Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD D
PATENTE D
INVENCION

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00041572 00000000
Fecha (AMD): 2000-06-02 17:18:44
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIO

98 41572

9

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: Estado de New york

Dirección: 235 East 42nd Street, New York,

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): KEVIN NEIL DACK, MICHAEL JONATHAN FRAY, GAVIN ALISTAIR WHITLOCK, MARK LLEWELLYN LEWIS, NICHOLAS MURRAY THOMSON.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
UK	Junio 3, 1999	.9912961.1

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/1 // 31/165 // 31/44 // 31/445 // 31/335

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 739

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Protocolo No. 14575	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos Sustitución	☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00041572 00000000 Folios: 744
Fecha (AMD): 2000-06-02 17:18:44
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,067
FECHA : MAYO 12 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	596315	16,450,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7-25 PISO 4
TELÉFONO (57-1) 285-1400
SANTA FE DE BOGOTÁ, D C
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref **Nueva solicitud de Patente de Invención**
Titulada: "INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS".
Solicitante : PFIZER INC.

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Santa Fe de Bogotá D C, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor **CARLOS R. OLARTE** identificado con la Cédula de Ciudadanía número 79 782 747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Atentamente,

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ
C C No 79 143 366 de Usaquén
T P No 20 281

Error! Unknown switch argument./Error! Unknown switch argument

DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá, compareció

Quién exhibió la C.C. No.

expedida en D.F. T.P. 202

y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

Memorial dirigido a

01 FEB 2000

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 11 DEL CIRCULO DE
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE



OFICINA DE PATENTES

Oficina de Patentes
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

El abajo firmante, siendo funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de 1994 de Regulación y Contratación exterior, para firmar y expedir certificados por cuenta del Interventor General, certificó que, adjunto al presente documento se encuentra una copia exacta de los documentos presentados originalmente con relación a la solicitud de Patente identificada aquí.

Si, de acuerdo con las Normas de Patentes de 1.982 (Re-registro de Compañías) una compañía nombrada en el presente certificado y en cualesquiera documentos que lo acompañan ha sido re-registrada al amparo de la Ley de Sociedades de 1.980 con el mismo nombre con el cual había sido registrada inmediatamente antes de su re-registro salvo la sustitución, o la inclusión, como última parte del nombre, de las palabras "sociedad de responsabilidad limitada" o sus equivalentes en Galés, las referencias al nombre de la compañía en este certificado y en cualesquiera documentos que le acompañan deberán ser tratados como referencias al nombre con el cual esté re-registrada.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad a responsabilidad limitada" pueden ser sustituidas por p.l.c., plc. P.L.C. o PLC.

El re-registro bajo la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal sino que somete simplemente la sociedad a ciertas normas adicionales de la Ley de sociedades.

Firmado: Andrew Gersey

Fecha: 18 february 2000

Agencia Ejecutiva del Ministerio de Comercio e Industria

PATRICIA KOCH MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
Telef: MADRID

Su referencia PCS10322KRM-PROV

3 junio 1999

9912961.1

OFICINA DE PATENTES
SOLICITUD DE CONCESION DE UNA PATENTE

IMPRESO 1/77 Ley de Patentes 1977

---

1 Título de la invención
1 Indicar el título de la Invención. **INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS**

Notas
Sírvanse escribir a máquina, o con tinta negra utilizando letras mayúsculas. Una tasa pre-establecida ha de ser pagada por una solicitud de concesión de patente. Para los detalles, sírvanse consultar la Oficina de Patentes (teléfono 071-4384700).

La norma 16 de la Regla de Patentes de 1.990 es la norma principal que regula la cumplimentación y el archivado de este impreso.

---

2 Detalles relacionados con el solicitante.
-- Primero o único solicitante.
2a Si está efectuando la presentación como sociedad sírvanse indicar:

Nombre de la sociedad

PFIZER LIMITED

País (y Estado de domiciliación de la sociedad, si es preciso)

REINO UNIDO

2 No indicar las modalidades de comercio como por ejemplo "conocido anteriormente como sociedad limitada ABC", puesto que no requieren.

2b si está presentada la solicitud a título individual o como uno de los socios indicar completamente:

Apellidos
Nombres

Advertencia

Después de haber sido presentada una solicitud de Patente, el Interventor de la Oficina de Patentes estudiará si la publicación o la comunicación de la invención ha de ser prohibida o restringida de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1.997, y dará a conocer al solicitante si esta prohibición o esta restricción es necesaria. Se recuerda igualmente a los solicitantes que residen en el Reino Unido que las solicitudes no pueden ser presentadas fuera del país sin autorización escrita a no ser que una solicitud haya sido presentada en un plazo no inferior a 6 semanas, anteriormente, en el Reino Unido para una patente relacionada con la misma invención y si no se les ha dado ninguna instrucción prohibiendo la publicación o la comunicación o la revocación de esta instrucción.

