), Avonex® (Biogen) o Betaferon® (Schering). El uso de interferones de origen humano también se prefiere de acuerdo con la presente invención. El término interferón, según se utiliza en este documento, tiene como fin abarcar sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

Rebif® (interferón- β recombinante) es el más reciente desarrollo en la terapia de interferón para esclerosis múltiple (MS) y representa un importante avance en el tratamiento. Rebif® es interferón (IFN)-beta la, producido a partir de líneas celulares mamíferas. Se estableció que el interferón beta-1a, administrado subcutáneamente tres veces por semana, es eficaz en el tratamiento de esclerosis múltiple caracterizada por recaídas y remisiones (RRMS). El interferón beta-1a puede tener un efecto positivo sobre el curso a largo plazo de MS, reduciendo la cantidad y gravedad de recaídas y reduciendo la carga de la enfermedad y la actividad de la enfermedad según lo medido por RMN.

La dosificación de IFN- β en el tratamiento de MS caracterizada por recaídas y remisiones de acuerdo con la invención depende del tipo de IFN- β utilizado.

De acuerdo con la presente invención, si IFN es IFN- β 1b recombinante, producido en E. Coli, comercializado por la marca Betaseron®, puede administrarse preferiblemente en forma subcutánea día por medio en una dosis de aproximadamente 250 a 300 μ g u 8 MIU a 9,6 MIU por persona.

De acuerdo con la presente invención, si IFN es IFN- β la recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercializado con la marca Avonex®, puede administrarse preferiblemente por vía intramuscular una vez a la semana en una dosis de aproximadamente 30 μ g a 33 μ g o 6 MIU a 6,6 MIU por persona.

De acuerdo con la presente invención, si IFN es IFN- β la recombinante, producido en células de ovario de hámster chino (células CHO), comercializado con la marca Rebif®, puede preferiblemente administrarse por vía subcutánea tres veces por semana (TIW) en una dosis de 22 a 44 μ g o 6 MIU a 12 MIU por persona.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también comprenden sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la Fórmula (I) son sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de hidrócloruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato,

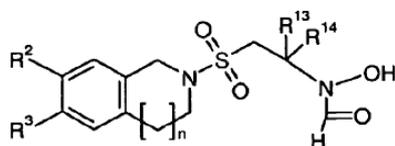
fosfato o hidrógeno fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, bencenosulfonato y *para*-toluenosulfonato.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son moduladores de las metaloproteinasas de matriz, incluyendo MMP-12. Cuando la enzima de metaloproteinasas de matriz es inhibida por los compuestos de la presente invención, la o las MMP inhibidas son incapaces de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos.

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son moduladores de la actividad o función de TACE.

Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, cáncer y tumores malignos, enfermedades respiratorias, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, parto prematuro, endometriosis y fibrosis.

En una primera realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (I), en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son hidrógeno, R¹³ y R¹⁴ tienen los significados expuestos a continuación. En esta realización preferida, los compuestos se definen por la siguiente Fórmula (Ia)



(Ia)

- en la que:
- R² y R³ se seleccionan independientemente entre:
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi -C₆ lineal o ramificado, fenoxi,
 - alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
 - un grupo heterocíclico de seis miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno
- R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;
- R¹⁴ se selecciona entre
- alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₈ uno o más enlaces C-C insaturados, o conteniendo uno o más átomos de oxígeno o azufre en la cadena de alquilo, cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con un carboxilo o un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄ lineal o ramificado,
 - fenil-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₆ un átomo de oxígeno,
 - un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; piridinil-alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C₁-C₄; furano, tetrahydrofurano; 2-tetrahydrofuran-2-iletilo, ácido pirrolidina N-carboxílico, N-alcoxycarbonilpirrolidin-2-ilo C₁-C₄ lineal o ramificado; tetrahydropirano; o
- R¹³ y R¹⁴ tomados juntos forman un cicloalquilo C₃-C₈; n es un entero seleccionado entre 0 y 1;
- como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, racematos, como también sus sales farmacéuticamente aceptables.

- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (I) en la que R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; arilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; heteroarilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; cicloalquil C₃-C₆ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (I) en la que R¹⁴ es heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (I) en la que n es 0.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (I) en la que n es 1.
- 10 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R² y R³ se seleccionan independientemente entre H y alcoxi.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ es H.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ es H; R² se selecciona entre H y alcoxi; R¹⁴ y n son como se definen en la primera realización preferida.
- 15 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹⁴ es un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; piridinil-alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C₁-C₄; furano, tetrahidrofurano; 2-tetrahidrofuran-2-iletilo, ácido pirrolidina N-carboxílico, N-alcoxicarbonilpirrolidin-2-ilo C₁-C₄ lineal o ramificado; tetrahidropirano.
- 20 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y R₁₄ es alquilo C₁-C_x lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₈ uno o más enlaces C-C insaturados o conteniendo uno o más átomos de oxígeno o azufre en la cadena de alquilo.
- 25 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y R₁₄ es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxicarbonilo C₁-C₄ lineal o ramificado.
- En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y R₁₄ es fenil-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₆ un átomo de oxígeno.
- 30 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y R₁₄ es un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; piridinil-alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C₁-C₄; furano, tetrahidrofurano; 2-tetrahidrofuran-2-iletilo, ácido pirrolidina N-carboxílico, N-alcoxicarbonilpirrolidin-2-ilo C₁-C₄ lineal o ramificado; tetrahidropirano.
- 35 En otra realización preferida, la invención provee derivados de Fórmula (Ia) en la que R¹³ y R¹⁴ tomados juntos forman un grupo ciclopentilo.
- 40 En las realizaciones preferidas anteriormente mencionadas:
- halógeno es preferiblemente flúor, cloro o bromo;
 - alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C₇, más preferiblemente alquilo C₈, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, fenoxi, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₈ uno o más enlaces C-C insaturados o conteniendo uno o más átomos de oxígeno o azufre en la cadena de alquilo es preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, sec-pentilo, trifluorometilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metil-hept-4-in-2-ilo, 1,1-dimetil-hexilo, 2-hidroxi-etilo;
 - alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado es preferiblemente metoxi, propoxi, isopropoxi
 - fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, es preferiblemente 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo;
- 50 - fenil-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, conteniendo

opcionalmente dicho alquilo C₁-C₆ un átomo de oxígeno, es preferiblemente 2-feniletilo, 2-fenil-1,1 -dimetil-etilo, benciloximetilo;

5 - un grupo heterocíclico de tres a seis miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre es preferiblemente 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno-2-ilo, tiofeno-3-ilo, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidin-5-ilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-5-piridilo, 2-piridin-3-il-etilo, N-bencil-piperidin-4-ilo, 3-furilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 2-tetrahidrofuran-2-iletilo, 1,3-dioxolano, N-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilo, 4-tetrahidropiran-ilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₄ lineal o ramificado es preferiblemente ciclopentilo, ciclopropilo, metoxicarbonilciclopropilo.

10 En la realización más preferida, la presente invención provee compuestos de fórmula (Ia) en la que R¹⁴ es 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, incluso más preferiblemente R¹³ es hidrógeno, incluso más preferiblemente R₂ y R₃ son metoxi. Un compuesto representativo es N-{2-[(6,7-di-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida.

Los compuestos de la presente invención incluyen, en particular, aquellos seleccionados del siguiente grupo:

- 15 N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]hexil}-N-hidroxi-formamida;
 N-[1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(2-tienil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- 20 N-{1-[(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida;
 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(3-tienil)etil]-N-hidroxi-formamida; N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-2-metil-2-morfolin-4-ilpropil}-N-hidroxi-formamida;
 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-pirimidin-5-iletil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxi-formamida;
- 25 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxi-formamida, sal de hidrocloreuro;
 N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida;
 N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-N-hidroxi-formamida;
 N-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- 30 N-{1-ciclopentil-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
 N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-2-etilbutil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- 35 N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-2,2-dimetilpropil}-N-hidroxi-formamida;
 N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopentiletil}-N-hidroxi-formamida;
 N-[(1R)-2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(1S)-2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-N-hidroxi-formamida;
 N-[(1S,2S)-1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2,3-dihidroxi-propil}-N-hidroxi-formamida;
- 40 N-(1-ciclopentil-2-[(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
 N-(1-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]metil)-3,3-dimetilbutil}-N-hidroxi-formamida;

- N-hidroxi-N-((1S)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)formamida;
- N-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)N-hidroxi-formamida;
- 5 N-((1S)-2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[2,2-dimetil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]hept-4-in-1-il]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2,2-dimetil-3-fenil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]propil]-N-hidroxi-formamida;
- N-hidroxi-N-((1R)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)formamida;
- 10 N-hidroxi-N-[1-[[7-metoksi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]-3-(tetrahidrofuran-2-il)propil]formamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(2-etil-1-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)butil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-etil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]butil)-N-hidroxi-formamida;
- 15 N-(2-etil-1-[[7-metoksi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)butil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-2-metilpropil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(3,3-dimetil-1-[[7-propoksi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)butil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- 20 N-[3,3-dimetil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]butil)-N-hidroxi-formamida;
- terc-butil(2RS)-2-((1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1-[formil(hidroxi)amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato
- N-hidroxi-N-((1S)-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil)formamida;
- 25 terc-butil(2RS)-2-((1RS)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1-[formil(hidroxi)amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato
- N-hidroxi-N-(1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)formamida;
- N-(1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-3-hidroxi-propil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1-(hidroximetil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[1-[[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]-2-metilpropil]-N-hidroxi-formamida;
- 30 N-hidroxi-N-(1-[[7-isopropoksi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-3-metilbutil]formamida;
- N-[2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1-(3-furil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-((1-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[1-[[7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]-3-(metiltio)propil]-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)-3-metilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- 35 N-((2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)-1,1-dimetiletil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(2-(benciloxi)-1-[[7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(2-(benciloxi)-1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(benciloxi)-1-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-((1-ciclopentil-2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;

- N-[2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(fenoximetil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]ciclopentil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2,2-dimetil-1-[[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]heptil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopentiletil]-N-hidroxi-formamida;
- 5 N-(1-[[[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2,2-dimetilpropil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-N-hidroxi-formamida;
- 2-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)-amino]etil]ciclopropanocarboxilato de etilo
- N-(1-ciclopentil-2-[[7-(3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[[7-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- 10 N-(1-ciclopentil-2-[[7-(3-hidroxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- ácido 2-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil]ciclopropanocarboxílico
- N-[1-ciclopropil-2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopropiletil]-N-hidroxi-formamida;
- 15 N-(1-ciclopropil-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-ciclopropil-2-[[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-4,4,4-trifluorobutil]-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[[7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- 20 N-{1-ciclopentil-2-[[7-piridin-4-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[[5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-ciclopentil-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-ciclopropil-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)-N-hidroxi-formamida;
- 25 N-{1-ciclopropil-2-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopropil-2-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[[[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-piridin-3-ilpropil]-N-hidroxi-formamida.

En otra realización de la invención se proveen derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para uso como medicamento.

- 30 En otra realización de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende por lo menos un derivado de sulfonamida de acuerdo con la invención y su vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, apoplejía, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y tumores malignos, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, enfermedades respiratorias y fibrosis, incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria de los intestinos, artritis, psoriasis, asma, enfisema, parto prematuro, endometriosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática, fibrosis pulmonar, pancreática, dérmica y hepática.

En otra realización de la invención se proveen derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre enfermedad inflamatoria de los intestinos, esclerosis múltiple, artrosis, artrosis y artritis reumatoide.

5 En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre asma, enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno seleccionado entre fibrosis pulmonar, pancreática, dérmica y hepática.

10 En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno en el que el trastorno es cáncer o un tumor maligno.

15 En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad de la metaloproteinasas de matriz. Particularmente, se provee un uso de acuerdo con la invención en el que dicha metaloproteinasas de matriz es MMP-12.

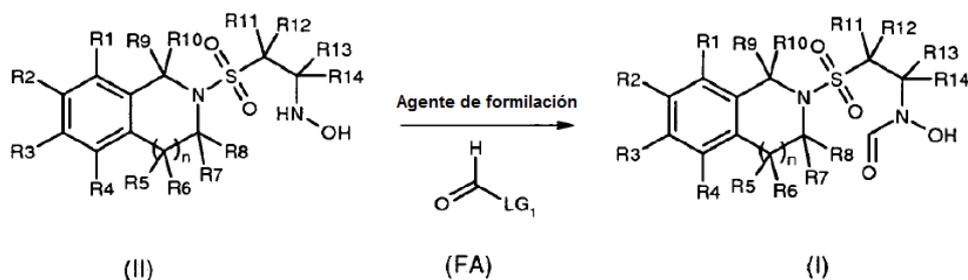
En otra realización, los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores selectivos de metaloproteinasas seleccionadas entre MMP-2, MMP-9 y/o MMP-12 sobre MMP-1.

20 En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la modulación, en particular para la inhibición, de la actividad de TACE. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores selectivos de TACE sobre MMP-1.

En otra realización de la invención se provee el uso de derivados de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I) para la modulación *in vitro* de metaloproteinasas o TACE.

25 En otra realización, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en un paciente que lo necesita, y donde la enfermedad se selecciona entre trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades alérgicas y dermatológicas, trastornos metabólicos, cáncer y tumores malignos, enfermedades respiratorias, incluyendo esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, artrosis, asma, enfisema, parto prematuro, endometriosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

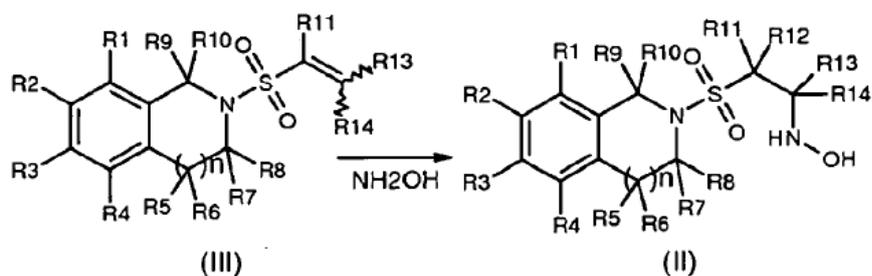
30 En otra realización, la invención provee un procedimiento para la preparación de un derivado de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I), que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un agente de formulación de fórmula (FA):



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y n son como se definen en la descripción, y LG₁ es un grupo saliente tal como -OH, -OAc, -OPiv, -OCH₂CN, -OCH₂CF₃, -OPh y -OPfp.

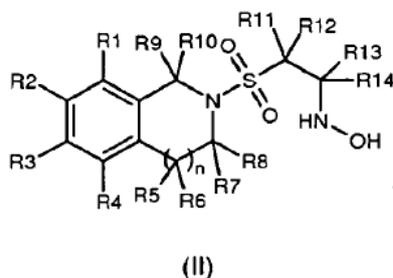
35 En otra realización, la invención provee un procedimiento para la preparación de un derivado de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I), que comprende la etapa de formar un compuesto de Fórmula (II). Los ejemplos de la ruta preferida para la formación de un compuesto de Fórmula (II) se describen en los ejemplos siguientes.

40 En otra realización, la invención provee un procedimiento para la preparación de un derivado de sulfonamida de acuerdo con la Fórmula (I), que comprende la etapa de formar un compuesto de Fórmula (II) donde el compuesto de Fórmula (II) se obtiene a través de la reacción de un compuesto de Fórmula (III) con una hidroxilamina:



en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definen en la descripción.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):

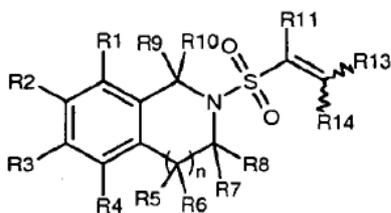


5 en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y n se definen en la descripción detallada.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II) seleccionado entre el siguiente grupo:

- 1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-N-hidroxi-etanamina;
- 10 1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxiheptan-2-amina;
- 1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-etanamina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(2-tienil)etanamina;
- 1-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(3-tienil)etanamina;
- 15 1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-3-metil-3-morfolin-4-ilbutan-2-amina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-pirimidin-2-iletanamina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-piridin-3-iletanamina;
- 1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina;
- 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)etanamina;
- 20 2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-N-hidroxi-etanamina.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



(III)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} y n se definen en la descripción detallada, con la salvedad de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) no es 1,2,3,4-tetrahidro-2-[(2-feniletetil)sulfonil]-isoquinolina.

5 En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) seleccionado del siguiente grupo:

2-[[4-fenilbut-1-en-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[(2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]vinil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[hept-1-en-1-ilsulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

10 2-[[2-ciclopropilvinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[[2-(2-tienil)vinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[[4-fenilbut-1-en-1-il]sulfonil]isoindolina ;

2-[[2-(3-tienil)vinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina ;

2-[[3-metil-3-morfolin-4-ilbut-1-en-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

15 2-[[2-pirimidin-2-ilvinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

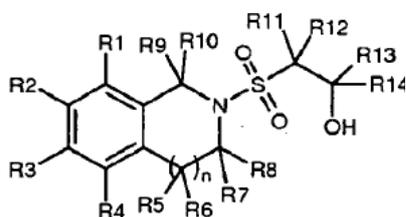
2-[[2-piridin-3-ilvinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

6,7-dimetoxi-2-[[4-fenilbut-1-en-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[[2-(6-metoxipiridin-3-il)vinil]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

2-[(2-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]vinil)sulfonil]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

20 En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI):



(VI)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y n se definen en la descripción detallada, con la salvedad de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI) no es 2,3-dihidro-2-[(2-hidroxi-etil)sulfonil]-1,1,3,3-tetrametil-1H-Isoindol.

25 En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI) seleccionado del siguiente grupo:

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)heptan-2-ol;

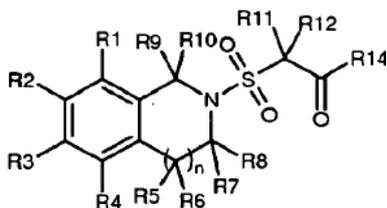
1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etanol;

1-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-4-fenilbutan-2-ol;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etanol;

2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII):



(VIII)

5

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} y n se definen en la descripción detallada, con la salvedad de que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII) no es 2-[[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]sulfonil]-2,3-dihidro-1H-Isoindol, ni 1,2,3,4-tetrahidro-2-[(2-oxo-2-feniletil)sulfonil]-isoquinolina.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII) seleccionado del siguiente grupo:

10

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)heptan-2-ona;

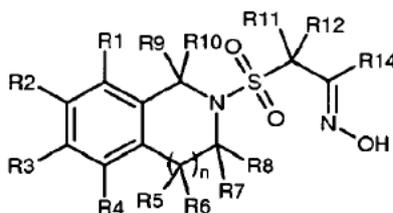
1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etanona;

1-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-4-fenilbutan-2-ona;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona;

15 2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanona.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IX):



(IX)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} y n se definen en la descripción detallada.

En otra realización, la invención provee un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IX) seleccionado del siguiente grupo:

20

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)heptan-2-ona oxima;

1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etanona oxima;

1-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-4-fenilbutan-2-ona oxima;

25 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona oxima;

2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanona oxima.

Los compuestos de la invención han sido nombrados de acuerdo con los estándares utilizados en el programa "ACD/Name" de Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (versión 7.00).

Los compuestos de Fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, (enfermedades neurodegenerativas, cáncer y tumores malignos, enfermedades alérgicas y dermatológicas, trastornos metabólicos, enfermedades respiratorias, parto prematuro, incluyendo esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, artrosis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 En otra realización, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, especialmente enfermedades desmielinantes tales como esclerosis múltiple, solos o combinados con un co-agente útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, donde el co-agente se selecciona, por ejemplo, entre los siguientes compuestos:

10 (a) Interferones, p. ej., interferones pegilados o no pegilados, p. ej., administrados por rutas subcutáneas, intramusculares u orales, preferiblemente interferón beta;

(b) Glatiramer, p. ej., en la forma de acetato;

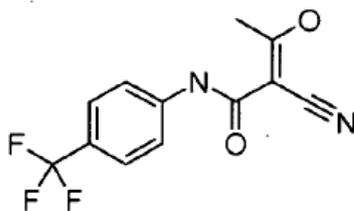
(c) Inmunosupresores, opcionalmente con actividad antiproliferativa/antineoplásica, p. ej., mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida o esteroides, p. ej., metilprednisolona, prednisona o dexametasona, o agentes segregantes de esteroides, p. ej., ACTH;

15 (d) Inhibidores de adenosina desaminasa, p. ej., Cladribine;

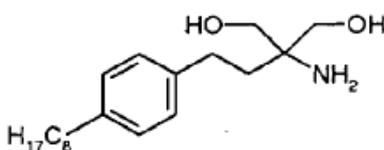
(e) Inhibidores de expresión de VCAM-1 o antagonistas de su ligando, p. ej., antagonistas de la integrina $\alpha 4/\beta 1$ VLA-4 y/o alfa-4-beta-7 integrinas, p. ej., natalizumab (ANTEGRENO).

Otros co-agentes tales como agentes antiinflamatorios (en particular para desmielinizar enfermedades tales como esclerosis múltiple) se describen a continuación:

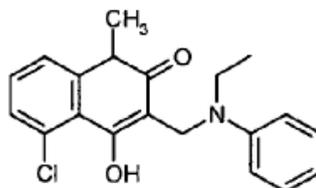
20 Otro agente antiinflamatorio es Teriflunomide, que se describe en el documento WO-02080897



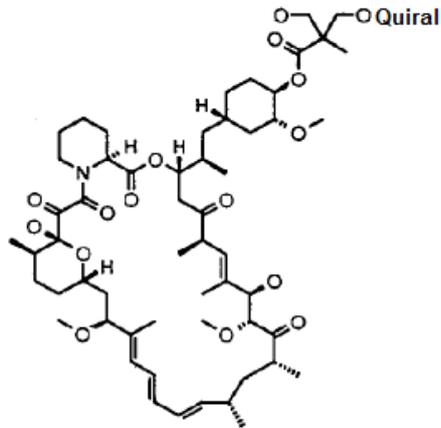
Incluso otro agente antiinflamatorio es Fingolimod, que se describe en los documentos EP-627406, WO 2004/028521 y WO 2004/089341.