2c En todos los casos, sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
(si es preciso).

País **REINO UNIDO**

Número ADP
(si es preciso) **6892673001**

-- Segundo solicitante (en su caso).

2d Si está presentando la solicitud por cuenta de una sociedad, indicar:

Nombre de la sociedad

País (y Estado de fundación de la sociedad, si es apropiado).

2e Si está efectuando la solicitud en calidad de individuo o como uno de los socios indicar completamente;

Apellidos
Nombres

MORENO
AN
ARID

2f En todos los casos sírvanse indicar los detalles siguientes:

Dirección

Código postal del Reino Unido
(en su caso)

País

Número ADP
(si es conocido)

2d, 2e y 2f:
Si existen más solicitantes sírvanse suministrar los detalles en una hoja de papel separada.

---

3 Dirección para detalles de servicio.

3a ¿Han designado a un agente para ocuparse de su solicitud?

Yes X No → Ir a 3b
↓
Sírvanse indicar los
detalles siguientes.

Nombre del agente
DR. K.R. MOTION

Dirección del agente.

PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

Código postal **CT13 9NJ**
Número de ADP del Agente **4169584001**

3 Se suministrará una dirección de servicio en el Reino Unido.

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Telef.

3b Si no han designado a un agente sírvanse indicar un nombre y una dirección en el Reino Unido para que se les pueda enviar la correspondencia:

Apellido
Dirección
Código postal
Número ADP (si es conocido)

Número de teléfono de día (si está disponible)

3b Si han designado a un agente, toda la correspondencia relacionada con su solicitud será enviada a la dirección del agente en el Reino Unido.

---

4 Número de referencia
4 Número de referencia del agente o del solicitante (si es preciso)

PCS10322KRM-PROV

---

5 Reivindicación de una fecha de solicitud anterior

5 ¿Está usted reivindicando el hecho de que esta solicitud ha de ser tratada como habiendo sido presentada a la fecha de presentación de una solicitud anterior?

Si No X → Ir a 6
↓

Sirvanse indicar los
detalles a continuación.

Número de la solicitud o de la patente anterior.

Fecha de presentación (día - mes - año)

Y la Sección de la Ley de Patentes 1977 al amparo de la cual está efectuando la reivindicación:

15(4) Divisoria 8(3) 12(6) 37(4)

Sírvanse marcar la casilla correcta.

PATENTES Y MARCAS MORELD
ALEMAN
MADRID
Telef.

6 Declaración de prioridad

6 Si está declarando una prioridad respecto a una o a varias solicitudes anteriores, sírvanse indicar:

País de presentación	Número de la solicitud de la prioridad (si es conocido)	Fecha de presentación (día, mes, año)

Si están declarando una prioridad respecto a una solicitud PCT indicar "PCT" como país, e indicar el país (por ejemplo GB) como parte del número de solicitud.

Sírvanse indicar la fecha totalmente de manera numérica, por ejemplo, 31/05/90 para 31 de Mayo de 1.990.

---

7 Declaración de Invención

7 ¿Es usted el solicitante o solicitantes? ¿el único inventor o el inventor conjunto?

Sírvanse marcar la casilla correcta.

Si No X → Una declaración de invención en impreso de Patentes 7/77 deberá ser presentada (Véase Regla 15).

La contestación debe ser "No", si:

- Un solicitante cualquiera no es un inventor
- Existe un inventor que no es un solicitante, o
- el solicitante es una sociedad.

---

8 Lista de comprobación

8a Sírvanse llenar el número de hojas por cada uno de los siguientes tipos de documento contenidos en esta solicitud.

Hoja de continuación para este impreso de patente 1/77 _____

Reivindicación(s)	Descripción **248**
Resumen	Dibujo(s)

8 Sírvanse proporcionar duplicados de reivindicación(s), resumen, descripción y dibujo(s).

PATENTES DE INVENTO
Telef. [illegible] - MADRID

8b ¿Cuál de los siguientes documentos acompaña también la solicitud?

Documento de prioridad (indicar cuantos) _____

Traducción(s) de documentos de prioridad (indicar cuantos). _____

Impreso de patentes 7/77 - Declaración de inventor y derecho de concesión (sírvanse indicar cuantos).

Impreso de patentes 9/77 - Examen previo/ investigación _____

Impreso de patentes 10/77 - Requisito de examen sustantivo _____

Sírvanse marcar la casilla o las casillas correctas.

---

9 *Solicitud.*

Yo/nosotros solicitamos la concesión de una patente basada en la presentación solicitud.

Firma ilegible Fecha **03/06/99**
(día, mes, año)

9 Usted o su agente solicitante (véase Norma 90 de las Reglas de Patentes 1.990) deberá firmar esta solicitud.

De preferencia se acompañará a los derechos un impreso debidamente rellenado.

Sírvanse devolver el formulario rellenado, los anexos y duplicados en su caso, juntamente con los derechos que proceden a:

The Comptroller
The Patent Office
Cardiff Road
Newport
NP9 1RH

o

The comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

Tel. 519 20 90 - MADRID

GB 9912961.1 solicitada el 3 de junio de 1999

INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS

Esta invención se refiere a una serie de ácidos α-aminosulfonil-acetohidroxámicos sustituidos que son inhibidores de enzimas metaloproteasas dependientes de cinc. En particular, los compuestos son inhibidores de ciertos miembros de la familia de las metaloproteasas de la matriz (MMP).

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) constituyen una familia de metaloproteasas estructuralmente similares que contienen cinc y que están implicadas en la remodelación y degradación de las proteínas de la matriz extracelular, tanto como parte de procesos fisiológicos normales como de estados patológicos. Como tienen un gran potencial destructor, las MMP normalmente están bajo una regulación precisa y los fallos en el mantenimiento de la regulación de las MMP pueden ser un componente de varias enfermedades y afecciones que incluyen condiciones patológicas tales como la ruptura de placas ateroscleróticas, insuficiencia cardíaca, reestenosis, enfermedad periodontal, ulceración de tejidos, reparación de heridas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

PATENTES ESPAÑOLAS
MADRID

Otra función importante de ciertas MMP es activar diversas enzimas, incluyendo otras MMP, mediante la escisión de los pro-dominios de sus dominios de proteasa. Así pues, algunas MMP actúan regulando las actividades de otras MMP, de forma que una producción excesiva de una MMP puede conducir a una proteolisis excesiva de la matriz extracelular por otra MMP. Además, las MMP tienen diferentes preferencias de sustrato (mostradas en la siguiente Tabla para miembros seleccionados de la familia) y diferentes funciones dentro de condiciones normales y patológicas. Como revisiones recientes de MMP, véase Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 y Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

PAT
MAD
C
TEL

TABLA

Enzima	Otros Nombres	Sustratos Preferidos
MMP-1	colagenasa-1; colagenasa intersticial	colágenos I, II, III, VII, X; gelatinas
MMP-2	gelatinasa A; gelatinasa de 72 kDa	gelatinas; colágenos IV, V, VII, X; elastina; fibronectina; activa la pro-MMP-13
MMP-3	estromelisina-1	proteoglicanos; laminina; fibronectina; gelatinas
MMP-8	colagenasa-2; colagenasa de neutrófilos	colágenos I, II, III
MMP-9	gelatinasa B; gelatinasa de 92 kDa	gelatinas; colágenos IV, V; elastina
MMP-13	colagenasa-3	colágenos I, II, III; gelatinas
MMP-14	MT-MMP-1	activa la pro-MMP-2 y 13; gelatinas

...RID

Se cree que una producción excesiva de MMP-3 es la responsable de la destrucción patológica de los tejidos que es la causa de varias enfermedades y afecciones. Por ejemplo, se ha encontrado MMP-3 en el sinovio y en el cartílago de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, implicándose así la MMP-3 en las lesiones de las articulaciones provocadas por estas enfermedades; véase Biochemistry, 1989, 28, 8691 y Biochem. J., 1989, 258, 115. También se cree que la MMP-13 juega un papel importante en la patología de la osteoartritis y de la artritis reumatoide: véase Lab. Invest., 1997, 76, 717 y Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391. Los compuestos de la presente invención inhiben tanto la MMP-3 como la MMP-13 y por lo tanto pueden ser de utilidad en el tratamiento de estas enfermedades.

La expresión excesiva de MMP-3 también se ha implicado en las lesiones tisulares y la cronicidad de heridas crónicas tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas producidas por presión: véase Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52.

Además, la producción de MMP-3 también puede provocar lesiones tisulares en afecciones en las que existe ulceración del colon (como en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn: véase J. Immmunol., 1997, 158, 1582 y J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) o del duodeno (véase Am. J. Pathol., 1996, 148, 519).