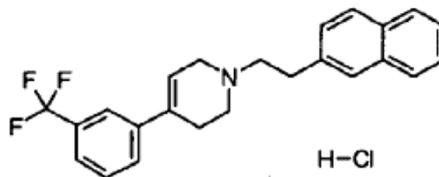
25 Incluso otro agente antiinflamatorio es Laquinimod, que se describe en el documento WO 99/55678.



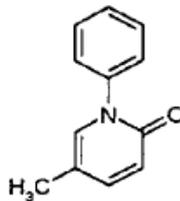
Incluso otro agente antiinflamatorio es Tensirolimus, que se describe en el documento WO 0228866.



Incluso otro agente antiinflamatorio es Xaliprodena, que se describe en el documento WO 9848802.

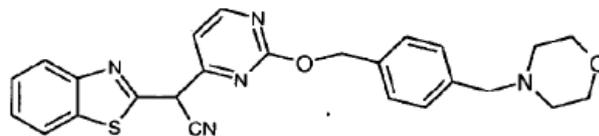


Incluso otro agente antiinflamatorio es Deskar Pírfenidona, que se describe en el documento WO 03/068230.



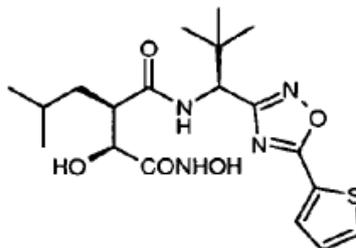
5

Incluso otro agente antiinflamatorio es el derivado de benzotiazol que sigue, que se describe en el documento WO 01/47920.

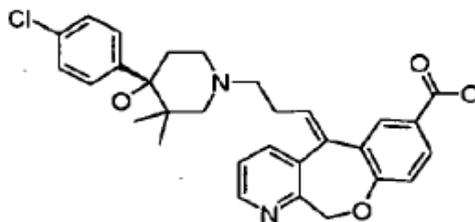


10

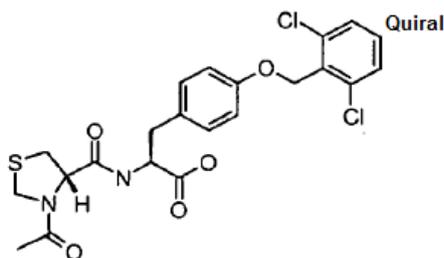
Incluso otro agente antiinflamatorio es el derivado de ácido hidroxámico que sigue, que se describe en el documento WO 03070711.



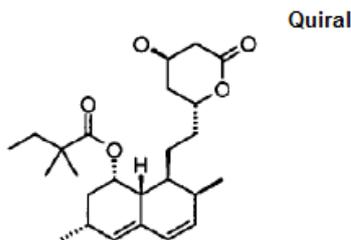
Incluso otro agente antiinflamatorio es MLN3897, que se describe en el documento WO-2004043965.



Incluso otro agente antiinflamatorio es CDP323, que se describe en el documento WO 9967230.

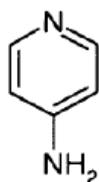


Incluso otro agente antiinflamatorio es Simvastatin, que se describe en el documento WO 01/45698.



5

Incluso otro agente antiinflamatorio es Fampridine, que se describe en el documento US-5540938.



10

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también comprenden sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas de racemato, como también sus sales farmacéuticamente aceptables.

15

Los derivados ejemplificados en la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se ha de apreciar que donde se exponen condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), se pueden usar también otras condiciones experimentales, a menos que se especifique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares que se utilicen, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la técnica, empleando procedimientos de optimización de rutina.

20

Quando se empleen como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención típicamente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, están, por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica conoce toda la variedad de dichos compuestos vehículo, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleado, pueden disponerse en la forma de composiciones farmacéuticas y sus unidades de dosificación, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones o suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con los mismos para uso oral, o en la forma de

5 soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo el uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo conmensurada con el intervalo de dosificación diario que se tenga como fin emplear.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención se pueden preparar en un modo conocido en la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo. En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada típicamente será determinada por un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección tratada, la ruta de administración seleccionada, el compuesto real administrado, la

15 edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la intensidad de los síntomas, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante una diversidad de rutas que incluyen la ruta oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en volumen, o polvos en volumen. Más comúnmente, no obstante, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación exacta. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas pre-rellenadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos,

20 cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de la invención es por lo general un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) donde el resto consiste en diversos vehículos y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saporíferos y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio, un adhesivo tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un

30 saporífero tal como menta, salicilato de metilo o saporífero de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato, u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó anteriormente, los derivados de sulfonamida de Fórmula (I) en dichas composiciones consisten típicamente en un componente menor, frecuentemente en el intervalo de 0,05 a 10% en peso, siendo el resto vehículo inyectable y similares.

40 Los componentes anteriormente descritos para composiciones de administración oral o inyectable son solamente representativos. Otros materiales, como también técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20 edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora al presente documento por referencia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. También se puede hallar una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

45

Síntesis de los compuestos de la invención:

Los nuevos derivados de acuerdo con la Fórmula (I) se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles por distintos planteamientos sintéticos, usando protocolos de química de fase de solución como de fase

50 sólida. Se describirán ejemplos de rutas sintéticas.

ac (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), M (molar), m.p. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), μ l (microlitro), pet. ether (éter de petróleo), Ac (acetilo), ACN (acetonitrilo), Bu (butilo), cHex (ciclohexano), DCM (diclorometano), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), ESI (ionización por electropulverización), Et (etilo), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), iPr (isopropilo), Kg (kilo), LC (cromatografía líquida), LDA (diisopropilamida de litio), LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio), Me (metil), MS (espectrometría de masas), MTBE (éter terc-butil metílico), NMR (resonancia magnética nuclear), Piv (pivalilo), Pfp (pentafluorofenilo), TA (temperatura

55

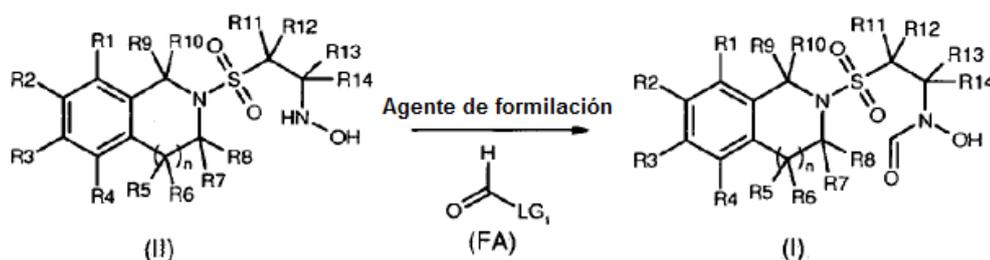
ambiente), Rt (tiempo de retención), TEA (trietilamina), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (Ultravioleta).

Planteamientos sintéticos:

5 En general, los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse por formilación de un compuesto de Fórmula (II), en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y n se definen como anteriormente (Esquema 1 a continuación).

Los protocolos generales para dicha formilación se exponen a continuación en los ejemplos. Los expertos en la técnica conocen el uso de agentes de formilación (FA), donde LG1 es un grupo saliente tal como -OH, -OAc, -OPiv, -OCH₂CN, -OCH₂CF₃, -OPh y -OPfp. Por ejemplo, un agente de formilación puede obtenerse por reacción entre
10 ácido fórmico y anhídrido acético.

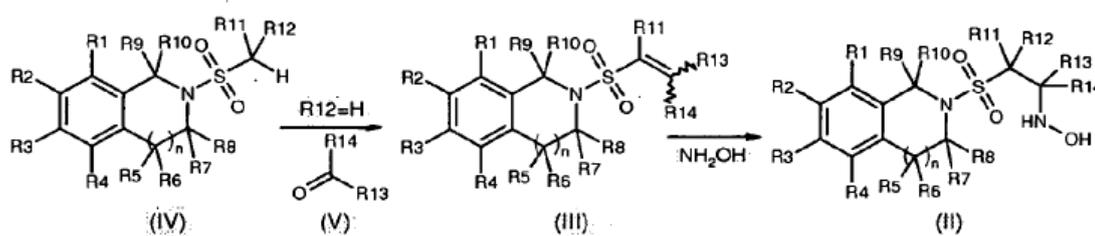
Esquema 1



15 Una ruta sintética preferida para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) consiste en la reacción de hidroxilamina con un compuesto de Fórmula (III), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definieron anteriormente, en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura entre 0°C y 100°C (Esquema 2 a continuación). Cuando R^{12} es un átomo de hidrógeno, un compuesto de Fórmula (III) puede obtenerse por reacción entre un derivado de carbonilo de Fórmula (V) y una sulfonamida de Fórmula (IV), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definieron anteriormente.

20 Las condiciones preferidas implican la desprotonación de una sulfonamida de Fórmula (IV) con una base, tal como LiHMDS, LDA o BuLi, seguida por la reacción con un clorofosfato, tal como dietilclorofosfato y un derivado de carbonilo de Fórmula (V), tal como 3-fenilpropionaldehído, en un disolvente adecuado tal como THF.

Esquema 2



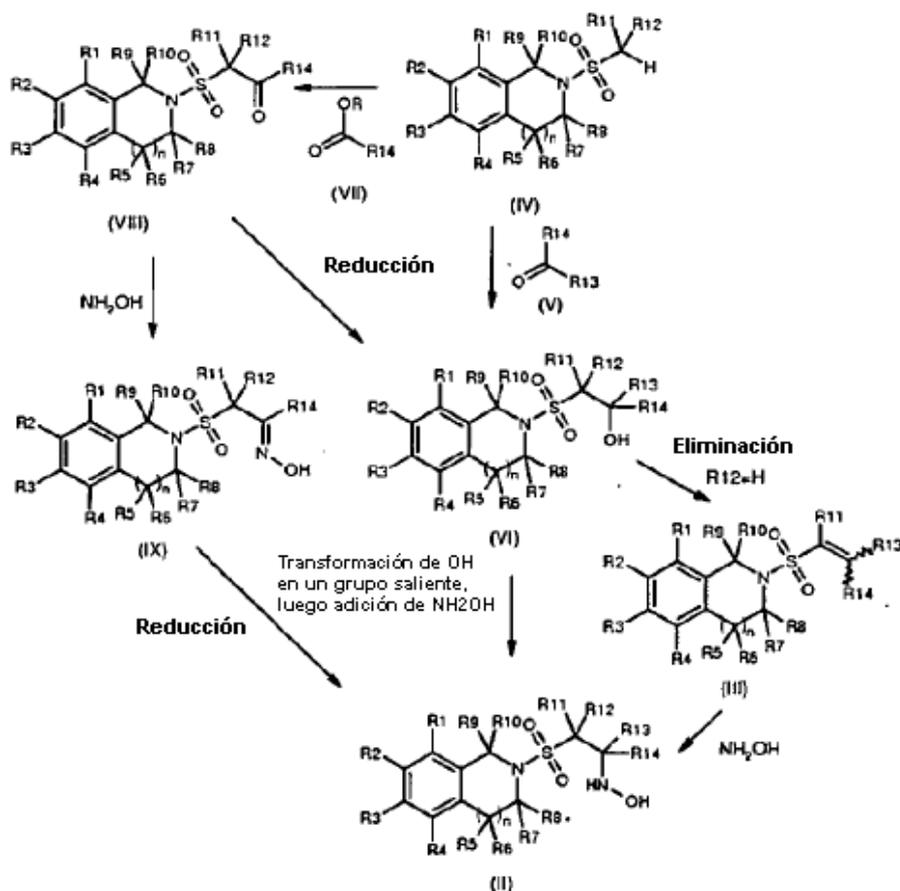
25 Las rutas alternativas para la preparación de un compuesto de Fórmula (II) se describen en el Esquema 3 a continuación.

Una primera ruta alternativa consiste en la formación de un alcohol de Fórmula (VI) por reacción entre un derivado de carbonilo de Fórmula (V) y una sulfonamida de Fórmula (IV), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definió anteriormente, bajo condiciones básicas, tales como LiHMDS, en un disolvente adecuado tal como THF. Luego, el alcohol de Fórmula (VI) puede transformarse en el compuesto de Fórmula (III),
30 donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definieron anteriormente, y R^{12} es un átomo de hidrógeno, por una reacción de eliminación en presencia o no de un reactivo tal como MsCl, TsCl o Tf_2O con o sin un aditivo tal como una base (Et_3N , DIEA). Después, el compuesto de Fórmula (III) puede transformarse en un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente.

35 Como una ruta alternativa, el alcohol de Fórmula (VI) pueden transformarse en un compuesto de Fórmula (II), donde $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y n son como se definieron anteriormente, por transformación del resto hidroxilo en un grupo saliente, tal como un resto mesilo o tosilo, seguido por desplazamiento por hidroxilamina en un disolvente adecuado tal como THF.

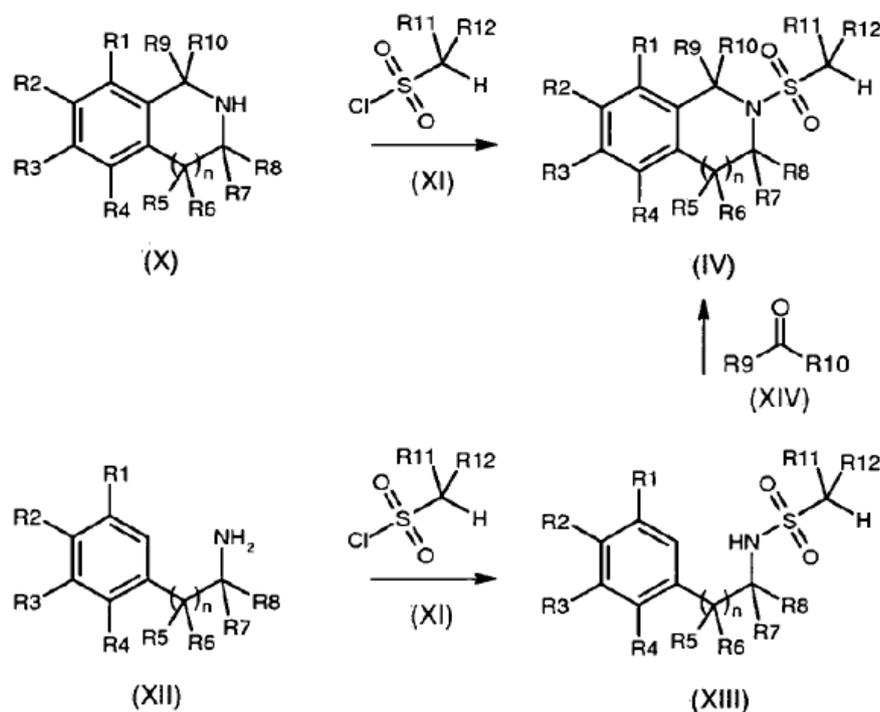
Una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de Fórmula (II) puede comenzar con la reacción de una sulfonamida de Fórmula (IV), previamente desprotonada como se describió anteriormente, con un éster de Fórmula (VII), donde R es un alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o un bencilo, y R¹⁴ es como se definió anteriormente para conducir a una cetona de Fórmula (VIII), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ y n son como se definieron anteriormente (Esquema 3 a continuación). Luego, una cetona de Fórmula (VIII) puede transformarse en una oxima de Fórmula (IX), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ y n son como se definieron anteriormente, por reacción con hidroxilamina. La oxima previa de Fórmula (IX) puede transformarse en un compuesto de Fórmula (II) por el uso de un agente reductor adecuado. Alternativamente, una cetona de Fórmula (VIII) puede transformarse en un alcohol de Fórmula (VI), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y n son como se definieron anteriormente, mediante el uso de un agente reductor adecuado que puede transformarse en un compuesto de Fórmula (II) como se describió anteriormente.

Esquema 3



Los intermedios de Fórmula (IV) se preparan por reacción de un compuesto de Fórmula (X), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y n se definen como anteriormente con un cloruro de sulfonilo de Fórmula (XI), donde R¹¹ y R¹² se definen como anteriormente en condiciones conocidas por el experto en la técnica (Esquema 4 a continuación). Una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de Fórmula (IV) podría comenzar con la reacción entre las aminas de Fórmula (XII), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y n son como se definieron anteriormente, y derivados de cloruro de sulfonilo de Fórmula (XI), donde R¹¹ y R¹² son como se definieron anteriormente, para dar los derivados de sulfonamida de Fórmula (XIII), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹² y n son como se definieron anteriormente. Luego, los derivados de sulfonamida de Fórmula (XIII) podrían ciclarse en presencia de derivados de carbonilo de Fórmula (XIV) (o precursores de derivados de carbonilo tales como acetal) en condiciones ácidas, tales como ácidos de Lewis, para dar los compuestos de Fórmula (IV), donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n son como se definieron anteriormente (*Shin et al, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 6251-6253*).

Esquema 4



Los intermedios de Fórmulas (V), (VII), (X), (XI) y (XII) se comercializan o se pueden preparar usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el intermedio de Fórmula (X) puede prepararse siguiendo los procedimientos descritos en *Cho et al., 2005, Bioorg. Med.Chem. Lett., 185-189* o en *Bailey et al., 1973, J. Med. Chem., 151-156*.

De acuerdo con otro procedimiento general, los compuestos de Fórmula (I) pueden convertirse a compuestos alternativos de Fórmula (I), empleando técnicas de interconversión adecuadas conocidas por la persona con experiencia en la técnica. Alternativamente, cualquiera de los compuestos de Fórmulas (II), (III), (IV), (VI), (VIII) y (IX) pueden convertirse a los compuestos alternativos de Fórmulas (II), (III), (IV), (VI), (VIII) y (IX) respectivamente, empleando técnicas de interconversión adecuadas conocidas en el campo.

Los compuestos de Fórmula (I) podrían prepararse con o sin aislamiento de intermedios de Fórmula II, III, IV, VI, VIII y IX. Un método sintético preferido para la preparación de compuestos de Fórmula (I) comienza con los compuestos de Fórmula (IV) que poseen la ventaja de que la síntesis de compuestos de Fórmula (I) puede lograrse con aislamiento de intermedios como se describe en los ejemplos a continuación (Esquema 2).

Los compuestos de Fórmula (1) y sus precursores de Fórmulas (11) y (VI) contienen por lo menos un centro quiral, y todas las formas ópticamente activas individuales y combinaciones de éstos se describen como realizaciones individuales y específicas de la invención, como también sus correspondientes racematos. Los procedimientos señalados en los Esquemas de arriba, en particular los Esquemas 1 y 2, proporcionan compuestos de Fórmula (I) y sus precursores de Fórmulas (II) y (VI) en forma racémica o como mezclas de diastereoisómeros, en casos donde los centros quirales están presentes. Los estereoisómeros puros pueden obtenerse de mezclas de estereoisómeros usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, separación de enantiómeros por HPLC quiral, o cristalización y/o cromatografía para mezcla de diastereoisómeros. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros puede separarse por formación de derivados diastereoisoméricos que tienen un resto auxiliar conveniente ópticamente activo seguido por separación de los diastereoisómeros formados y luego escisión del auxiliar quiral.

Si el conjunto de métodos sintéticos generales anteriormente expuesto no es aplicable para obtener los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), se deben usar métodos adecuados de preparación conocidos por el experto en la técnica. En general, las rutas de síntesis para cualquier compuesto individual de Fórmula (1) dependerán de los sustituyentes específicos de cada módulo y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; nuevamente, dichos factores serán apreciados por el experto en la materia. Para todos los métodos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en *"Protecting Groups"*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 y, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts en *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, Wiley Interscience, 3era edición 1999. Los expertos en la técnica

reconocerán que ciertas reacciones se llevan a cabo de manera óptima cuando la funcionalidad potencialmente reactiva en la molécula está enmascarada o protegida, evitando así reacciones colaterales y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Los ejemplos de restos de grupos protectores pueden hallarse en *Philip J. Kocienski, 1994 anterior* y en *Greene et al., 1999, anterior*. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular son conocidos por el experto en la técnica y dependen de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (hidroxi, amino, carboxi, etc.), la estructura y la estabilidad de la molécula de cuyo sustituyente es parte de las condiciones de reacción.

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar en asociación con moléculas disolventes por cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), que contienen un centro básico, se pueden preparar en un modo convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, o bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante aislarse o bien por filtración o por evaporación a vacío del disolvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de manera análoga tratando una solución de compuesto de Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

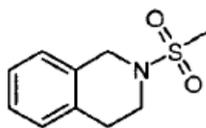
A continuación, la presente invención se ilustrará mediante algunos ejemplos, que no se interpretarán como limitantes del alcance de la invención.

Se utilizaron los siguientes reactivos comercialmente disponibles:

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Fluka), diisopropiletilamina o D1EA (Fluka), cloruro de metanosulfonilo (Aldrich), bis(trimetilsilil)amida de litio o LiHMDS (Aldrich), clorofosfato de dietilo (Aldrich), 3-fenilpropionaldehído (Aldrich), hidroxilamina o NH₂OH (Fluka), anhídrido acético (Fluka), 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído (Interchim), hexanal (Aldrich), ciclopropanocarboxaldehído (Aldrich), 2-tiofenocarboxaldehído (Fluka), isoindolina (Aldrich), 3-tiofenocarboxaldehído (Aldrich), 2-metil-2-morfolinopropanal (Bionet), 5-pirimidinacarboxaldehído (Apollo), 3-piridina carboxaldehído (Fluka), hidrocloreuro de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Aldrich), 6-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (Aldrich), aminoacetaldehído dimetilacetal (Aldrich), 1-bencil-piperidina-4-carbaldehído (J & W Pharmed), benciloxiacetaldehído (Aldrich), complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (Aldrich), hidrocloreuro de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Arch), 4-clorofenetilamina (Aldrich), ciclopentanocarboxaldehído (Aldrich), ciclopentanona (Fluka), 3,3-dimetilbutiraldehído (Fluka), 3,4-diclorofenetilamina (Acros), 2-etilbutiraldehído (Aldrich), isobutirato de etilo (Aldrich), 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (Aldrich), hidrocloreuro de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol (Astatech), ácido 4-fluorofenilborónico (Aldrich), hidrocloreuro de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Arch), éster terc-butílico de ácido 2-formil-pirolidina-1-carboxílico (Pharmacore), 3-(2-furil)acrolein (Acros), 3-furaldehído (Aldrich), glicolaldehído (1CN), ácido 3-hidroxifenilborónico (Aldrich), 4-isopropil benzaldehído (Aldrich), isobutiraldehído (Aldrich), yoduro de isopropilo (Aldrich), isovaleraldehído (Aldrich), hidruro de aluminio y litio (Fluka), hidrocloreuro de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Arch), 3-(metiltio)propionaldehído (Aldrich), fenoxiacetato de metilo (Aldrich), tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (Fluka), 3-(3-piridil)propionato de metilo (Lancaster), cloruro de oxalilo (Aldrich), cloruro de 2-pentinilo (TCI), ácido fenilborónico (Aldrich), yoduro de propilo (Aldrich), ácido piridina-4-borónico (Aldrich), borohidruro de sodio (Fluka), 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-propanal (Toronto), 4-(terc-butil)fenetilamina (Emkachem), ácido 3-tienilborónico (Aldrich), 1,3,5-trioxano (Fluka), trimetilacetaldehído (Aldrich), trietilamina (Fluka), hidrocloreuro de 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (Arch), 4,4,4-trifluorobutiraldehído (ABCR).

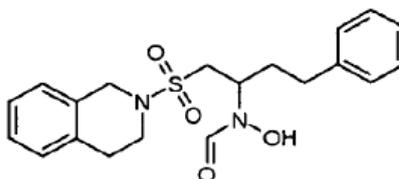
Ejemplo 1: Formación de N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida (1)

Etapas a) Formación de 2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetraisoquinolina



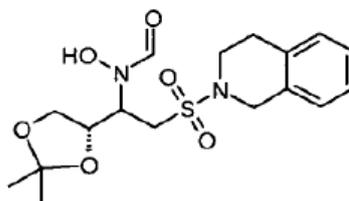
Una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (10,0 g, 75 mmol) y DIEA (15,3 ml, 90 mmol) en DCM anhidro (200 ml) se enfrió a 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (7,0 ml, 90 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (150 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (150 ml). Las capas acuosas se extrajeron con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se redujo el volumen de disolvente hasta 40 ml por evaporación a presión reducida. Comenzó a precipitar un sólido, y se añadió pentano para finalizar la precipitación. El sólido se filtró, se lavó con pentano (2x) y se secó a presión reducida para dar 15,7 g (98%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo. HPLC, Rt: 2,6 min (pureza: 95,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 212,2.

Etapa b) Formación de N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxiformamida



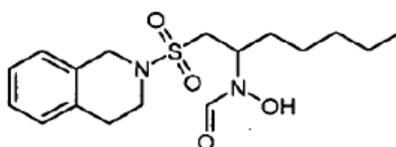
Una solución de 2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetraisoquinolina (500 mg, 2,37 mmol) se preparó en THF anhidro (20 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 5,2 ml, 5,2 mmol). Después de 5 min., se añadió clorofosfato de dietilo (0,34 ml, 2,37 mmol). Después de 5 min., se añadió 3-fenilpropionaldehído (0,37 ml, 2,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (2.1 ml) y la mezcla bifásica resultante se calentó a 60°C durante 2,5 horas. Se añadió salmuera (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSCM), y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se agitó una mezcla de ácido fórmico (7 ml) y anhídrido acético (1,7 ml) a 0°C durante 30 min., luego se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se sumergió en MeOH (10 ml) y se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se sumergió en EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente cHex:EtOAc 4:1 a EtOAc puro) seguida de precipitación en EtOAc (6 ml), se obtuvo el compuesto del título (1) en forma de un polvo blanco (364 mg, 40% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,8 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 389,3, M⁻(ESI): 387,2.

Ejemplo 2: Formación de N-{2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxiformamida (2)



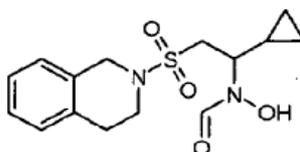
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído. Después de la purificación por precipitación en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (2) como un polvo blanco (392 mg, 43% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,0 min (pureza: 95,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 385,3, M⁻(ESI): 383,3.

Ejemplo 3: Formación de N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil] hexil}-N-hidroxiformamida (3)



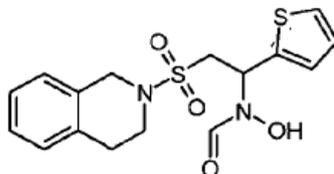
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando con hexanal. Después de la purificación en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (3) en forma de un polvo blanco (546 mg, 65% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,8 min (pureza: 98,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 355,3, M⁻(ESI): 353,3.

Ejemplo 4: Formación de N-[1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etil]-N-hidroxiformamida (4)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por precipitación en EtOAc: pentano 1:1, se obtuvo el compuesto del título (4) en forma de un polvo blanco (380 mg, 50% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,8 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 325,2, M⁻(ESI): 323,2.

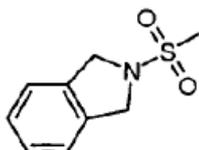
- 5 Ejemplo 5: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(2-tienil)etil]-N-hidroxiformamida (5)



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2-tiofenocarboxaldehído. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente cHex:EtOAc 4:1 a EtOAc) seguida por una precipitación en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (5) en forma de un polvo blanquecino (371 mg, 43% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 98,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 367,2, M⁻(ESI): 365,2.

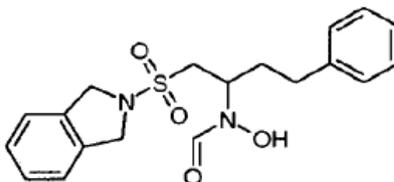
- Ejemplo 6: Formación de N-{1-[(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxiformamida (6)

Etapa a) Formación de 2-(metilsulfonil)isoindolina



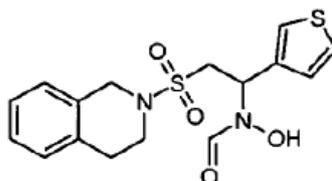
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por isoindolina. El compuesto del título se obtuvo como un polvo gris (2,53 g, 76% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,1 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 198,1.

Etapa b) Formación de N-{1-[(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxiformamida



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2-(metilsulfonil)isoindolina. Después de la purificación por precipitación en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (6) en forma de un polvo blanco (448 mg, 47% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 375,3, M⁻(ESI): 373,3.

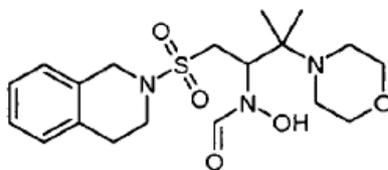
- Ejemplo 7: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(3-tienil)etil]-N-hidroxiformamida (7)



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 3-tiofenocarboxaldehído. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente cHex:EtOAc 4:1 a EtOAc puro) seguida de una precipitación en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (7) en

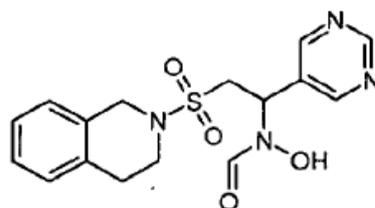
forma de un polvo blanquecino (334 mg, 39% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,2 min (pureza: 95,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 367,2, M⁻(ESI): 365,2.

Ejemplo 8: Formación de N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-2-metil-2-morfolin-4-ilpropil}-N-hidroxiformamida (8)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2-metil-2-morfolinopropanal. Después de la purificación por precipitación en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (8) en forma de un polvo blanco (294 mg, 30% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,1 min (pureza: 99,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 412,4, M⁻(ESI): 410,3.

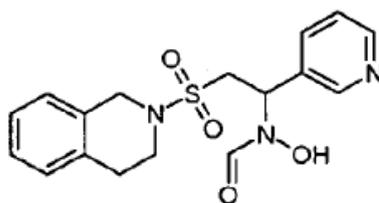
10 Ejemplo 9: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-pirimidin-5-iletil]-N-hidroxiformamida (9)



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 5-pirimidinacarboxaldehído. Después de la purificación por precipitación en EtOAc/cHex, seguida por recristalización de iPrOH, se obtuvo el compuesto del título (9) en forma de un polvo amarillo (68 mg, 8% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,4 min (pureza: 90,5%).

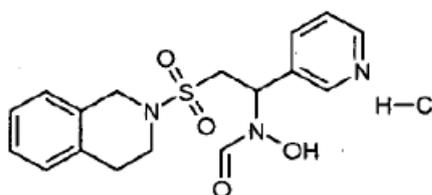
LC/MS, M⁺(ESI): 363,2, M⁻(ESI): 361,1.

Ejemplo 10: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxiformamida (10)



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 3-piridinacarboxaldehído. Después de la purificación por precipitación en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (10) en forma de un polvo blanquecino (153 mg, 18% de rendimiento). HPLC, Rt: 1,9 min (pureza: 91,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 362,3, M⁻(ESI): 360,3.

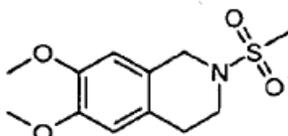
Ejemplo 11: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxiformamida, sal de hidrocioruro (11)



Se añadió un exceso de una solución de HCl (4N en 1,4-dioxano) a una solución de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletíl]-N-hidroxiformamida (55 mg, 80% de pureza) en 1,4-dioxano. Precipitó un sólido. Se eliminó el sobrenadante por decantación, luego se lavó el sólido por decantación con Et2O (2x) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (11) en forma de un polvo blanquecino (25 mg, 40% de rendimiento). HPLC, Rt: 1,9 min (pureza: 83,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 362,3, M⁻(ESI): 360,3.

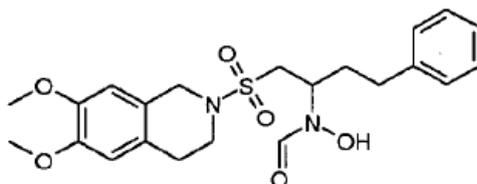
Ejemplo 12: Formación de N-(1-[[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]sulfonil]metil]-3-fenilpropil)-N-hidroxiformamida (12)

Etapa a) Formación de 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



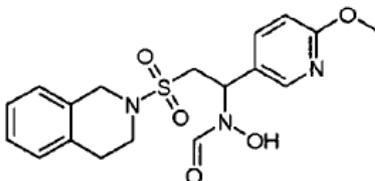
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (930 mg, 79% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,3 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 272,2.

Etapa b) Formación de N-(1-[[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)il]sulfonil]metil]-3-fenilpropil)-N-hidroxiformamida



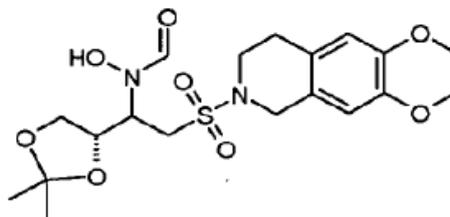
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de la purificación por precipitación en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (12) en forma de un polvo blanco (366 mg, 44% de rendimiento). HPLC, Rt: 3,4 min (pureza: 99,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 449,4, M⁻(ESI): 447,4.

Ejemplo 13: Formación de N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-N-hidroxiformamida (13)



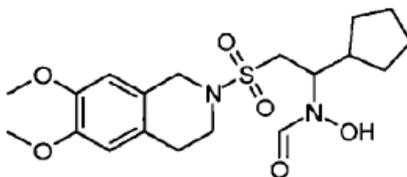
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6-metoxi-3-piridinacetaldehído. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente cHex:EtOAc 4:1 a EtOAc), seguida por precipitación en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (14) en forma de un polvo anaranjado (135 mg, 15% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,8 min (pureza: 98,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 392,4, M⁻(ESI): 390,3.

Ejemplo 14: Formación de N-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il) sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxiformamida (14)



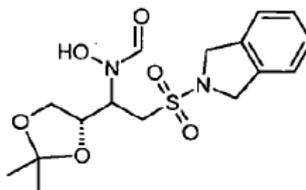
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído. Después de la purificación por cristalización a -20°C en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (14) en forma de un polvo blanco (117 mg, 18% de rendimiento). HPLC, Rt: 2,6 min (pureza: 97,3%). LC/MS, $\text{M}^+(\text{ESI})$: 445,4, $\text{M}^-(\text{ESI})$: 443,4. ^1H .

Ejemplo 15: Formación de N-(1-ciclopentil-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida (15)



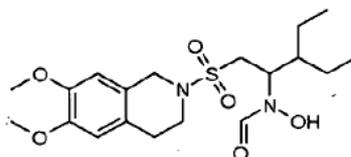
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (15) en forma de un polvo blanco (400 mg, 53%). HPLC, Rt: 2,9 min (pureza: 96,0%). LC/MS, $\text{M}^+(\text{ESI})$: 413,5, $\text{M}^-(\text{ESI})$: 411,4.

15 Ejemplo 16: Formación de N-{2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxiformamida (16)



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2-(metilsulfonil)isoindolina y 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (16) en forma de un polvo gris (75 mg, 14%). HPLC, Rt: 2,4 min (pureza: 98,0%). LC/MS, $\text{M}^+(\text{ESI})$: 371,1, $\text{M}^-(\text{ESI})$: 369,1.

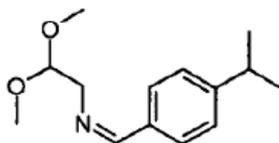
Ejemplo 17: Formación de N-(1-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxiformamida (17)



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 30 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo

el compuesto del título (17) en forma de un polvo blanco (490 mg, 64%). HPLC, Rt: 3,2 min (pureza: 95,7%). LC/MS, M^+ (ESI): 415,4, M^- (ESI): 413,3.

Ejemplo 18: Formación de N-{1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida (18) *Etapa a) Formación de N-[(4-isopropilfenil)metileno]-2,2-dimetoxietanamina*

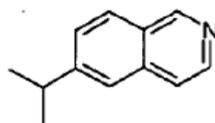


5

Una mezcla de 4-isopropil benzaldehído (25 g, 183 mmol) y aminoacetaldehído dimetilacetil (28,9 g, 275 mmol) en tolueno (250 ml) se sometió a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 13 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (36 g, 83%). TLC- Cloroformo / metanol: (95/5): $R_f = 0,75$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1,28 (6H, d), 2,95 (1H, m), 3,44 (6H, s), 3,78 (2H, d), 4,68 (1H, t), 7,28 (2H, d), 7,68 (2H, d), 8,27 (1H, s).

10

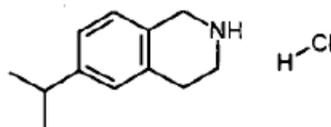
Etapa b) Formación de 6-isopropilisoquinolina



Se añadió N-[(4-isopropilfenil)metileno]-2,2-dimetoxietanamina (5,0 g) a ácido sulfúrico concentrado caliente (50 ml) a 140°C, gota a gota, durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min más y se enfrió a TA. La mezcla se convirtió a una base con una solución acuosa de NaOH, y el producto se extrajo con MTBE (6 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 9/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (200 mg, 15%). TLC- Cloroformo / metanol: (9,5/0,5): $R_f = 0,55$, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1,28 (6H, d), 3,10 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,89 (1H, d), 8,49 (1H, d), 9,19 (1H, s).

15

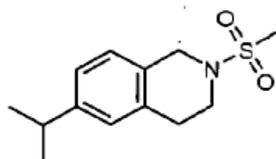
20 *Etapa c) Formación de hidrocloreto de 6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*



Una mezcla de 6-isopropilisoquinolina (1,8 g) y óxido de platino (IV) (450 mg) en ácido acético (60 ml) se hidrogenó a presión reducida de 5Kg de hidrógeno durante 3 días. El catalizador se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en una solución de HCl (4M en dioxano, 50 ml) y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (2,0 g, 95%). Esta etapa se repitió dos veces para asegurar el intercambio completo de sal de acetato con HCl. TLC-Cloroformo / metanol: (9 /1): $R_f = 0,15$. MP: 193,4-196°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 400MHz) δ 1,18 (6H, d), 2,86 (1H, m), 2,97 (2H, m), 3,37 (2H, m), 4,19 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,12 (2H, m), 9,31 (2H, br. s).

25

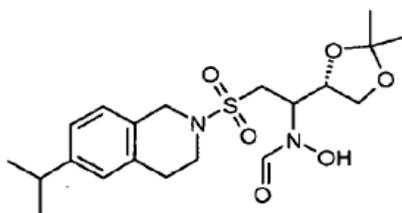
Etapa d) Formación de 6-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo blanco (1,75 g, 73%). HPLC, Rt: 4,3 min (pureza: 84%). LC/MS, M^+ (ESI): 254,1.

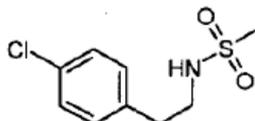
Etapa e) Formación de N-{1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (18) en forma de un polvo blanco (260 mg, 41%). HPLC, Rt: 3,6 min (pureza: 98,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 427,4, M⁻(ESI): 425,4.

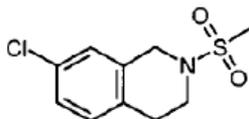
Ejemplo 19: Formación de N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxiformamida (19)

- 10 *Etapa a) Formación de N-[2-(4-clorofenil)etil]metanosulfonamida*



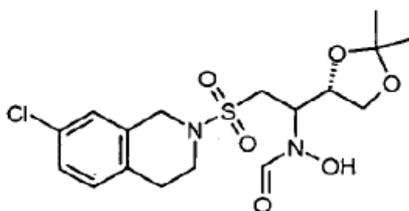
- 15 Una solución de 4-clorofenilamina (5,0 g, 32 mmol) y DIEA (6,0 ml, 35 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se enfrió a -5°C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,75 ml, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó a -5°C durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (2 x 100 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (100 ml). Se extrajeron las capas acuosas con DCM (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 7,4 g (98%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido. HPLC, Rt: 2,6 min (pureza: 95,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 234,1, M⁻(ESI): 232,1.

Etapa b) Formación de 7-cloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



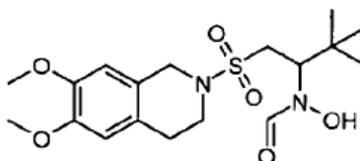
- 20 Una solución de N-[2-(4-clorofenil)etil]metanosulfonamida (6,9 g, 29,5 mmol) y trioxano (2,65 g, 29,5 mmol) se preparó en DCM anhidro (150 ml), luego se añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (12,7 ml, 102,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se lavó con agua (150 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (150 ml). Las capas acuosas se extrajeron con DCM (100 ml).
- 25 Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se sumergió en DCM (10 ml, parcialmente soluble), luego se añadieron Et₂O (50 ml) y pentano (50 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con Et₂O/pentano (1/1) y pentano, después se secó a presión reducida para dar 6,0 g (83%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 246,1.

Etapa c) Formación de N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida



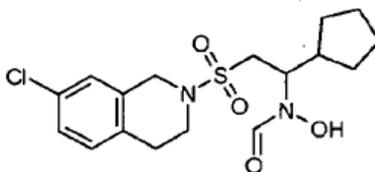
Se preparó una solución de 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (200 mg, 0,81 mmol) en THF anhidro (6 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota clorofosfato de dietilo (0,13 ml, 0,90 mmol), seguido de una solución de LiHMDS (1M en THF, 1,8 ml, 1,8 mmol). Después de 10 min. a -78°C, se añadió una solución de 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído (130 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, luego a temperatura ambiente durante 90 min. Después se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (2,1 ml) y la mezcla bifásica resultante se calentó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo oleoso de color amarillo. Se agitó una mezcla de ácido fórmico (2,4 ml) y anhídrido acético (0,6 ml) a 0°C durante 30 min., luego se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min., luego a TA durante 90 min. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se sumergió en MeOH (10 ml) y se calentó a 60°C durante 90 min. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un residuo oleoso de color amarillo, que se sumergió en EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto bruto. La purificación por cristalización a partir de EtOAc/pentano proporcionó 56 mg (16%) del compuesto del título (19) en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 99,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 419,3, M⁻(ESI): 417,3.

Ejemplo 20: Formación de N-(1-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]metil]-2,2-dimetilpropil)-N-hidroxi-formamida (20)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y trimetilacetaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (20) en forma de un polvo blanco (175 mg, 24%). HPLC, Rt: 2,7 min (pureza: 99,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 401,4, M⁻(ESI): 399,4.

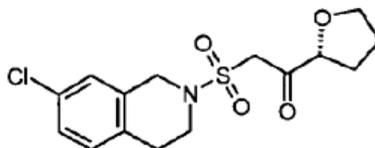
Ejemplo 21: Formación de N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-ciclopentiletil}-N-hidroxi-formamida (21)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (21) en forma de un polvo blanco (270 mg, 34%). HPLC, Rt: 3,6 min (pureza: 93,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 387,3, M⁻(ESI): 385,3.

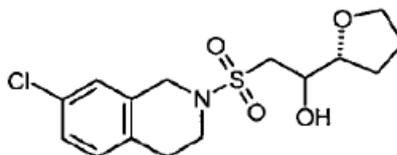
Ejemplo 22: Formación de N-((1R)-2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-N-hidroxiformamida (22)

Etapas a) Formación de 2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanona



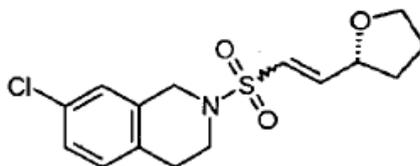
- 5 Se preparó una solución de 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (540 mg, 2,2 mmol) en THF anhidro (6 ml) y se enfrió a -78°C . Luego se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 4,8 ml, 4,8 mmol). Después de 25 min., se añadió una solución 1M de (2R)-tetrahidrofuran-2-carboxilato de metilo (300 mg, 2,3 mmol) en THF anhidro. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 4 horas, luego a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1N de HCl (5 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), luego se secaron (MgSO_4), y se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se lavó con una cantidad mínima de MeOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (520 mg, 69%). HPLC, Rt: 3,4 min (pureza: 97,0%). LC/MS, M^+ (ESI): 344,2, M^- (ESI): 342,2.

Etapas b) Formación de 2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol



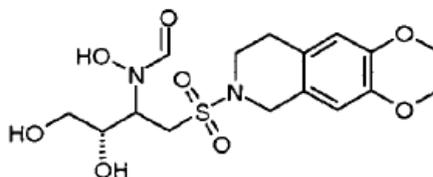
- 15 Se preparó una solución de 2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanona (520 mg, 1,51 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (relación 1/5, 10 ml), luego se añadió NaBH_4 (86 mg, 2,27 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a TA durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (4 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (420 mg, 80%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación ulterior. HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 97,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 346,2.

Etapas c) Formación de 7-cloro-2-[(2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil)sulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 25 Una solución de 2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol (420 mg, 1,21 mmol) y Et_3N (370 mg, 3,63 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C , luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,14 ml, 1,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min., después a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1N de HCl y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido anaranjado (400 mg, cuantitativo). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 94,2%). LC/MS, M^+ (ESI): 328,2.

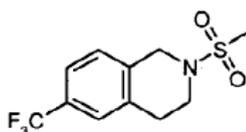
Ejemplo 24: Formación de N-((2S)-1-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)-2,3-dihidropropil)-N-hidroxiformamida (24)



Se preparó una solución de N-2-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]-1-[[4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil]-N-hidroxiformamida (100 mg, 0.23 mg) en MeOH (1 ml) y agua (2 ml), luego una solución acuosa 1N de HCl (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a TA. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se extrajo con pentano, y precipitó un sólido blanquecino. El sólido se filtró, se lavó con pentano y se secó a presión reducida para dar 15 mg (17%) del compuesto del título (24) en forma de un sólido blanquecino. HPLC, Rt: 1,9 min (pureza: 92,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 405,4, M⁺(ESI): 403,3.

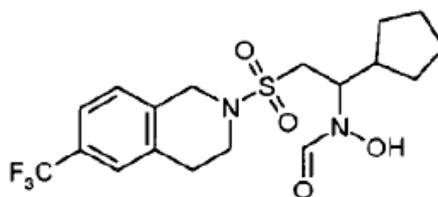
10 Ejemplo 25: Formación de N-(1-ciclopentil-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxiformamida (25)

Etapa a) Formación de 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo beis (4,0 g, 78%). HPLC, Rt: 2,15 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 280,2.

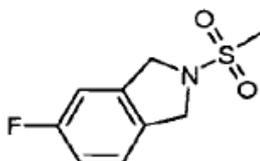
Etapa b) Formación de N-(1-ciclopentil-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxiformamida



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa b), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (335 mg, 45%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 99,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 421,4, M⁺(ESI): 419,3.

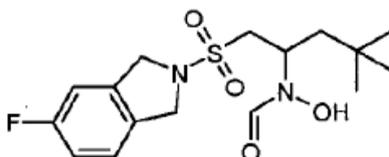
25 Ejemplo 26: Formación de N-(1-[[5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]sulfonyl]metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxiformamida (26)

Etapa a) Formación de 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)isoindolina



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en DCM/Et₂O, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo gris (530 mg, 43%). HPLC, Rt: 2,2 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 216,1.

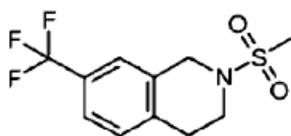
5 *Etapa b) Formación de N-(1-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxiformamida*



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 5-fluoro-2-(metilsulfonil)isoindolina y 3,3-dimetilbutiraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (26) en forma de un polvo blanco (210 mg, 39%). HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 99,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 359,3, M⁻(ESI): 357,3.

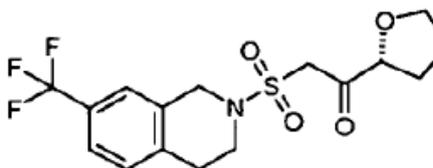
Ejemplo 27: Formación de N-hidroxi-N-((1S)-1-(2R)-tetrahidrofuran-2-il)-2-[[7(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)formamida (27)

Etapa a) Formación de 2-(metilsulfonil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



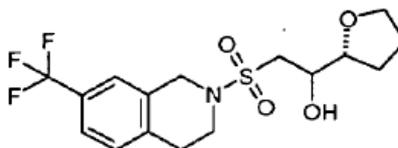
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (2,0 g, 80%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 100%).

Etapa b) Formación de 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etanona



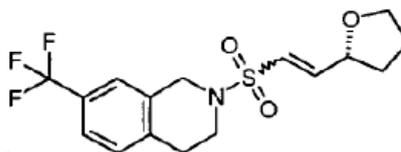
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa a), pero comenzando por 2-(metilsulfonil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en Et₂O, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (290 mg, 54%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 88,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 378,3, M⁻(ESI): 376,3.

25 *Etapa c) Formación de 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etanol*



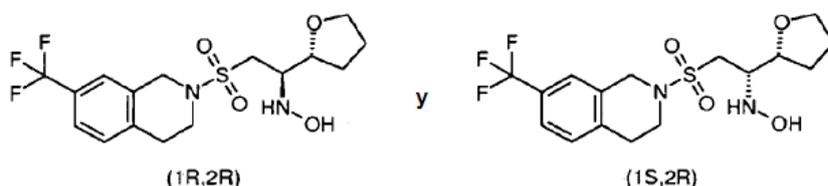
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa b), pero comenzando por 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etanona. El compuesto del título bruto se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido (288 mg, 99%) y se usó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 90,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 380,7.

Etapa d) Formación de una mezcla de 2-((2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil)sulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa c), pero comenzando por 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanol. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un aceite pardo (190 mg, 69%) y se utilizó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 84,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 362,3.

10 Etapa e) Formación de (1R)-N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluoro-metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanamina y (1S)-N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanamina

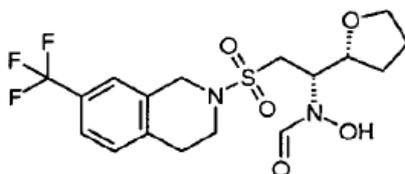


15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa d), pero comenzando por 2-((2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil)sulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. La purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc 35/65) permitió la separación de ambos diastereoisómeros (1R,2R) y (1S,2R).

El isómero esperado (1S,2R) se obtuvo como el producto principal (150 mg, 53%). HPLC (254 nm), Rt: 2,7 min (pureza: 83%). LC/MS, M⁺(ESI): 395,4.

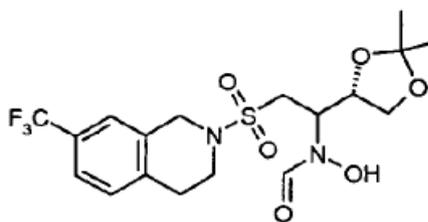
El isómero esperado (1R,2R) se obtuvo como el producto menor (55 mg, 19%). HPLC (254 nm), Rt: 3,3 min (pureza: 51%). LC/MS, M⁺(ESI): 395,4, M⁻(ESI): 393,4.

20 Etapa f) Formación de N-hidroxi-N-((1S)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluoro-metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)formamida



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por (1S)-N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanamina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (27) en forma de un polvo blanco (73 mg, 45%). HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 99,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,3, M⁻(ESI): 421,3.

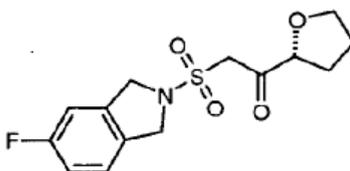
Ejemplo 28: Formación de N-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[[7-(trifluoro-metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (28)



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (28) en forma de un polvo blanco (72 mg, 11%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 90,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 453,3, M⁻(ESI): 451,3.

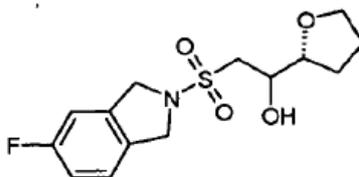
Ejemplo 29: Formación de {(1S)-2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil}-N-hidroxi-formamida (29)

- 10 Etapa a) Formación de 2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanona



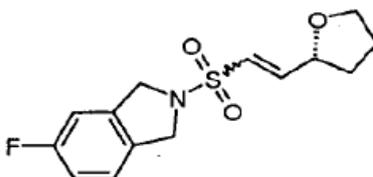
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa a), pero comenzando por 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)isoindolina. Después de la purificación por cristalización en Et₂O, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo gris (89 mg, 38%). HPLC, Rt: 2,8 min (pureza: 97,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 314,2, M⁻(ESI): 312,2.

Etapa b) Formación de 2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol



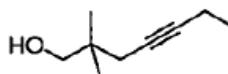
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa b), pero comenzando por 2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanona. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido gris (78 mg, 86%) que se utilizó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 2,5 min (pureza: 92,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 316,2.

Etapa c). Formación de una mezcla de 5-fluoro-2-[(2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil)sulfonyl]-isoindolina



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa c), pero comenzando por 2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonyl]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol. Se obtuvo el compuesto del

Etapa b) Formación de 2,2-Dimetilhept-4-in-1-ol



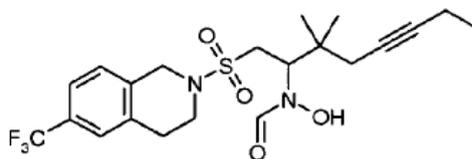
5 A una suspensión de LiAlH_4 (7.4 g, 194 mmol) en Et_2O anhidro (200 ml) a 0°C se le añadió una solución de 2,2-dimetilhept-4-inoato de etilo (29 g, 159 mmol) en Et_2O anhidro (100 ml) lentamente durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió lentamente una solución acuosa al 10% de NaOH (35 ml). Se separó el sólido por filtración. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (20 g, 89%). TLC: Éter de petróleo/ EtOAc (8/2): $R_f = 0,3$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,95 (6H, s), 1,03 (3H, t), 1,81 (1H, br. s), 2,10 (2H, s), 2,17 (2H, m), 3,14 (2H, s).

10 Etapa c) Formación de 2,2-dimetilhept-4-inal



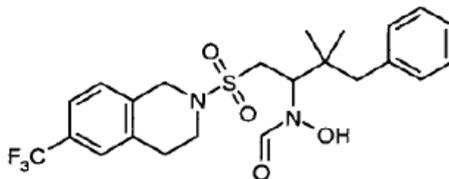
15 A una solución de cloruro de oxalilo (27 g, 214 mmol) en DCM anhidro (300 ml), a -78°C en nitrógeno, se le añadió DMSO anhidro (33,4 g, 428 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 20 min. Se añadió lentamente una solución de 2,2-dimetilhept-4-in-1-ol (20 g, 142 mmol) en DCM anhidro (50 ml) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y se inactivó por adición de TEA (165 ml, 1,14 mol) y se diluyó con agua (700 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa 1,5M de HCl (200 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo pálido (16,5 g, 87%). TLC: Éter de petróleo/ EtOAc (8/2): $R_f = 0,75$. $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3 , 400MHz) δ 1,11 (9H, m), 2,15 (2H, m), 2,31 (2H, s), 9,54 (1H, s).

20 Etapa d) Formación de N-[2,2-dimetil-1-([6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil]hept-4-in-1-il]-N-hidroxiformamida



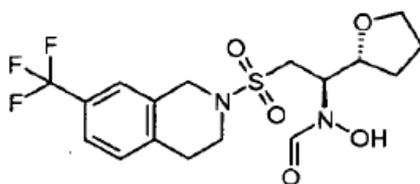
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 2-(metilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,2-dimetil-hept-4-inal. Después de la purificación por cristalización en EtOAc , se obtuvo el compuesto del título (30) en forma de un polvo beis (700 mg, 38%). HPLC, Rt: 4,8 min (pureza: 99,5%). LC/MS, M^+ (ESI): 461,4, M^+ (ESI): 459,8.

Ejemplo 31: Formación de N-[2,2-dimetil-3-fenil-1-([6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil]propil]-N-hidroxiformamida (31)



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 2-(metilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2,2-dimetil-3-fenilpropanal. Después de la purificación por cristalización en EtOAc /pentano, se obtuvo el compuesto del título (31) en forma de un polvo blanco (400 mg, 39%). HPLC, Rt: 5,0 min (pureza: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 485,3, M^+ (ESI): 483,4.

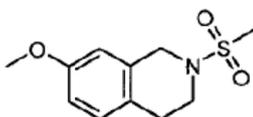
Ejemplo 32: Formación de N-hidroxi-N-((1R)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)formamida (32)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por (1R)-N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanamina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (32) en forma de un polvo blanco (45 mg, 76%). HPLC, Rt: 3,2 min (pureza: 77%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,4, M⁻(ESI): 421,3.

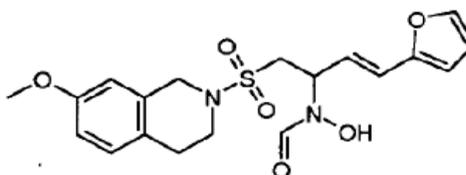
Ejemplo 33: Formación de N-hidroxi-N-[1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]-3-(tetrahidrofuran-2-il)propil]formamida (33)

10 *Etapa a) Formación de 7-metoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*



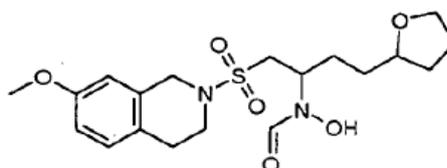
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo anaranjado pálido (0,9 g, 72%). HPLC, Rt: 2,5 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 242,2.

Etapa b) Formación de N-((2E)-3-(2-furil)-1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)prop-2-en-1-il)-N-hidroxi-formamida



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 7-metoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 3-(2-furil)acroleína. Después de la purificación por HPLC preparativa (columna Waters Xterra, gradiente agua/ACN 95/5 a 0/100), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (33 mg, 6%). HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 87,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 407,2, M⁻(ESI): 405,3.

Etapa c) Formación de N-hidroxi-N-[1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]-3-(tetrahidrofuran-2-il)propil]formamida

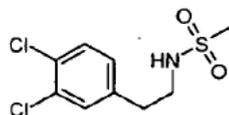


25 Se hidrogenó una solución de N-((2E)-3-(2-furil)-1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)prop-2-en-1-il)-N-hidroxi-formamida (30 mg, 0,073 mmol) en MeOH (3 ml) sobre Pd/C al 10% en 5 bares de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (33) en forma de un aceite incoloro (10 mg, 33%). HPLC, Rt: 3,2 min (pureza: 84,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 413,3, M⁻(ESI): 411,2.

30

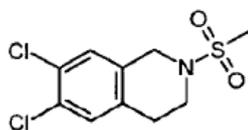
Ejemplo 34: Formación de N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonil]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida (34)

Etapa a) Formación de N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]metanosulfonamida



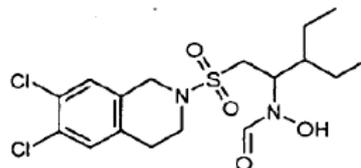
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa a), pero comenzando por 3,4-diclorofenilamina. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,41 g, 99%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 97,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 268,0, M⁻(ESI): 266,1 .

Etapa b) Formación de 6,7-dicloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



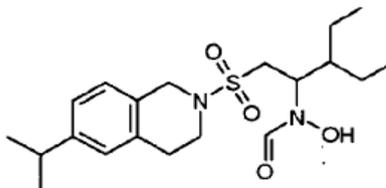
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa b), pero comenzando por N-[2-(3,4-diclorofenil)etil]metanosulfonamida. Se obtuvo una mezcla bruta como una mezcla de 6,7-dicloro- y 7,8-dicloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con una relación de 2.3:1. Después de la purificación por cristalización en iPrOH (40 ml/g de bruto), se obtuvo el compuesto del título puro en forma de un polvo blanco (1,93 g, 37%). HPLC, Rt: 3,4 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 280,1.

Etapa c) Formación de N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]-metil]-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 6,7-dicloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 22 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (34) en forma de un polvo blanco (270 mg, 53%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,3, M⁻(ESI): 421,2.

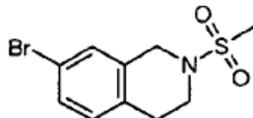
Ejemplo 35: Formación de N-(2-etil-1-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil]butil)-N-hidroxi-formamida (35)



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 6-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 22 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (35) en forma de un polvo blanco (79 mg, 17%). HPLC, Rt: 4,7 min (pureza: 95,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 397,4, M⁻(ESI): 395,3.

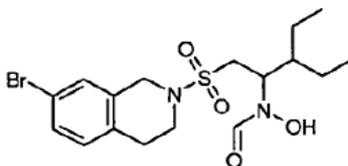
Ejemplo 36: Formación de N-(1-[[7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida (36)

Etapas a) Formación de 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina



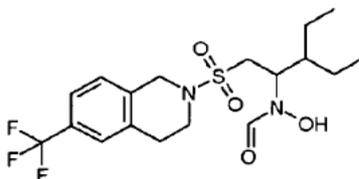
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo amarillo pálido (1,75 g, 75%). HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 292,1.

Etapas b) Formación de N-(1-[[7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida



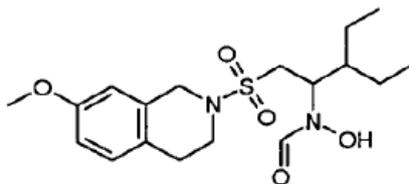
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 22 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (36) en forma de un polvo blanco (256 mg, 49%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 435,2, M^+ (ESI): 433,1.

Ejemplo 37: Formación de N-[2-etil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]butil]-N-hidroxi-formamida (37)



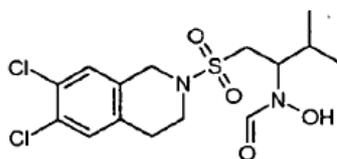
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 22 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (37) en forma de un polvo blanco (233 mg, 46%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 423,4, M^+ (ESI): 421,3.

25 Ejemplo 38: Formación de N-(2-etil-1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]butil)-N-hidroxi-formamida (38)



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 7-metoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y 2-etilbutiraldehído. La adición de hidroxilamina requirió 48 horas y el uso de 22 equivalentes. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (38) en forma de un polvo blanco (84 mg, 18%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 99,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 385,3, M^+ (ESI): 383,3.

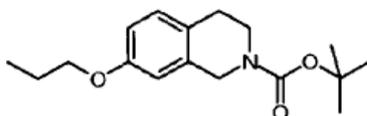
Ejemplo 39: Formación de N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonil]metil)-2-metilpropil)-N-hidroxiformamida (39)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 6,7-dicloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isobutiraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (39) en forma de un polvo blanco (204 mg, 43%). HPLC, Rt: 4,1 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 395,2, M⁻(ESI): 393,2.

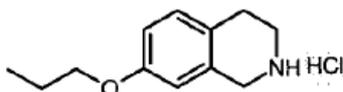
Ejemplo 40: Formación de N-(3,3-dimetil-1-[[7-propoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]metil)butil)-N-hidroxiformamida (40)

10 *Etapa a) Formación de 7-propoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo*



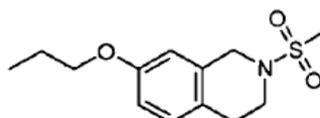
15 A una mezcla de 7-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 8 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (2,43 g, 17 mmol) seguido de yoduro de propilo (4,42 g, 26 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 16 horas, luego se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (2,2 g, 88%) que se utilizó en la etapa siguiente sin ulterior purificación. TLC- Cloroformo / metanol (9/1): R_f 0,75. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1,04 (3H, t), 1,50 (9H, s), 1,81 (2H, m), 2,76 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,91 (2H, m), 4,54 (2H, s), 6,65 (1H, s), 6,74 (1H, d), 7,04 (1H, d).

Etapa b) Formación de hidrocloreuro de 7-propoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



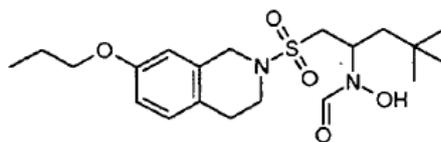
20 A una solución de HCl (2M en dioxano, 40 ml) se le añadió 7-propoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,2 g). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (1,7 g, 97%). TLC- Cloroformo / metanol (9/1): R_f 0,15. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 0,96 (3H, t), 1,71 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,89 (2H, m), 4,17 (2H, s), 6,81 (2H, m), 7,10 (1H, d), 9,63 (2H, br. s).

Etapa c) Formación de 2-(metilsulfonil)-7-propoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



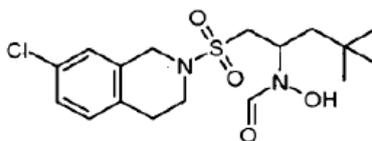
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreuro de 7-propoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc) se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (2,0 g, 95%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 99,6%). LC/MS, M⁺(ES1): 270,1.

Etapa e) Formación de N-(3,3-dimetil-1-[[7-propoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)butil)-N-hidroxi-formamida



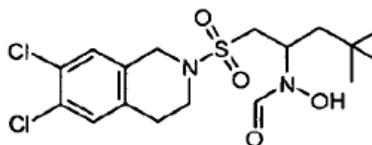
5 Se preparó una solución de 2-(metilsulfonyl)-7-propoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (270 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota clorofosfato de dietilo (0,14 ml, 1,0 mmol), seguido de una solución de LiHMDS (1M en THF, 2,2 ml, 2,2 mmol). Después de 5 min. a 0°C, se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (140 µl, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (0,88 ml, 15 mmol) y la mezcla bifásica resultante se calentó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite. Se agitó una mezcla de ácido fórmico (2,8 ml) y anhídrido acético (0,7 ml) a 0°C durante 30 min., luego se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 5 min., luego a TA durante 5 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con MeOH (10 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar un residuo sólido. La purificación por cristalización a partir de EtOAc/cHex proporcionó 186 mg (45%) del compuesto del título (40) en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 98,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 413,4, M⁻(ESI): 411,3.

Ejemplo 41: Formación de N-(1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]-metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxi-formamida (41)



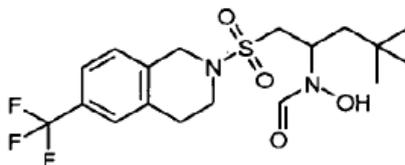
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (41) en forma de un polvo amarillo (181 mg, 46%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 99,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 389,3, M⁻(ESI): 387,3.

25 Ejemplo 42: Formación de N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonyl]-metil)-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxi-formamida (42)



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6,7-dicloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (42) en forma de un polvo blanco (198 mg, 47%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 98,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,3, M⁻(ESI): 421,2.

Ejemplo 43: Formación de N-[3,3-dimetil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]butil)-N-hidroxi-formamida (43)

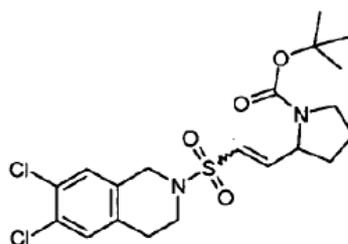


35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en

EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (43) en forma de un polvo amarillo (47 mg, 36%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,3, M⁻(ESI): 421,3.

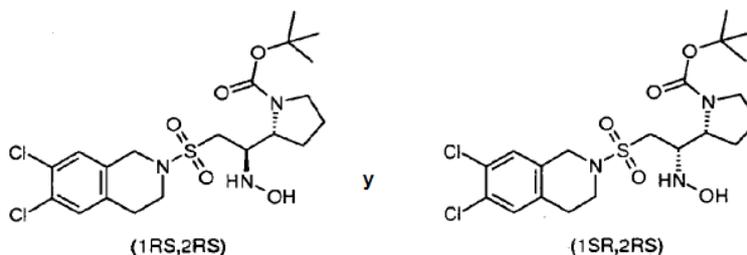
Ejemplo 44: Formación de (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)aminoetil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (44)

- 5 *Etapa a) Formación de una mezcla de 2-[(E)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]vinil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y 2-[(Z)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]vinil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo*



- 10 Se preparó una solución de 6,7-dicloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (600 mg, 2,14 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 4,7 ml, 4,7 mmol), seguida de clorofosfato de dietilo (0,31 ml, 2,14 mmol). Después de 30 min. a -78°C, se añadió una solución de éster terc-butílico de ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (512 mg, 2,57 mmol) en THF anhidro (1 ml). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite incoloro. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc, gradiente de 85/15 a 70/30), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que consistió en una mezcla de isómeros E/Z (616 mg, 62%, relación 3/2). HPLC, Rt: 4,7 min y 4,8 min (pureza total: 94%). LC/MS, M⁺(ESI): 461,3, M⁻(ESI): 459,8.

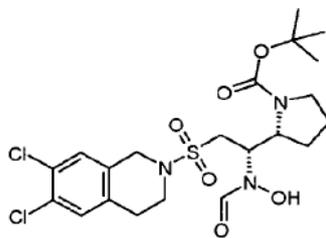
- 20 *Etapa b) Formación de (2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(hidroxiamino)etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(hidroxiamino)etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo*



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa d), pero comenzando por 2-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]vinil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de isómeros E y Z). La purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc, gradiente de 4/1 a 1/1) permitió la separación de ambos pares de diastereoisómeros (1RS,2RS) y (1SR,2RS).

Se obtuvo el compuesto *syn* (1SR,2RS) esperado en forma de un aceite incoloro (200 mg, 31%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 93,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 494,4, M⁻(ESI): 492,2. Se obtuvo el compuesto *anti* (1RS,2RS) esperado en forma de un aceite incoloro (260 mg, 40%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 73%). LC/MS, M⁺(ESI): 494,4.

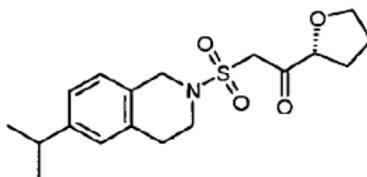
Etapa c) Formación de (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por (2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(hidroxiamino)etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (44) en forma de un polvo blanco (120 mg, 60%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 94,1%). LC/MS, M⁺(ES1): 522,3, M⁻(EST): 520,3.

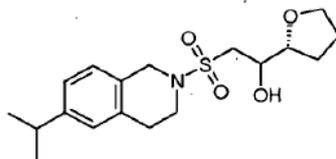
Ejemplo 45: Formación de N-hidroxi-N-[(1S)-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]formamida (45)

Etapa a) Formación de 2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol



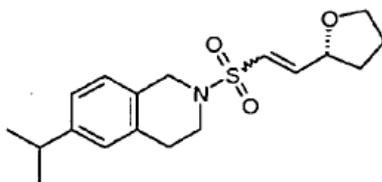
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa a), pero comenzando por 6-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo pardo (227 mg, 40%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 76,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 352,3, M⁻(ESI): 350,3.

15 Etapa b) Formación de 2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa b), pero comenzando por 2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido amarillo (200 mg, 88%) que se utilizó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 4,3 min (pureza: 85,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 354,3.

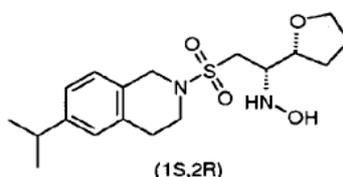
Etapa c) Formación de una mezcla de 6-isopropil-2-[(2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil]-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa c), pero comenzando por 2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etanol. Se obtuvo el compuesto

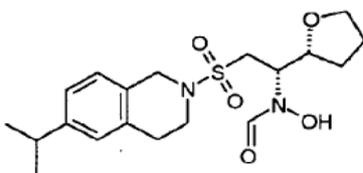
del título en bruto en forma de un aceite pardo (162 mg, 85%) que se usó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 4,1 min (pureza: 89,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 336,3.

Etapa d) Formación de (1S)-N-hidroxi-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonil]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]etanamina



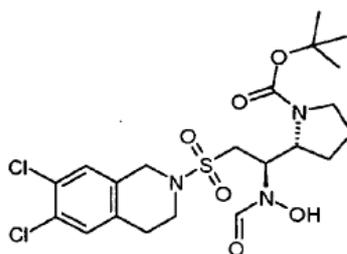
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa d), pero comenzando por 6-isopropil-2-[(2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]vinil]sulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. La purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc, gradiente de 3/1 a 1/3) proporcionó solamente el diastereoisómero (1S,2R) esperado (34 mg, 19%). HPLC, Rt: 3,0 min (pureza: 86,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 369,3.

10 Etapa e) Formación de N-hidroxi-N-[(1S)-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]etil] formamida



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por (1S)-N-hidroxi-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]etanamina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (45) en forma de un polvo blanco (18 mg, 49%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 397,3, M⁺(ESI): 395,3.

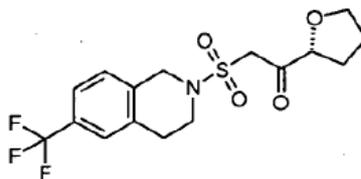
Ejemplo 46: Formación de (2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(hidroxiamino)etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (46)



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por (2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(hidroxiamino)etil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (46) en forma de un polvo blanco (210 mg, 79%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 91,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 522,3, M⁺(ESI): 520,3.

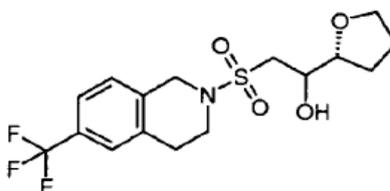
Ejemplo 47: Formación de N-hidroxi-N-(1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(tri-fluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)formamida (47)

Etapa a) Formación de 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanona



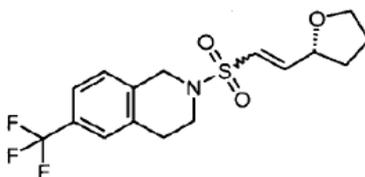
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa a), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (220 mg, 36%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 76,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 378,2, M⁺(ESI): 376,2.

Etapa b) Formación de 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanol



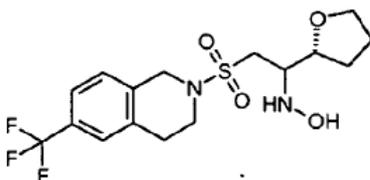
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa b), pero comenzando por 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanona. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido blanco (170 mg, 77%) que se utilizó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 86,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 380,2.

Etapa c) Formación de una mezcla de 2-({2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil}sulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa c), pero comenzando por 1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanol. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un sólido pardo (163 mg, 100%) que se utilizó sin purificación ulterior en la etapa siguiente. HPLC, Rt: 4,6 min (pureza: 90,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 362,2.

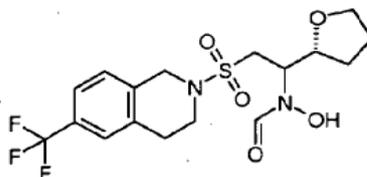
20 Etapa d) Formación de N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etanamina



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa d), pero comenzando por 2-({2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]vinil}sulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (mezcla de isómeros E y Z). Después de la purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc, gradiente de 3/1 a 1/3), se

obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco que consistió en una mezcla de ambos diastereoisómeros (1R,2R) y (1S,2R) (40 mg, 22%). LC/MS, M⁺(ESI): 395,4.

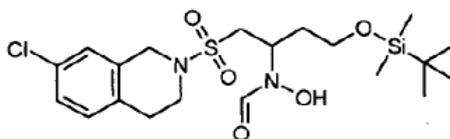
Etapa e) Formación de N-hidroxi-N-(1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etil)formamida



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 etapa e), pero comenzando por N-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil]etanamina. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (47) en forma de un polvo blanco (33 mg, 77%) que consistió en una mezcla de ambos diastereoisómeros (1R,2R) y (1S,2R) (relación 1/1). HPLC (gradiente 20 min, detector ELSD), Rt: 13,2 y 13,4 min (pureza total: 94,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 423,3, M⁻(ESI): 421,1.

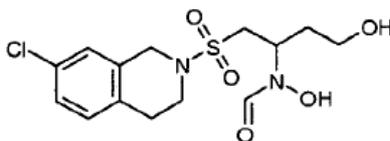
Ejemplo 48: Formación de N-(1-[[7-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-hidroxiopropil)-N-hidroxi-formamida (48)

15 *Etapa a) Formación de N-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[[7-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]propil)-N-hidroxi-formamida*



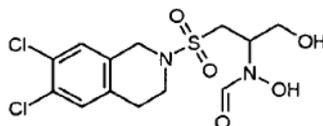
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]-1-propanal. Se obtuvo el compuesto del título en bruto en forma de un aceite amarillo (238 mg, cuantitativo) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación ulterior. LC/MS, M⁺(ESI): 477,0, M⁻(ESI): 475,3.

Etapa b) Formación de N-(1-[[7-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-hidroxiopropil)-N-hidroxi-formamida



25 Se preparó una solución de N-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-[[7-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]propil)-N-hidroxi-formamida (238 mg) en THF (5 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (48) en forma de un polvo amarillo (17 mg, 10% rendimiento total). HPLC, Rt: 2,9 min (pureza: 74%). LC/MS, M⁺(ESI): 363,1, M⁻(ESI): 361,1.

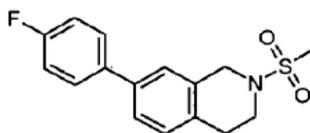
Ejemplo 49: Formación de N-[2-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonil]-1-(hidroximetil)etil]-N-hidroxi-formamida (49)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6,7-dicloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y glicolaldehído. Después de la purificación por cristalización en DCM/Et₂O, se obtuvo el compuesto del título (49) en forma de un polvo blanco (123 mg, 27%). HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 94,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 383,1, M⁺(ESI): 381,0.

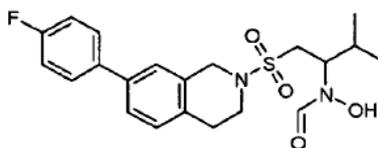
- 5 Ejemplo 50: Formación de N-[1-({[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)-2-metil-propil]-N-hidroxiformamida (50)

Etapa a) Formación de 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 10 Se preparó una mezcla de 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (2,90 g, 10,0 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (2,10 g, 15,0 mmol), carbonato de potasio anhidro (4,15 g, 30,0 mmol) y trifetilfosfina (525 mg, 2,0 mmol) en MeOH (20 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). Se burbujeó argón durante 10 min., luego se añadió Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 ml) y la suspensión resultante se filtró con un lecho de Celite. El filtrado se evaporó a presión reducida.
- 15 El residuo se extrajo con Et₂O y se lavó con agua (3x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite negro. Después de la purificación por cromatografía rápida sobre sílice (cHex/EtOAc, gradiente de 3/1 a 3/2), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido beis (2,50 g, 82%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 98,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 306,2.

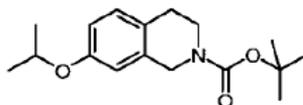
Etapa b) Formación de N-[1-({[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonyl]metil)-2-metilpropil]-N-hidroxiformamida



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isobutiraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (50) en forma de un polvo blanco (319 mg, 63%). HPLC, Rt: 4,6 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 421,3, M⁺(ESI): 419,1.

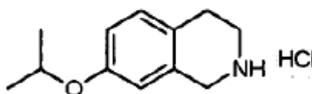
- 25 Ejemplo 51: Formación de N-hidroxi-N-(1-({[7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil)-3-metilbutil)formamida (51)

Etapa a) Formación de 7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa a), pero comenzando por yoduro de isopropilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (1,2 g, 48%). TLC- Cloroformo / metanol (9/1): R_f = 0,75. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1,33 (6H, d), 1,50 (9H, s), 2,76 (2H, m), 3,64 (2H, m), 4,52 (3H, m), 6,64 (1H, s), 6,74 (1H, d), 7,04 (1H, d).

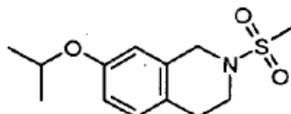
Etapa b) Formación de hidrocloreto de 7-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. El compuesto del título se obtuvo en forma

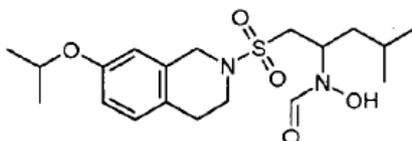
de un sólido (750 mg, 96%). TLC- Cloroformo / metanol (9/1): $R_f = 0,15$. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 1,24 (6H, d), 2,90 (2H, m), 3,32 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,56 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,80 (1H, d), 7,09 (1H, d), 9,54 (2H, br. s).

Etapa c) Formación de 7-isopropoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 7-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en Et2O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (1,22 g, 79%). HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 99,9%). LC/MS, M^+ (ESI): 270,1.

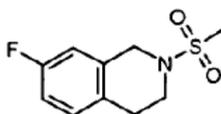
10 *Etapa d) Formación de N-hidroxi-N-(1-[(7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]metil)-3-metilbutil)formamida*



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-isopropoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isovaleraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (51) en forma de un polvo blanco (276 mg, 58%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 98,8%). LC/MS, M^+ (ESI): 399,3, M^+ (ESI): 397,2.

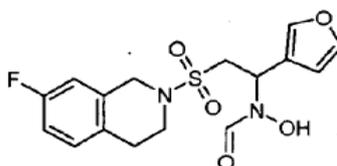
Ejemplo 52: Formación de N-[2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-(3-furil)etil]-N-hidroxi-formamida (52)

Etapa a) Formación de 7-fluoro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



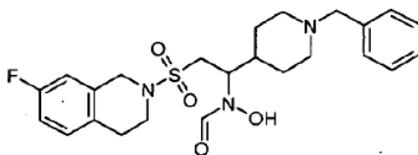
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a), pero comenzando por hidrocloreto de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y un equivalente adicional de DIEA. Después de la purificación por cristalización en Et2O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (2,1 g, 80%). HPLC, Rt: 2,5 min (pureza: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 230,1.

Etapa b) Formación de N-[2-1(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-(3-furil)etil]-N-hidroxi-formamida



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-fluoro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 3-furaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/Et2O, se obtuvo el compuesto del título (52) en forma de un polvo blanco (248 mg, 56%). HPLC, Rt: 3,3 min (pureza: 98,7%). LC/MS, M^+ (ESI): 369,1, M^+ (ESI): 367,1.

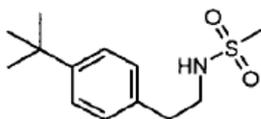
Ejemplo 53: Formación de N-{1-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(7-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (53)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-fluoro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 1-bencil-piperidina-4-carbaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (53) en forma de un polvo blanquecino (293 mg, 51%). HPLC, Rt: 2,9 min (pureza: 97,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 476,4, M⁻(ESI): 474,0.

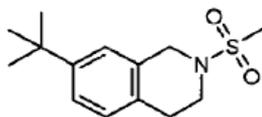
Ejemplo 54: Formación de N-[1-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonil]metil]-3-(metiltio)propil]-N-hidroxiformamida (54)

Etapa a) Formación de N-[2-(4-terc-butilfenil)etil]metanosulfonamida



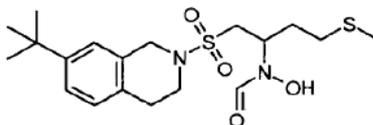
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa a), pero comenzando por 4-(terc-butil)fenetilamina. Después de la purificación por cristalización en DCM/Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (5,9 g, 82%). HPLC, Rt: 4,3 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 256,2, M⁻(ESI): 254,2.

Etapa b) Formación de 7-terc-butil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



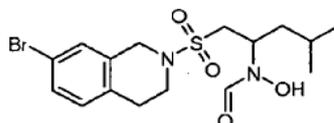
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa b), pero comenzando por N-[2-(4-terc-butilfenil)etil]metanosulfonamida. Después de la purificación por cristalización en DCM/Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (910 mg, 87%). HPLC, Rt: 4,6 min (pureza: 98,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 268,2.

20 *Etapa c) Formación de N-[1-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-metil]-3-(metiltio)propil]-N-hidroxiformamida*



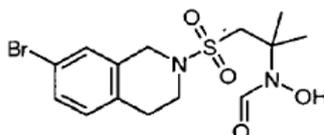
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-terc-butil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 3-(metiltio)propionaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (54) en forma de un polvo blanco (224 mg, 45%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 99,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 415,2, M⁻(ESI): 413,1.

Ejemplo 55: Formación de N-(1-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonil]metil)-3-metilbutil)-N-hidroxiformamida (55)



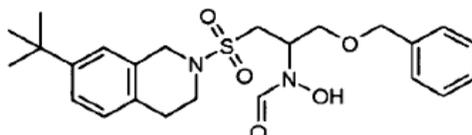
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e isovaleraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (55) en forma de un polvo blanco (202 mg, 40%). HPLC, Rt: 4,2 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 419,1, M⁻(ESI): 417,0.

- 5 Ejemplo 56: Formación de N-{2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1,1-dimetiletil}-N-hidroxi-formamida (56)



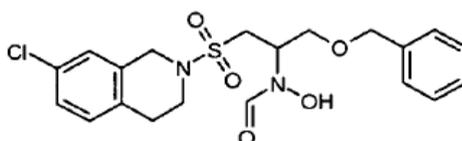
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y acetona. Después de la purificación por cristalización en MeOH, se obtuvo el compuesto del título (56) en forma de un polvo blanco (253 mg, 54%). HPLC, Rt: 3,4 min (pureza: 96,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 391,1, M⁻(ESI): 388,9.

Ejemplo 57: Formación de N-(2-(benciloxi)-1-[[7-(terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]metil]etil)-N-hidroxi-formamida (57)



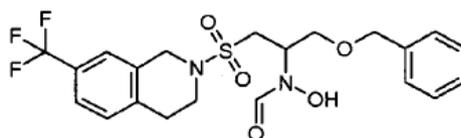
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-terc-butil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y benciloxiacetaldehído. Después de la purificación por cristalización en Et₂O, se obtuvo el compuesto del título (57) en forma de un polvo blanco (270 mg, 59%). HPLC, Rt: 4,9 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 461,3, M⁻(ESI): 459,1.

- 20 Ejemplo 58: Formación de N-(2-(benciloxi)-1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]metil]etil)-N-hidroxi-formamida (58)



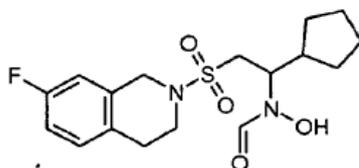
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y benciloxiacetaldehído. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título (58) en forma de un polvo blanco (126 mg, 29%). HPLC, Rt: 4,3 min (pureza: 97,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 439,3, M⁻(ESI): 436,9.

Ejemplo 59: Formación de N-[2-(benciloxi)-1-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]metil]etil)-N-hidroxi-formamida (59)



- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y benciloxiacetaldehído. Después de la purificación por cristalización en Et₂O, se obtuvo el compuesto del título (59) en forma de un polvo blanco (204 mg, 43%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 473,3, M⁻(ESI): 470,9.

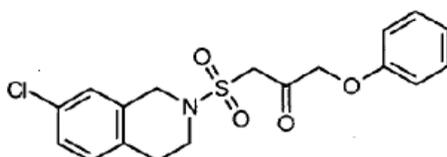
Ejemplo 60: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida (60)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-fluoro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (60) en forma de un polvo blanco (190 mg, 47%). HPLC, Rt: 3,7 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 371,2, M⁻(ESI): 369,1.

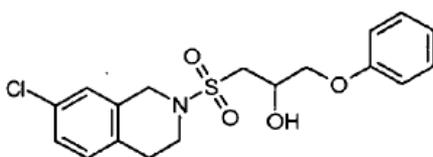
Ejemplo 61: Formación de N-[2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(fenoximetil)etil]-N-hidroxi-formamida (61)

10 *Etapa a) Formación de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-3-fenoxiacetona*



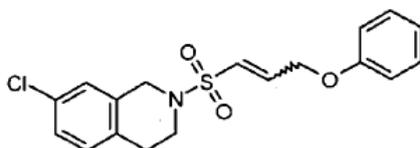
15 Se preparó una solución de 7-cloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (400 mg, 1,63 mmol) en THF anhidro (8 ml) y se enfrió a -78°C. Luego se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol). Después de 5 min., se añadió fenoxiacetato de metilo (0,26 ml, 1,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante una hora, luego a TA durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), después se lavó con solución acuosa 1N de HCl (2x20 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (494 mg, 80%). HPLC, Rt: 4,9 min (pureza: 95,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 380,2, M⁻(ESI): 378,2.

20 *Etapa b) Formación de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-3-fenoxi-propan-2-ol*



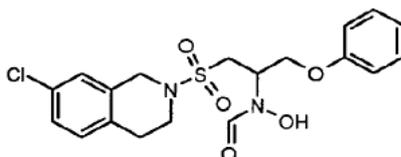
25 Se preparó una suspensión de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-3-fenoxiacetona (468 mg, 1,23 mmol) en MeOH (15 ml), luego se añadió NaBH₄ (77 mg, 1,85 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (15 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (15 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (415 mg, 88%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 382,2.

30 *Etapa c) Formación de una mezcla de 7-cloro-2-[(1E)-3-fenoxi-prop-1-en-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 7-cloro-2-[(1Z)-3-fenoxi-prop-1-en-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*



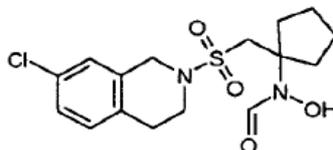
Se enfrió una solución de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-3-fenoxipropan-2-ol (370 mg, 0,97 mmol) y Et₃N (0,32 ml, 2,33 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a 0°C, luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,09 ml, 1,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, luego a TA durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), después se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (2x10 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). Las capas acuosas se extrajeron con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido (294 mg, 83%), mezcla de isómeros E/Z (relación 85/15 por HPLC). HPLC, Rt: 5,3 min y 5,4 min (pureza total: 98%). LC/MS, M⁺(ESI): 364,1, M⁻(ESI): 362,0.

Etapa d) Formación de N-[2[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(fenoximetil)etil]-N-hidroxi-formamida



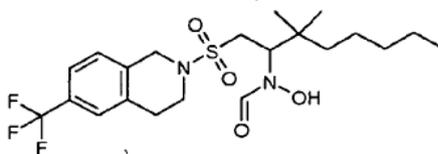
Se preparó una solución de 7-cloro-2-[(3-fenoxiprop-1-en-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (mezcla de E y Z, 279 mg, 0,77 mmol) en THF (7 ml) y se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (0,7 ml, 11,5 mmol). La mezcla bifásica resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se agitó una mezcla de ácido fórmico (2,0 ml) y anhídrido acético (0,5 ml) a 0°C durante 30 min., luego se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min., luego a TA durante 90 min. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con MeOH (15 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a TA y precipitó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con MeOH (3x) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (61) en forma de un polvo blanco (255 mg, 78%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 98,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 425,2, M⁻(ESI): 423,1.

Ejemplo 62: Formación de N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonil]metil)ciclopentil)-N-hidroxi-formamida (62)



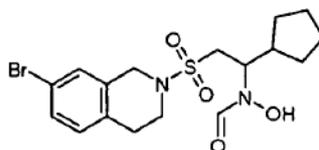
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanona. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título (62) en forma de un polvo blanco (272 mg, 37%). HPLC, Rt: 3,6 min (pureza: 96,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 373,1, M⁻(ESI): 371,0.

Ejemplo 63: Formación de N-[2,2-dimetil-1-([6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil]heptil)-N-hidroxi-formamida (63)



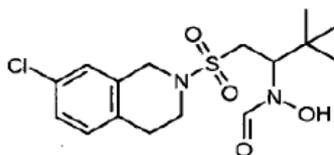
Se preparó una solución de N-[2,2-dimetil-1-([6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil]hept-4-in-1-il)-N-hidroxi-formamida (370,00 mg, 0,80 mmol) en EtOH (15 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C al 10% bajo 25 bares durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM y se evaporó para dar el compuesto del título (63) en forma de una espuma beis (364 mg, 98%). HPLC, Rt: 5,3 min (pureza: 90,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 465,4, M⁻(ESI): 463,0.

Ejemplo 64: Formación de N-{2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-ciclopentiletil}-N-hidroxi-formamida (64)



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-bromo-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/cHex, se obtuvo el compuesto del título (64) en forma de un polvo blanco (3,1 g, 77%). HPLC, Rt: 4,1 min (pureza: 95,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 433,1, M⁺(ESI): 430,9.

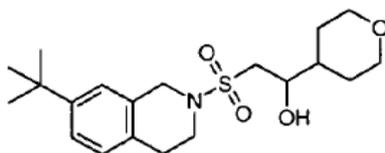
Ejemplo 65: Formación de N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]metil)-2,2-dimetilpropil)-N-hidroxi-formamida (65)



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y trimetilacetaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (65) en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,9 min (pureza: 88,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 375,2, M⁺(ESI): 373,1.

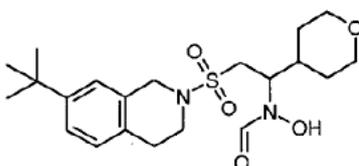
15 Ejemplo 66: Formación de N-[2-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-N-hidroxi-formamida (66)

Etapa a) Formación de 2[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol



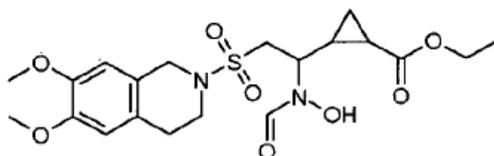
20 Se preparó una solución de 7-terc-butil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (400 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (8 ml) y se enfrió a -78°C. Luego se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol). Después de 5 min., se añadió tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (0,22 ml, 1,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 min., luego a TA durante 1 hora y media. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, después se añadieron una solución de HCl (1M en MeOH, 5,3 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió NaBH₄ (85 mg, 2,24 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 0°C durante 25 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (2 x 20 ml). Se extrajeron las capas acuosas con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite incoloro. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (455 mg, 80%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 96,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 382,3.

30 *Etapa b) Formación de N-[2-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-N-hidroxi-formamida*



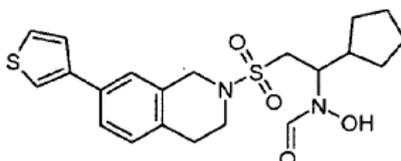
Se enfrió una solución de 2-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol (431 mg, 1,13 mmol) y Et₃N (0,38 ml, 2,71 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C, luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,105 ml, 1,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 min, después a 60°C durante 20 horas. Se añadió una solución acuosa al 50% de NH₂OH (1,0 ml, 16,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas y media. Luego la mezcla de reacción se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se agitó una mezcla de ácido fórmico (3,2 ml) y anhídrido acético (0,8 ml) a 0°C durante 30 min., luego se añadió una solución del aceite anterior en THF anhidro (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min., después a TA durante 30 min. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con MeOH (10 ml) y se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, luego el residuo se extrajo con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título (66) en forma de un polvo blanco (175 mg, 36%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 425,3, M⁺(ESI): 422,9.

Ejemplo 67: Formación de 2-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil}ciclopropanocarboxilato de etilo (67)



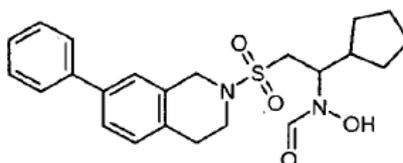
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 etapa c), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo. Después de la purificación por cristalización en Et₂O, se obtuvo el compuesto del título (67) en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,0 min (pureza: 98,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 457,4, M⁺(ESI): 455,1.

Ejemplo 68: Formación de N-(1-ciclopentil-2-[[7-(3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxiformamida (68)



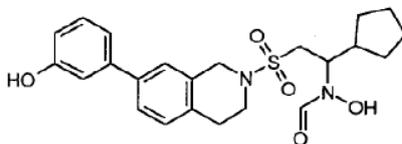
Se preparó una mezcla de N-{2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopentiletil}-N-hidroxiformamida (200 mg, 0,46 mmol), ácido 3-tienilborónico (90 mg, 0,70 mmol) y carbonato de potasio anhidro (190 mg, 1,39 mmol) en MeOH (2 ml) y 1,4-dioxano (2ml). Se burbujeó argón durante 5 min., luego se añadió una suspensión de Pd(OAc)₂ (5,2 mg, 0,02 mmol) y trifenilfosfina (6,1 mg, 0,02 mmol) en MeOH (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80°C en microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x). La capa orgánica se secó (MgSO₄), y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (68) en forma de un polvo blanco (130 mg, 65%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 99,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 435,3, M⁺(ESI): 432,9.

Ejemplo 69: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(7-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (69)



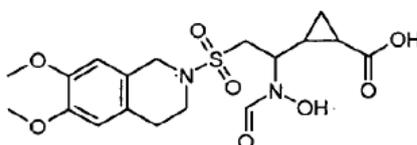
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, pero comenzando por ácido fenilborónico. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (69) en forma de un polvo blanco (56 mg, 56%). HPLC, Rt: 4,5 min (pureza: 98,0%). LC/MS, M⁺(ESI): 429,3, M⁺(ESI): 426,9.

Ejemplo 70: Formación de N-(1-ciclopentil-2-[[7-(3-hidroxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (70)



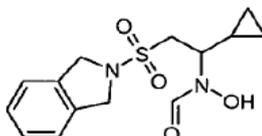
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, pero comenzando por ácido 3-hidroxifenilborónico. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (70) en forma de un polvo blanco (135 mg, 65%). HPLC, Rt: 3,8 min (pureza: 95,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 445,4, M⁻(ESI): 443,2.

Ejemplo 71: Formación de ácido 2-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonyl]-1-[formil(hidroxi)amino]etil}ciclopropanocarboxílico (71)



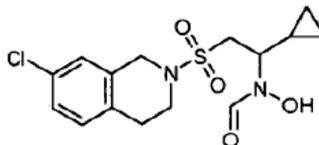
10 Se preparó una solución de 2-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-[formil(hidroxi)amino]etil}ciclopropanocarboxilato de etilo (192 mg, 0,42 mmol) en THF (5 ml) y se añadió agua (2 ml), luego LiOH (176 mg, 4,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, después se lavó con una solución acuosa 1N de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Después de la purificación por cristalización en DCM/Et₂O, se obtuvo el compuesto del título (71) en forma de un polvo blanco (100 mg, 55%). HPLC, Rt: 2,1 min (pureza: 86,7%). LC/MS, M⁺(ESI): 427,1.

Ejemplo 72: Formación de N-[1-ciclopropil-2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonyl)-etil]-N-hidroxi-formamida (72)



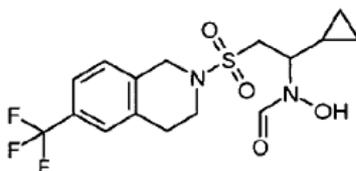
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)isoindolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (72) en forma de un polvo blanquecino (181 mg, 53%). HPLC, Rt: 2,7 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 311,1, M⁻(ESI): 3091.

25 Ejemplo 73: Formación de N-(2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonyl]-1-ciclopropyletil)-N-hidroxi-formamida (73)



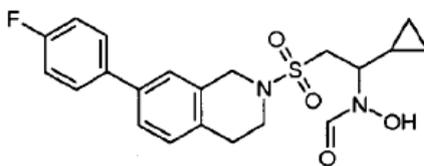
30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (73) en forma de un polvo blanco (246 mg, 62%). HPLC, Rt: 3,5 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 359,2, M⁻(ESI): 357,0.

Ejemplo 74: Formación de N-(1-ciclopropil-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (74)



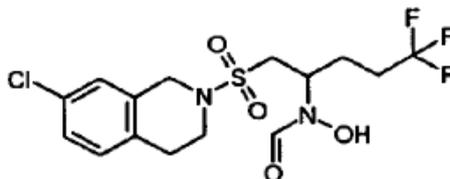
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en Et₂O/pentano, se obtuvo el compuesto del título (74) en forma de un polvo blanquecino (231 mg, 54%). HPLC, Rt: 3,8 min (pureza: 96,4%). LC/MS, M⁺(ESI): 393,2, M⁻(ESI): 391,1.

Ejemplo 75: Formación de N-(1-ciclopropil-2-[[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (75)



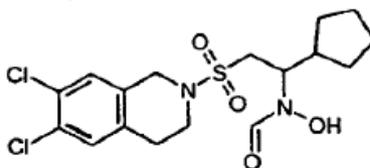
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-(4-fluorofenil)-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (75) en forma de un polvo blanco (278 mg, 60%). HPLC, Rt: 4,1 min (pureza: 99,1%). LC/MS, M⁺(ESI): 419,3, M⁻(ESI): 416,9.

15 Ejemplo 76: Formación de N-(1-[[7-(4-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-sulfonyl]metil]-4,4,4-trifluorobutil)-N-hidroxi-formamida (76)



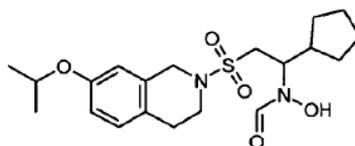
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-cloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 4,4,4-trifluorobutiraldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (76) en forma de un polvo blanco (420 mg, 45%). HPLC, Rt: 4,1 min (pureza: 99,2%). LC/MS, M⁺(ESI): 415,1.

Ejemplo 77: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil}-N-hidroxi-formamida (77)



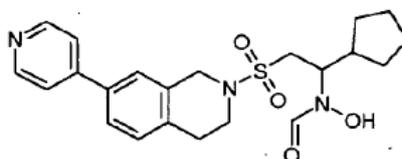
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6,7-dicloro-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en MeOH, se obtuvo el compuesto del título (77) en forma de un polvo blanco (245 mg, 42%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 99,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 421,2, M⁻(ESI): 418,9.

Ejemplo 78: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (78)



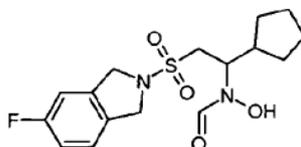
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 7-isopropoxi-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (78) en forma de un polvo blanco (390 mg, 68%). HPLC, Rt: 4,2 min (pureza: 99,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 411,3, M⁻(ESI): 408,9.

Ejemplo 79: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(7-piridin-4-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (79)



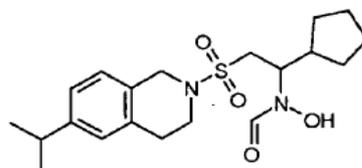
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, pero comenzando por ácido piridina-4-borónico. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 10 horas. Después de la purificación por cristalización en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título (79) en forma de un polvo blanco (95 mg, 48%). HPLC, Rt: 2,5 min (pureza: 88,6%). LC/MS, M⁺(ESI): 430,3, M⁻(ESI): 428,0.

15 Ejemplo 80: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (80)



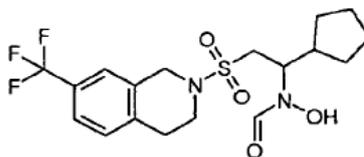
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 5-fluoro-2-(metilsulfonil)isoindolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (80) en forma de un polvo blanco. HPLC, Rt: 3,6 min (pureza: 89,9%). LC/MS, M⁺(ESI): 357,1, M⁻(ESI): 355,1.

Ejemplo 81: Formación de N-{1-ciclopentil-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida (81)



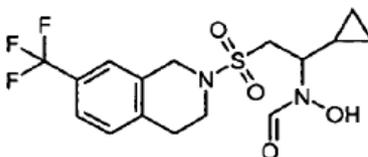
25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (81) en forma de un polvo blanco (121 mg, 37%). HPLC, Rt: 4,6 min (pureza: 99,5%). LC/MS, M⁺(ESI): 395,2, M⁻(ESI): 393,3.

Ejemplo 82: Formación de N-(1-ciclopentil-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (82)



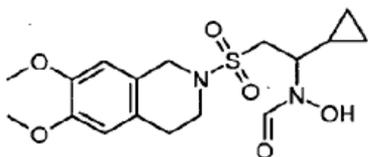
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopentanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (82) en forma de un polvo blanco (180 mg, 52%). HPLC, Rt: 4,4 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 421,3, M⁻(ESI): 419,2.

Ejemplo 83: Formación de N-(1-ciclopropil-2-1-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil)-N-hidroxi-formamida (83)



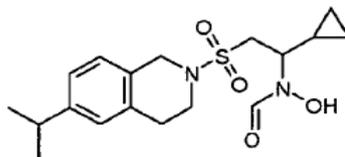
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 2-(metilsulfonyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (83) en forma de un polvo blanco (190 mg, 59%). HPLC, Rt: 3,8 min (pureza: 97,8%). LC/MS, M⁺(ESI): 393,2, M⁻(ESI): 391,2.

15 Ejemplo 84: Formación de N-{1-ciclopropil-2-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil}-N-hidroxi-formamida (84)



- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6,7-dimetoxi-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (84) en forma de un polvo blanco (235 mg, 75%). HPLC, Rt: 2,6 min (pureza: 99,3%). LC/MS, M⁺(ESI): 385,0, M⁻(ESI): 383,0.

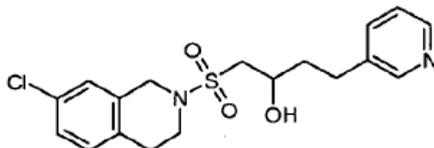
Ejemplo 85: Formación de N-{1-ciclopropil-2-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl]etil}-N-hidroxi-formamida (85)



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40 etapa e), pero comenzando por 6-isopropil-2-(metilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina y ciclopropanocarboxaldehído. Después de la purificación por cristalización en EtOAc/pentano, se obtuvo el compuesto del título (85) en forma de un polvo blanco (160 mg, 53%). HPLC, Rt: 4,0 min (pureza: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 367,3, M⁻(ESI): 365,2.

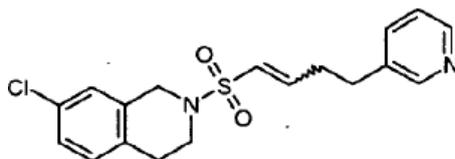
Ejemplo 86: Formación de N-(1-[[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-sulfonil]metil]-3-piridin-3-ilpropil)-N-hidroxiformamida (61)

Etapa a) Formación de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-4-piridin-3-ilbutan-2-ol



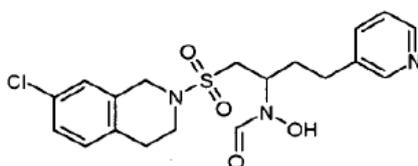
5 Se preparó una solución de 7-cloro-2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (400 mg, 1,63 mmol) en THF anhidro (8 ml) y se enfrió a -78°C . Luego se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (1M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol). Después de 5 min., se añadió 3-(3-piridil)propionato de metilo (295 mg, 1,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 min., luego a TA durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con THF (8 ml) y se añadió una solución de HCl (1,25M en MeOH, 5,8 ml, 7,2 mmol), seguida de borohidruro de sodio (92 mg, 2,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto en forma de un aceite (557 mg, 90%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. HPLC, Rt: 2,7 min (pureza: 69%). LC/MS, M^+ (ESI): 381,2.

15 Etapa b). Formación de una mezcla de 7-cloro-2-[(4-piridin-3-ilbut-1-en-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



20 Se enfrió una solución de 1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-4-piridin-3-ilbutan-2-ol (270 mg de compuesto en bruto) y Et_3N (0,23 ml, 1,69 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0°C , luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,066 ml, 0,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante una hora, luego a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, después se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (300 mg) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. HPLC, Rt: 3,1 min (pureza: 63%). LC/MS, M^+ (ESI): 363,2, M^+ (ESI): 361,1.

25 Etapa c) Formación de N-(1-[[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-piridin-3-ilpropil)-N-hidroxiformamida



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 etapa d), pero comenzando por 7-cloro-2-[(4-piridin-3-ilbut-1-en-1-il)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (300 mg de la mezcla en bruto). Después de la purificación por HPLC preparativa (columna Waters Xterra, gradiente agua/ACN), se obtuvo el compuesto del título (86) en forma de un polvo blanco (156 mg, 45% de rendimiento total). HPLC, Rt: 2,6 min (pureza: 97,4%). LC/MS, M^+ (ESI): 424,2.

Ensayos biológicos:

Los compuestos de la presente invención se pueden someter a los siguientes ensayos:

Ejemplo 87: Ensayos de inhibición de enzimas

35 Se ensayaron los compuestos de la invención para evaluar sus actividades como inhibidores de MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14, MMP-12 y TACE.

Protocolo de ensayo de MMP-9

Se ensayó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención contra 92kDa gelatinasa (MMP-9) en un ensayo que usa un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarina-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (*Knight et al, FEBS Lett. 1992; 263-266*).

- 5 Las disoluciones madre estuvieron compuestas por: tampón de ensayo: Tris-HCl 100 mM pH 7,6 que contenía NaCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM y Brij 35 al 0,05%.

Sustrato: McaPLGLDpaAR 0,4 mM (de Bachem) disolución madre (0,37mg/ml) en DMSO al 100% (conservado a -20°C). Se diluye hasta 8 µM en tampón de ensayo.

- 10 Enzima: Gelatinasa humana recombinante de 92 kDa (MMP-9; APMA (acetato 4-aminofenil mercúrico) –activado si es necesario) apropiadamente diluido en tampón de ensayo.

Los compuestos de ensayo se prepararon inicialmente como solución de compuesto 10 mM en DMSO al 100%, diluidos hasta 1 mM en DMSO al 100%, luego diluidos en serie 3 veces en DMSO al 100% entre las columnas 1-10 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Intervalo de concentración del ensayo: 100 µM (columna 1) a 5,1 nM (columna 10).

- 15 El ensayo se realizó en un volumen total de 100 µL por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añadió enzima activada (20 µL) a los pocillos seguida de 20 µL de tampón de ensayo. Se añadieron luego concentraciones apropiadas de los compuestos de ensayo disueltos en 10 µL de DMSO, seguidas de 50 µL de McaPLGLDpaAR (8 µM, preparado por dilución de disolución madre de DMSO en tampón de ensayo). Para cada ensayo, se examinaron por duplicado diez concentraciones del compuesto de ensayo. Los pocillos control carecen o bien de la enzima o del compuesto de ensayo. Las reacciones se incubaron a 37°C durante 2 horas. Se midió la fluorescencia a 405 nm inmediatamente con un fluorómetro SLT Fluostar (SL T Labinstruments GmbH, Grödig, Austria) usando una excitación de 320 nm, sin detener la reacción.

- 20 El efecto del compuesto de ensayo se determinó a partir de la curva de dosis y respuesta generada por las 10 concentraciones duplicadas de inhibidor. La CI_{50} (la concentración del compuesto requerida para dar una reducción de 50% en la actividad enzimática) se obtuvo ajustando los datos a la ecuación, $Y = a + ((b - a) / (1 + (c/X)^d))$. (Y = inhibición lograda para una dosis particular; X = la dosis en nM; a = mínimo y o cero % inhibición; b = máximo y o 100% inhibición; c = es la CI_{50} ; d = es la pendiente). El resultado se redondeó a una cifra significativa.

- 25 Protocolo del ensayo de MMP-12

Se ensayó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención contra metaloelastasa (MMP-12) en un ensayo que usa un sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarina-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, arriba*). El protocolo de este ensayo fue el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente mencionado.

- 30 Protocolo del ensayo de MMP-1

Se ensayó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención contra colagenasa (MMP-1) en un ensayo que usa sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarina-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, arriba*). El protocolo de este ensayo fue el descrito para el ensayo MMP-9 anteriormente mencionado.

- 35 Protocolo del ensayo de MMP-14

Se ensayó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención contra MMP-14 en un ensayo que usa sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarina-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLD paAR) (*Knight et al, 1992, arriba*). El protocolo de este ensayo fue el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente mencionado.

- 40 Protocolo den ensayo de MMP-2

Se ensayó la actividad inhibitora de los compuestos de la invención contra gelatinasa A (MMP-2) en un ensayo que usa sustrato de péptido marcado con cumarina, (7-metoxicumarina-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3diaminopropionil)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR) (*Knight et al, 1992, arriba*). El protocolo de este ensayo fue el descrito para el ensayo de MMP-9 anteriormente mencionado.

- 45 Protocolo de ensayo de TACE

Se puede ensayar la actividad inhibitora de los compuestos de la inhibición contra ADAM 17 humana en un ensayo que usa Mca-(endo-1a-Dap(Dnp)-TNF-alfa(-5 a +6)amida humana como sustrato (FEBS Letters, 2000,275-279).

- 50 Las disoluciones madre se preparan de la siguiente manera:

- Tampón de ensayo: Hepes 20 mM pH 7,5 (Fluka) que contiene Brij 35 al 0,05% (Fluka)
- Sustrato: disolución madre de Mca-(endo-1a-Dap(Dnp)-TNF-alfa(-5 a +6)amida humana (Bachem) en DMSO al 100% (conservada a -20°C); se diluye hasta 5 µM en tampón de ensayo.
- Enzima: ADAM17 recombinante humana, apropiadamente diluida en tampón de ensayo (1,5 µg/ml).

5 Los compuestos de ensayo se preparan inicialmente como solución de compuesto 10 mM en DMSO al 100%, diluidos hasta 1 mM en DMSO al 100%, luego en serie 3 veces en DMSO al 100% en la placa de microtitulación de 96 pocillos. El intervalo de concentración del ensayo oscila típicamente entre 100µM y 0,01 nM.

10 El ensayo se realiza en un volumen total de 100 µL por pocillo, en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se añaden a los pocillos concentraciones apropiadas de los compuestos de ensayo en 10 µL de DMSO, seguidas de solución de sustrato (50 µL, 5 uM preparadas por dilución de disolución de DMSO en tampón de ensayo) y solución enzimática (40 µL). Para cada ensayo, se examinan por triplicado diez concentraciones de compuesto de ensayo. Los pocillos control carecen o bien de enzima o de compuesto de ensayo. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La fluorescencia a 405 nm se mide inmediatamente con un fluorómetro que emplea 355 nm de excitación, sin detener la reacción.

15 El efecto del compuesto de ensayo se determina a partir de la curva de dosis y respuesta generada por las 10 concentraciones duplicadas de inhibidor. La CI₅₀ (la concentración de compuesto requerida para dar una reducción de 50% en la actividad enzimática) se obtiene ajustando los datos a la ecuación, $Y = a + ((b - a)/(1 + (c/X)^d))$. (Y = inhibición lograda para una dosis particular; X = la dosis en nM; a= mínimo y o cero % inhibición; b = máximo y o 100% inhibición; c = es la CI₅₀; d = es la pendiente). El resultado se redondea a una cifra significativa. Los resultados se expresan en términos de CI₅₀ (la concentración de compuesto requerida para dar una reducción de 50% en la actividad enzimática) y se presentan en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1 CI₅₀ en diferentes MMP:

Ejemplo.	CI ₅₀ (nM) o porcentaje de inhibición						
	MMP1	MMP2	MMP9	MMP12	MMP13	MMP14	TACE
1	>5000	95	>5000	27	97% @ 5 µM, 15% @ 0,1 µM	>5000	67
2	>5000	530	>5000	14	98% @ 5 µM, 17% @ 0,1 µM	>5000	33
3	31% @ 5 µM	676	>5000	14	98% @ 5 µM, 6% @ 0,1 µM	67% @ 5 µM	28
4	19% @ 5 µM	653	>5000	65	80% @ 5 µM, 0% @ 0,1 µM	29% @ 5 µM	114
5	32% @ 5 µM	759	>5000	16	97% @ 5 µM, 16% @ 0,1 µM	70% @ 5 µM	
6	>5000	323	877	9	94% @ 5 µM, 11% @ 0,1 µM	865	280
7	31% @ 5 µM	784	>5000	18		71% @ 5 µM	
8	5% @ 5 µM	>5000	>5000	627	41% @ 5 µM	8% @ 5 µM	
9	29% @ 5 µM	>5000	>5000	49		61% @ 5 µM	128

ES 2 372 866 T3

CI50 (nM) o porcentaje de inhibición							
10	8% @ 5 µM	>5000	>5000	13	93% @ 5 µM, 15% @ 0,1 µM	36% @ 5 µM	67
11			>5000	26			
12	0% @ 5 µM	>5000	>5000	92	48% @ 5 µM	0% @ 5 µM	1220
13	16% @ 5 µM	>5000	>5000	10	96% @ 5 µM, 28% @ 0,1 µM	64% @ 5 µM	40
14	0% @ 5 µM	>5000	>5000	41	68% @ 5 µM, 5% @ 0,1 µM	0% @ 5 µM	620
15	0% @ 5	>5000	>5000	185		0% @ 5 µM	
16	74% @ 5 µM, 5% @ 0,1 µM	78	>5000	12		80% @ 5 µM, 0% @ 0,1 µM	311
17	0% @ 5 µM	>5000	>5000	103		0% @ 5 µM	
18	9% @ 5 µM	5	>5000	1,4		95% @ 5 µM, 13% @ 0,1 µM	640
19	45% @ 5 µM	10	>5000	6		81% @ 5 µM, 10% @ 0,1 µM	23
20	0% @ 5 µM	>5000	>5000	280		0% @ 5 µM	
21	20% @ 5	103	>5000	19		45% @ 5 µM	56
22	0% @ 5 µM	470	>5000	210		0% @ 5 µM	389
23	52% @ 5 µM	27	>5000	28		72% @ 5 µM, 7% @ 0,1 µM	13
24	0% @ 5 µM	>5000	>5000	300		0% @ 5 µM	>5000
25	37% @ 5 µM	78	>5000	6,0		73% @ 5 µM, 0% @ 0,1 µM	1195
26	92% @ 5 µM, 17% @ 0,1 µM	60	62% @ 5 µM	10		82% @ 5 µM	1098
27	30% @ 5 µM	58	13% @ 5 µM	6,9		41% @ 5 µM	506
28	18% @ 5 µM	45	21% @ 5 µM	3,9		62% @ 5 µM	1284
29	94% @ 5 µM, 22% @ 0,1 µM	150	40% @ 5 µM	14		78% @ 5 µM	277

ES 2 372 866 T3

CI50 (nM) o porcentaje de inhibición							
30	8% @ 5 µM	880	3% @ 5 µM	32		38% @ 5 µM	>5000
31	10% @ 5 µM	939	3% @ 5 µM	40		19% @ 5 µM	>5000
32	4% @ 5 µM	>5000	4% @ 5 µM	168		14% @ 5 µM	>5000
33	4% @ 5 µM	151	15% @ 5 µM	27		30% @ 5 µM	427
34	12% @ 5 µM	35	42% @ 5 µM	6,0		82% @ 5 µM, 3% @ 0,1 µM	353
35	6% @ 5 µM	62	43% @ 5 µM	4,2		85% @ 5 µM, 7% @ 0,1 µM	>5000
36	41% @ 5 µM	41	37% @ 5 µM	5,7		75% @ 5 µM, 3% @ 0,1 µM	228
37	36% @ 5 µM	35	58% @ 5 µM	4,2		83% @ 5 µM, 8% @ 0,1 µM	1090
38	17% @ 5 µM	71	50% @ 5 µM	7,2		49% @ 5 µM	276
39	25% @ 5 µM	16	47% @ 5 µM	4,1		87% @ 5 µM, 10% @ 0,1 µM	171
40	2% @ 5 µM	77	11% @ 5 µM	15		54% @ 5 µM	1122
41	54% @ 5 µM	87	14% @ 5 µM	11		74% @ 5 µM, 5% @ 0,1 µM	189
42	29% @ 5 µM	31	35% @ 5 µM	4,4		88% @ 5 µM, 15% @ 0,1 µM	611
43	53% @ 5 µM	21	68% @ 5 µM, 1% @ 0,1 µM	3,2		89% @ 5 µM, 14% @ 0,1 µM	>5000
44	9% @ 5 µM	91	21% @ 5 µM	7,0		83% @ 5 µM, 5% @ 0,1 µM	371
45	2% @ 5 µM	25	47% @ 5 µM	1,5		92% @ 5 µM, 19% @ 0,1 µM	813
46		5000		460			
47	40% @ 5 µM	33	40% @ 5 µM	2,5		79% @ 5 µM, 7% @ 0,1 µM	933

ES 2 372 866 T3

CI50 (nM) o porcentaje de inhibición							
48	26% @ 5 µM	77	8% @ 5 µM	46		41% @ 5 µM	269
49	29% @ 5 µM	11	43% @ 5 µM	5,5		86% @ 5 µM, 14% @ 0,1 µM	239
50	0% @ 5 µM	90	72% @ 5 µM 4% @ 0,1 µM	3,5		83% @ 5 µM, 13% @ 0,1 µM	397
51		1330		109			
52	14% @ 5 µM	298	10% @ 5 µM	46		49% @ 5 µM	92
53	16% @ 5 µM	298	5% @ 5 µM	106		34% @ 5 µM	245
54		>5000		234			
55	69% @ 5 µM, 7% @ 0,1 µM	24	39% @ 5 µM	6		86% @ 5 µM, 19% @ 0,1 µM	157
56	34% @ 5 µM	190	2% @ 5 µM	51		48% @ 5 µM	>5000
57	0% @ 5 µM	>5000	0% @ 5 µM	117		0% @ 5 µM	>5000
58	68% @ 5 µM, 4% @ 0,1 µM	20	41% @ 5 µM	4,5		79% @ 5 µM, 11% @ 0,1 µM	56
59	35% @ 5 µM	83	32% @ 5 µM	7,5		43% @ 5 µM	>5000
60	6% @ 5 µM	411	0% @ 5 µM	69		16% @ 5 µM	79
61	22% @ 5 µM	38	12% @ 5 µM	15		43% @ 5 µM	89
62	52% @ 5 µM	293	1% @ 5 µM	36		75% @ 5 µM	882
63	34% @ 5 µM	>5000	7% @ 5 µM	88		9% @ 5 µM	>5000
64	36% @ 5 µM	42	32% @ 5 µM	7,9		71% @ 5 µM	91
65	30% @ 5 µM	277	13% @ 5 µM	27		50% @ 5 µM	490
66		>5000		209			
67		>5000		111			
68	0% @ 5 µM	221	31% @ 5 µM	9		99% @ 5 µM, 30% @ 0,1 µM	268

ES 2 372 866 T3

CI50 (nM) o porcentaje de inhibición							
69	4% @ 5 µM	527	26% @ 5 µM	18		63% @ 5 µM	606
70	0% @ 5 µM	1562	3% @ 5 µM	41		27% @ 5 µM	>5000
71		>5000		585			
72	75% @ 5 µM	510	28% @ 5 µM	20		63% @ 5 µM	683
73	19% @ 5 µM	187	5% @ 5 µM	45		40% @ 5 µM	88
74	44% @ 5 µM	97	32% @ 5 µM	5,2		76% @ 5 µM	>5000
75	0% @ 5 µM	219	71% @ 5 µM	6		92% @ 5 µM, 11% @ 0,1 µM	394
76	43% @ 5 µM	82	14% @ 5 µM	22		59% @ 5 µM	115
77	17% @ 5 µM	31	35% @ 5 µM	5,1		78% @ 5 µM	229
78		>5000		322			
79	0% @ 5 µM	67	57% @ 5 µM	2		72% @ 5 µM, 19% @ 0,1 µM	587
80	25% @ 5 µM	474	0% @ 5 µM	45		15% @ 5 µM	>5000
81	3% @ 5 µM	63	44% @ 5 µM	3,1		87% @ 5 µM, 0% @ 0,1 µM	>5000
82	10% @ 5 µM	348	0% @ 5 µM	26		20% @ 5 µM	>5000
83	4% @ 5 µM	686	4% @ 5 µM	52		6% @ 5 µM	>5000
84		>5000		366			
85	5% @ 5 µM	78	28% @ 5 µM	4,9		95% @ 5 µM, 14% @ 0,1 µM	>5000
86	49% @ 5 µM	21	52% @ 5 µM	9,8		100% @ 5 µM, 12% @ 0,1 µM	59

Ejemplo 88: Reclutamiento peritoneal de linfocitos inducido por IL-2

La administración de IL-2 de forma intraperitoneal causa la migración de los linfocitos hacia la cavidad intraperitoneal. Éste es un modelo de migración celular que ocurre durante la inflamación.

Protocolo

Los ratones C3H/HEN (Elevage Janvier, Francia) recibieron una inyección intraperitoneal de IL-2 (Serono Pharmaceutical Research Institute, 20 µg/kg, en solución salina).

Los compuestos de la invención se suspendieron en carboximetilcelulosa al 0,5% (CMC)/ tween-20 al 0,25% y se administraron por vía subcutánea o por vía oral (10 ml/kg) 15 min antes de la administración de IL-2.

- 5 Veinticuatro horas después de la administración de IL-2, se extrajeron glóbulos blancos peritoneales mediante 3 lavajes sucesivos de la cavidad peritoneal con 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS)-EDTA 1 mM (+4°C). La suspensión se centrifugó (1700g x 10 min a +4°C). El sedimento resultante se suspendió en 1 ml de PBS-EDTA 1 mM. Los linfocitos se identificaron y contaron usando un contador Beckman/Coulter.

Diseño experimental

- 10 Los animales se dividieron en 6 grupos (6 ratones en cada grupo):

Grupo 1: (situación inicial) recibió CMC al 0,5%/Tween-20 al 0,25% (vehículo del compuesto de la invención) y solución salina (vehículo de IL-2);

Grupo 2: (control IL-2) recibió CMC al 0,5%/Tween-20 al 0,25% e inyección de IL-2;

- 15 Grupo 3: Grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 1) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

Grupo 4: Grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 2) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

Grupo 5: Grupo experimental (Compuesto de la invención Dosis 3) recibió un compuesto de la invención e inyección de IL-2;

- 20 Grupo 6: el grupo de referencia recibió el compuesto de referencia dexametasona e inyección de IL-2.

Cálculo

La inhibición del reclutamiento de linfocitos se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{1 - (\text{LyX} - \text{Ly1})}{(\text{Ly2} - \text{Ly1})} \times 100\%$$

- 25 donde Ly 1= Número de linfocitos en el grupo 1 (E3/µl), Ly 2= Número de linfocitos en el grupo 2 (E3/µl), Ly X= Número de linfocitos en el grupo X (3-5) (E3/µl).

Los resultados para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) se presentan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Porcentaje de inhibición del reclutamiento peritoneal de linfocitos inducido por IL-2 por los compuestos de la invención:

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vía	% inhibición
2	3	v.o.	16 ± 13
6	3	v.o.	40 ±6
14	3	v.o.	50 ± 10
16	3	v.o.	44 ±7
18	3	v.o.	39 ±7
19	3	v.o.	62 ±9
21	3	v.o.	43 ±9

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vía	% inhibición
25	3	v.o.	37 ±7
27	3	v.o.	46 ±9
28	3	v.o.	62 ±5
29	3	v.o.	29 ± 11
31	3	v.o.	31 ± 10
35	3	v.o.	50 ±8
42	3	v.o.	40 ±10
49	3	v.o.	16 ±12
50	3	v.o.	32 ±4
56	3	v.o.	37 ±8
59	3	v.o.	55 ±9
61	3	v.o.	45 ±9
62	3	v.o.	20 ±9
68	3	v.o.	33 ±7
72	3	v.o.	41 ±7
75	3	v.o.	26 ± 11
76	3	v.o.	45 ±11
79	3	v.o.	43 ±10

Ejemplo 89: modelo de fibrosis hepática inducida por CCl₄

El tetracloruro de carbono (CCl₄) induce la fibrosis hepática cuando se administra por vía intraperitoneal (*Bulbena O, Culat J, Bravo ML., Inflammation 1997 Oct; 21(5):475-88*). Los compuestos de la invención se pueden evaluar por su capacidad de prevenir la formación de tejido fibrótico inducida por CCl₄.

Animales

Ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de vida, con un peso aproximado de. 300 g de Charles River/Iffa-Credo, St-Germain/l'Arbresle, Francia.

Las ratas se aclimatan durante 5 días antes de comenzar los experimentos, en salas con aire acondicionado, 2 animales por jaula, temperatura: 22°C ± 2, humedad relativa: 55% ± 10, luz: ciclo de 12 horas (7 a.m. - 7 p.m.), Jaula: Makrolon® de 42,5x26,6x15 cada una equipada con un estante de alimentación de acero inoxidable.

El estudio implica los siguientes grupos de 8 animales cada uno, como se indica a continuación.

Grupo 1: Los animales del grupo "simulado" reciben vehículo CCl₄ (i.p.) y, una vez al día, el vehículo de la sustancia de ensayo (s.c.)

Grupo 2: el grupo control positivo recibe CCl₄ (i.p.) y, una vez al día, el vehículo de la sustancia de ensayo (s.c.)

Grupo 3: el grupo experimental recibe CCl₄ (i.p.) y, una vez al día, 2 mg/kg s.c. del compuesto de acuerdo con la invención.

Grupo 4: el grupo experimental recibe CCl₄ (i.p.) y, una vez al día, 10 mg/kg s.c. del compuesto de acuerdo con la invención.

Grupo 5: el grupo experimental recibe CCl₄ (i.p.) y, una vez al día, 20 mg/kg s.c. del compuesto de acuerdo con la invención.

Se marcaron los rabos de las ratas. Las etiquetas se revisan y renuevan, si es necesario, después de cada inyección de CCl₄.

Procedimiento

5 Se administra CCl₄ (Prolabo) en aceite de oliva cada 3 días durante tres semanas por inyección intraperitoneal (0,25 ml CCl₄/kg de peso corporal, diluido en aceite 1:1 vol:vol por un volumen total de 0,5 ml/kg). Los animales son pesados diariamente. Si el peso corporal disminuye más de 10% del peso inicial, se excluye al animal del estudio. Los vehículos y el compuesto se utilizan de la siguiente manera:

- Se administra CCl₄ en aceite de oliva (Prolabo) en una dilución 1:1;

10 • Se suspende el compuesto de la invención en Tween-80 al 0,25% y carboximetilcelulosa al 0,25% en NaCl estéril al 0,9%. La solución se mantiene a 4°C durante todo el experimento y se usa cada día para preparar las suspensiones.

El compuesto de la invención se administra a diario por inyección subcutánea (s.c.) a un volumen de administración de 5 ml/kg. Los grupos 1 y 2 reciben dosis s.c. de 5 ml/kg de vehículo. Las soluciones recién preparadas se usan cada día del experimento. Las administraciones se realizan todos los días a la misma hora.

15 El tratamiento de los grupos de estudio comienza para cada animal al momento de la primera administración de CCl₄ y continúa durante 21 días consecutivos. La última administración de las sustancias de ensayo o el vehículo se realiza un día antes de sacrificar a los animales.

Resultados

Se reportan la muerte, su fecha y su posible causa.

20 Niveles enzimáticos en suero

Los animales son sacrificados 21 días después de la primera administración de CCl₄ mediante inhalación de isofurano. Se extrae sangre individualmente al momento del sacrificio, es decir, un día después de la última administración del vehículo o la sustancia de ensayo. La sangre se centrifuga a 4°C. Se recoge cuidadosamente el plasma y se reparte en alícuotas de 3 fracciones. Se miden los niveles de aspartato amino transferasa (ASAT) y alanina amino transferasa (ALAT) en plasma con el fin de evaluar la necrosis hepática. El aumento de los niveles de ASAT y ALAT en el suero se asocian con un debilitamiento hepático. Se reportan los niveles promedio de ASAT y ALAT para los animales control y para aquellos tratados con el compuesto de la invención en tres dosificaciones diferentes.

25

Evaluación histológica de fibrosis hepática

30 La fibrosis hepática se evalúa midiendo el área de fibrosis en el hígado, usando microtomía. Los resultados se indican como el porcentaje del área fibrótica.

Se extirpa el hígado, se disecan los tres lóbulos, se extraen las muestras y se fijan en formaldehído al 10%, o se congelan a -80 °C.

35 Los cortes de hígado se embeben en bloques de parafina. Se realizan el corte y la tinción con rojo Sirius. Se lleva a cabo la cuantificación de la fibrosis en el hígado en un mínimo de 3 cortes tomados de diferentes sitios del hígado. El análisis cuantitativo se realiza usando un analizador de imágenes (Imstar) y el software Morphostar.

Se calculan los porcentajes promedio del área de fibrosis en los hígados de los animales en diferentes grupos.

Ejemplo 90: modelo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

40 Se puede evaluar la capacidad de los compuestos de la invención de prevenir la EPOC inducida por el humo del cigarrillo.

Ratones hembra AJ (Harlan, 17-25 g) se exponen diariamente al humo del cigarrillo (CS) durante 11 días consecutivos en grupos de 5, en cámaras claras individuales. Los animales son pesados antes del tratamiento, en el día 6 de la exposición y en el día 12. El CS se generó usando cigarrillos 1R1 adquiridos en el Instituto del Investigación del Tabaco de la Universidad de Kentucky, (Institute of Tobacco Research, University of Kentucky, EE.UU.), y se permite que ingrese en las cámaras a un caudal de 100 ml/min.

45

Con el fin de minimizar cualquier problema posible causado por la exposición repetida a un alto nivel de CS diario, la exposición de los ratones a CS se aumenta gradualmente durante el periodo hasta llegar a un máximo de 6 cigarrillos entre el día 5 y el día 11 (aproximadamente 48 min de exposición).

Se expone también a un grupo de referencia "simulado" de ratones a aire diariamente durante periodos de tiempo equivalentes como controles (sin exposición a CS).

Tratamiento

5 Los compuestos de la invención se preparan en carboximetilcelulosa al 0,5% sal de Na (CMC, Sigma, referencia C-4888) como vehículo.

Los animales reciben una dosis oral dos veces al día por gavaje en un volumen de dosis de 5ml/kg, 1 h antes de la exposición al aire o a CS, y 6 h después del cese de la exposición.

10 Los animales del grupo de referencia "simulado" (n=1,0) recibieron vehículo y se exponen a aire por un máximo de 50 minutos por día. El grupo control (n=10) recibió vehículo y se expone a CS (hasta un máximo de 6 cigarrillos por día). Los demás grupos se exponen a CS (hasta un máximo de 6 cigarrillos por día) y se tratan con uno de los compuestos de ensayo o con el compuesto de referencia.

Lavaje broncoalveolar y análisis de Cytospin

Veinticuatro horas después de la última exposición a CS, se realiza el lavaje broncoalveolar de la siguiente manera:

15 se disecciona la tráquea con anestesia profunda (pentobarbitona sódica) y se canula usando una cánula intravenosa de nylon Portex acortada hasta aproximadamente 8 mm. Se instila suavemente solución salina tamponada con fosfato (PBS, Gibco) que contiene 10 unidades/ml de heparina (0,4 ml) y se extrae 3 veces. El fluido de lavaje se dispone en un tubo Eppendorf y se conserva con hielo antes de las determinaciones subsiguientes. Después, se separa el fluido de lavaje de las células por centrifugación. Se elimina el sobrenadante y se congela para el análisis subsiguiente. El sedimento celular se resuspende en PBS y se calculan los números de células totales contando una alícuota teñida (tinción Turks) bajo un microscopio y usando un hemocitómetro.

20 Luego se realiza el recuento celular diferencial de la siguiente manera: el sedimento celular residual se diluye hasta aproximadamente 10⁵ células por ml. Se dispone un volumen de 500 µl en el embudo de un portaobjetos de cytopspin y se centrifuga durante 8 min a 800 rpm. El portaobjetos se seca al aire y se tiñe usando soluciones "Kwik-Diff" (Shandon) según las instrucciones del comprador. Los portaobjetos se secan, se les coloca un cubreobjetos y se realiza el recuento celular diferencial usando microscopía de luz. Se cuenta un máximo de 400 células en cada portaobjetos. Las células se diferenciaron usando técnicas morfométricas estándar.

Análisis estadístico

Se calcula el error estándar de la media para cada grupo experimental.

30 Los resultados se analizan usando un análisis unidireccional de varianza (ANOVA), seguido por una corrección Bonferroni para múltiples comparaciones. La significación estadística se considera con $p < 0,05$.

Ejemplo 91: modelo de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE)

Se puede evaluar la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención en un modelo de esclerosis múltiple en ratones.

Animales

35 Se utilizan ratones hembra C57BL/6NCrIBR. Los ratones se mantienen en cajas de alambre (cm 32x14x13a) con alimentadores de acero inoxidable, y se alimentan con dieta estándar (4RF21, Charles River, Italia) y agua a voluntad. Desde el día 7, también se disponen miniesferas húmedas todos los días en la parte inferior de la jaula. Se utilizan botellas de plástico además del sistema de agua automático.

Procedimiento experimental

40 Se inmuniza a los ratones (día = 0) inyectando s.c. en el flanco izquierdo 0,2 ml de una emulsión compuesta por 200 µg mog₃₅₋₅₅ de péptido (Neosystem, Strasbourg, Francia) en adyuvante de Freund completo (CFA, Difco, Detroit, EE. UU.) que contiene 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis*. Inmediatamente después, reciben una inyección i.p. de 500 ng de toxina de tos ferina (List Biological Lab., Campbell, CA, EE. UU.) disuelta en 400 µL de tampón (NaCl 0,5 M, Triton X-100 al 0,017%, Tris 0,015 M, pH = 7,5). En el día 2, los animales reciben una segunda inyección de 500 ng de toxina de tos ferina.

En el día 7, los ratones reciben una segunda dosis de 200 µg de MOG₃₅₋₅₅ péptido en CFA inyectada s.c. en el flanco derecho. Comenzando aproximadamente en el día 8-10, este procedimiento provoca una parálisis progresiva, que surge desde el rabo y asciende hasta las extremidades superiores.

50 Se pesa individualmente a los animales y se los examina para detectar la presencia de la parálisis que se califica de acuerdo al siguiente sistema de calificación (1):

- 0 = sin signos de enfermedad
- 0,5 = parálisis parcial del rabo
- 1 = parálisis del rabo
- 1,5 = parálisis del rabo + parálisis parcial de miembro posterior unilateral
- 5 2 = parálisis del rabo + parálisis parcial o debilidad de miembro posterior bilateral
- 2,5 = parálisis del rabo + parálisis parcial de miembro posterior (pelvis hacia abajo)
- 3 = parálisis del rabo + parálisis completa de miembro posterior
- 3,5 = parálisis del rabo + parálisis de miembro posterior + incontinencia
- 4 = parálisis del rabo + parálisis de miembro posterior + debilidad o parálisis parcial de extremidades superiores
- 10 5 = moribundo o muerto

La mortalidad y los signos clínicos son monitoreados diariamente en cada grupo de tratamiento por un técnico que desconoce los tratamientos.

El tratamiento diario con los compuestos, su vehículo o con un compuesto de referencia comienza el día 7 y continúa durante 15 o 21 días consecutivos en todos los grupos.

15 Examen histopatológico

Al final del periodo de tratamiento, cada animal es anestesiado con pentobarbital sódico y fijado por perfusión transcardiaca con paraformaldehído al 4% a través del ventrículo izquierdo. Las médulas espinales fijadas luego se desecan cuidadosamente.

- 20 Los cortes de médula espinal se embeben en bloques de parafina. Se realizan los cortes y la tinción con hematoxilina y eosina, y la tinción CD45 para inflamación, y con Kluver-PAS (tinción de azul rápido Luxol más ácido peryódico de Schiff) y tinción de Bielchowski para detección de desmielinización y pérdida axonal.

- 25 En la médula espinal, el área total de todos los cortes se mide para cada animal como puntos de intersección de una grilla de 10x10 con un aumento de 0,4x0,4 mm por grilla. Los infiltrados inflamatorios perivasculares se cuentan en cada corte con el fin de obtener un valor total para cada animal y se evalúan como número de infiltrados por mm². Las áreas de desmielinización y pérdida axonal se miden en cada animal como puntos de intersección de una grilla de 10x10 con un aumento de 0,1x0,1 mm por grilla y se expresan como un porcentaje del área de desmielinización total sobre el área total de los cortes.

Evaluación de datos y análisis estadístico

- 30 Los resultados de las observaciones clínicas e histopatológicas se expresan como calificaciones del error estándar de la media en cada grupo de tratamiento. Los valores obtenidos en los grupos tratados con el fármaco de ensayo se comparan con aquel del grupo control positivo. La significación de diferencias entre los grupos en relación a la calificación clínica se analizan por ANOVA unidireccional, seguido en caso de significación ($p < 0,05$) por la prueba de Fisher.

- 35 Las diferencias entre los grupos para presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares y el grado de desmielinización y pérdida axonal en la médula espinal, como también los datos del peso corporal, se analizan con ANOVA unidireccional, seguido, en caso de significación ($p < 0,05$), por la prueba de Fisher.

Ejemplo 92: Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención, sin limitarse a ellas.

40 Formulación 1 - Comprimidos

Se mezcla un compuesto de la invención en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de derivado de sulfonamida activa por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 - Cápsulas

Se mezcla un compuesto de la invención en forma de polvo seco con un diluyente de almidón en una relación de peso aproximada de 1:1. La mezcla se rellena en cápsulas de 250 mg (125 mg de derivado de sulfonamida activa por cápsula).

Formulación 3 - Líquido

- 5 Se mezclan un compuesto de la invención (1250 mg), sacarosa (1.75 g) y goma xantano (4 mg), se pasan por un tamiz estadounidense de malla núm. 10 y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), saporífero y colorante con agua, y se añaden agitando. Se añade luego suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

10 Formulación 4 - Comprimidos

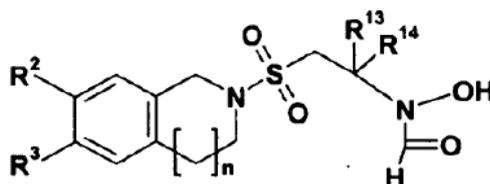
Se mezcla un compuesto de la invención en forma de polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación de peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. Se forma la mezcla en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de derivado de sulfonamida activa) en una prensa de comprimidos.

15 Formulación 5 - Inyección

Se disuelve un compuesto de la invención en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia),



en la que:

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

- 5 - hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, fenoxi,
 - alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado,
- 10 - fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
 - grupo heterocíclico de seis miembros que tiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno;
- R^{13} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; R^{14} se selecciona entre
- 15 - alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo, conteniendo dicho alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido uno o más enlaces C-C insaturados o conteniendo uno o más átomos de oxígeno o azufre en la cadena de alquilo,
 - cicloalquilo C_3-C_8 , opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o alcocarbonilo C_1-C_4 lineal o ramificado,
 - fenil-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C_1-C_6 un átomo de oxígeno,
 - un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 ; piridinil-alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C_1-C_4 ; furano, tetrahydrofurano; 2-tetrahydrofuran-2-iletilo, pirrolidina ácido N-carboxílico, N-alcocarbonilpirrolidin-2-ilo C_1-C_4 lineal o ramificado; tetrahidropirano; o
- 20 R^{13} y R^{14} , tomados juntos, forman un cicloalquilo C_3-C_8 ;
- 25 n es un entero seleccionado entre 0 y 1;
 como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, racematos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre H y alcoxi.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{13} es H.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{13} es H; R^2 se selecciona entre H y alcoxi; R^{14} y n son como se han definido en las reivindicaciones precedentes.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^{14} se selecciona entre un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C_1-C_6 ; piridinil-alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C_1-C_4 ; furano, tetrahydrofurano; 2-tetrahydrofuran-2-iletilo, pirrolidina ácido N-carboxílico, N-alcocarbonilpirrolidin-2-ilo C_1-C_4 lineal o ramificado; tetrahidropirano.
- 35 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 0.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que n es 1.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R₁₄ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₈ uno o más enlaces C-C insaturados o conteniendo uno o más átomos de oxígeno o azufre en la cadena de alquilo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R₁₄ es cicloalquilo C₃-C₈, opcionalmente sustituido con un grupo carboxi o alcóxicarbonilo C₁-C₄ lineal o ramificado.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R₁₄ es fenil-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, conteniendo opcionalmente dicho alquilo C₁-C₆ un átomo de oxígeno.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y R₁₄ es un grupo heterocíclico o heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en: 1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, tiofeno, 1-metil-1-morfolino-4-iletilo, pirimidina, piridina, dicha piridina opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₆; piridinil-alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; piperidina, dicha piperidina opcionalmente sustituida con fenil-alquilo C₁-C₄; furano, tetrahydrofurano; 2-tetrahydrofuran-2-iletilo, ácido pirrolidina N-carboxílico, N-alcóxicarbonilpirrolidin-2-ilo C₁-C₄ lineal o ramificado; tetrahidropirano.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ y R₁₄ tomados juntos forman un grupo ciclopentilo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del siguiente grupo:
- N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]hexil}-N-hidroxi-formamida;
- N-[1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(2-tienil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-[(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)metil]-3-fenilpropil}-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(3-tienil)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-[(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)metil]-2-metil-2-morfolin-4-ilpropil}-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-pirimidin-5-iletil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-piridin-3-iletil]-N-hidroxi-formamida, sal de hidrocloreto;
- N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-3-fenilpropil)-N-hidroxi-formamida;
- N-[2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-(6-metoxipiridin-3-il)etil]-N-hidroxi-formamida;
- N-{2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-ciclopentil-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-2-etilbutil)-N-hidroxi-formamida;
- N-{1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etil}-N-hidroxi-formamida;
- N-(1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-2,2-dimetilpropil)-N-hidroxi-formamida;

- N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopentiletil}-N-hidroxiformamida;
- N-[(1R)-2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(1S)-2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(1S,2S)-1-[[6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2,3-dihidroxiopropil}-N-hidroxiformamida;
- 5 N-(1-ciclopentil-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil]-N-hidroxiformamida;
- N-(1-[[5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]metil]-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxiformamida;
- N-hidroxi-N-[(1S)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil]formamida;
- N-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-
- 10 dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
- N-[(1S)-2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-N-hidroxiformamida;
- N-[2,2-dimetil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]hept-4-in-1-il]-N-hidroxiformamida;
- N-[2,2-dimetil-3-fenil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]propil]-N-hidroxiformamida;
- 15 N-hidroxi-N-[(1R)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil]formamida;
- N-hidroxi-N-[1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-(tetrahidrofuran-2-il)propil]formamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxiformamida;
- N-(2-etil-1-[[6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]butil)-N-hidroxiformamida;
- 20 N-(1-[[7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2-etilbutil)-N-hidroxiformamida;
- N-[2-etil-1-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]butil]-N-hidroxiformamida;
- N-(2-etil-1-[[7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]butil)-N-hidroxiformamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2-metilpropil)-N-hidroxiformamida;
- N-(3,3-dimetil-1-[[7-propoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]butil)-N-hidroxiformamida;
- 25 N-(1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxiformamida;
- N-(1-[[6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3,3-dimetilbutil)-N-hidroxiformamida;
- N-[3,3-dimetil]-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]butil]-N-hidroxiformamida;
- terc-butil(2RS)-2-[(1SR)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato
- 30 N-hidroxi-N-[(1S)-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]formamida;
- terc-butil(2RS)-2-[(1RS)-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil]pirrolidina-1-carboxilato
- N-hidroxi-N-(1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-[[6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil]formamida;
- N-(1-[[7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-hidroxiopropil)-N-hidroxiformamida;
- 35 N-[2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(hidroximetil)etil]-N-hidroxiformamida;
- N-[1-[[7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-2-metilpropil]-N-hidroxiformamida;
- N-hidroxi-N-(1-[[7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-metilbutil]formamida;
- N-[2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(3-furil)etil]-N-hidroxiformamida;

- N-{1-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-[1-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]-3-(metiltio)propil]-N-hidroxiformamida;
 N-(1-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-3-metilbutil]-N-hidroxiformamida;
 N-{2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1,1-dimetiletal}-N-hidroxiformamida;
- 5 N-(2-(benciloxi)-1-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)etil}-N-hidroxiformamida;
 N-(2-(benciloxi)-1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)etil}-N-hidroxiformamida;
 N-[2-(benciloxi)-1-[(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)etil]-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-[2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(fenoximetil)etil]-N-hidroxiformamida;
- 10 N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)ciclopentil]-N-hidroxiformamida;
 N-[2,2-dimetil-1-[(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil]heptil]-N-hidroxiformamida;
 N-{2-[(7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopentiletal}-N-hidroxiformamida;
 N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-2,2-dimetilpropil]-N-hidroxiformamida;
 N-[2-[(7-terc-butil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-N-hidroxiformamida;
- 15 etil-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil-(hidroxi)amino]etil]ciclopropanocarboxilato
 N-(1-ciclopentil-2-[(7-(3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(7-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-(1-ciclopentil-2-[(7-(3-hidroxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 ácido 2-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[formil(hidroxi)amino]etil]ciclopropanocarboxílico
- 20 N-[1-ciclopropil-2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)etil]-N-hidroxiformamida;
 N-{2-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-ciclopropiletal}-N-hidroxiformamida;
 N-(1-ciclopropil-2-[(6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 N-(1-ciclopropil-2-[(7-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-4,4,4-trifluorobutil]-N-hidroxiformamida;
- 25 N-{1-ciclopentil-2-[(6,7-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-y)]sulfonil}etil]-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(7-isopropoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(7-piridin-4-il-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopentil-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
- 30 N-(1-ciclopentil-2-[(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 N-(1-ciclopropil-2-[(7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil)-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopropil-2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-{1-ciclopropil-2-[(6-isopropil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]etil}-N-hidroxiformamida;
 N-(1-[(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]metil)-3-piridin-3-ilpropil]-N-hidroxiformamida.
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, cáncer, parto prematuro y trastornos respiratorios.

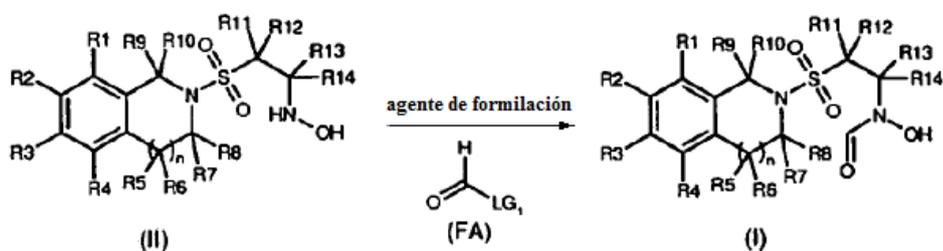
5 16. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades se seleccionan entre enfermedad inflamatoria de los intestinos, esclerosis múltiple, artrosis y artritis reumatoide.

17. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dichas enfermedades se seleccionan del grupo que incluye asma, enfisema y trastornos pulmonares obstructivos crónicos.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para modulación *in vitro* de metaloproteinasas y/o TACE.

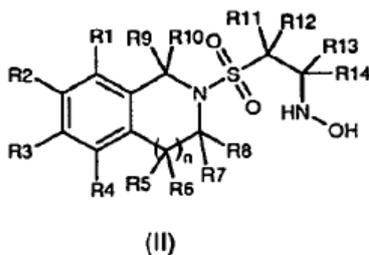
10 19. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y su vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un agente de formulación de fórmula (FA):



15 donde R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno, R², R³, R¹³, R¹⁴ y n son como se definieron en las reivindicaciones precedentes, y LG₁ es un grupo saliente seleccionado entre -OH, -OAc, -OPiv, -OCH₂CN, -OCH₂CF₃, -OPh y -OPfp.

21. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



20 en la que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² son hidrógeno, R², R³, R¹³, R¹⁴ y n son como se definieron en las reivindicaciones precedentes.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 seleccionado del siguiente grupo:

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amino;

25 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-N-hidroxi-etanamina;

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxiheptan-2-amina;

1-ciclopropil-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-etanamina;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(2-tienil)etanamina;

1-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilsulfonil)-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina;

30 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(3-tienil)etanamina;

1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-3-metil-3-morfolin-4-ilbutan-2-amina;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-pirimidin-2-iletanamina;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-piridin-3-iletanamina;

1-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-N-hidroxi-4-fenilbutan-2-amina;

2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-N-hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)etanamina;

5 2-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil]-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-N-hidroxietanamina.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 o 22 como intermedio en el procedimiento de la reivindicación 20