MADRID

Además, también se cree que la MMP-3 puede estar implicada en enfermedades cutáneas tales como la epidermolisis vesicular distrófica (véase Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) y la dermatitis herpetiforme (véase J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

También se ha descrito la ruptura de las placas ateroscleróticas por la MMP-3 (véase, por ejemplo, Circulation, 1997, 96, 396. Así pues, los inhibidores de la MMP-3 pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones producidas o complicadas por fenómenos embólicos tales como infartos cardíacos o cerebrales.

Ciertos estudios de cánceres humanos han demostrado que la MMP-2 se activa en las superficies de las células tumorales invasivas (véase J. Biol. Chem., 1993, 268, 14033) y se ha informado de que el BB-94, un inhibidor no selectivo de MMP de hidroxamato peptídico, disminuye la carga tumoral y prolonga la supervivencia de ratones que llevan injertos heterólogos de carcinomas de ovario humanos (véase Cancer Res., 1993, 53, 2087).

En la bibliografía han aparecido diversas series de inhibidores de MMP que tienen un resto carbonilo (CO) y un resto sulfona (SO_2) con un "espaciador" de dos átomos interpuesto entre los dos restos. Por ejemplo, en los documentos EP-A-0606046, WO-A-9627583 y WO-A-9719068 se describen ácidos acetohidroxámicos α-arilsulfonamido

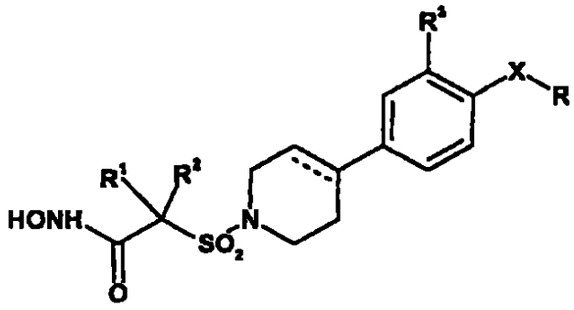
MADRID

sustituidos, mientras que en el documento EP-A-0780386 se describen ciertos ácidos hidroxámicos relacionados sustituidos con sulfona.

Los compuestos de la presente invención representan una nueva clase de compuestos y son inhibidores de algunos miembros de la familia de las MMP. En particular, son inhibidores de la MMP-3 y/o de la MMP-13, presentando ciertos compuestos diversos grados de selectividad con respecto a otras MMP, tales como MMP-1, MMP-2 y MMP-9.

En la Solicitud de Patente Internacional número PCT/EP 98/06640, incorporada en el presente documento como referencia, se describió una serie de sustancias relacionadas con la presente invención. Con esta solicitud provisional se adjunta una copia del texto para dicha solicitud (ref: PCS9470AITB).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

[illegible]
[illegible]
[illegible]
Telef. [illegible] - MADRID

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H;

alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH; o

alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H;

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}; o

alquenilo C_{2-6};

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

...ADRID

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7,

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

En las definiciones anteriores, a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi etc., que tienen tres o más átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Todos los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, es decir, como enantiómeros o diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. La invención incluye tanto los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) como cualquier mezcla de los mismos. La separación de los diastereoisómeros puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o cromatografía (incluyendo HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)) de una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, por HPLC del racemato usando un soporte quiral adecuado o, cuando sea apropiado, por cristalización

Teléf. 51

fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado para el compuesto específico que se desea resolver. Además, el compuesto de fórmula (I) que contiene grupos alquenilo puede existir como isómeros geométricos cis- o trans-. De nuevo, la invención incluye tanto los isómeros geométricos individuales separados como las mezclas de los mismos.

En la invención también se incluyen derivados marcados con radioisótopos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que es adecuado para su uso en medicina humana y en medicina animal.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, y los ejemplos incluyen las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, sulfato ácido, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato.

Las bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, y ejemplos de ellas incluyen las

PATENTES ESPAÑOLAS
ING. ... DE SAN
C/ ... nº 113
Telef. 91 ... 28 - MADRID

sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina.

Para una revisión de las sales adecuadas véase, por ejemplo, Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Preferiblemente, X es fenileno, piridinileno, pirazolileno o tiazolileno.

Más preferiblemente, X es 1,3-fenileno, 2,6-piridinileno, 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno.

Otro grupo preferido de compuestos (a) es aquel en el que X es pirazolileno, tiazolileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno.

Preferiblemente, R es H, metoxi, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_3NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o 1,3-dihidroxi-2-propiloxi.

Lo más preferido es que R sea $O(CH_2)_2OH$ o $O(CH_2)_2NH_2$.

Un grupo adicional de compuestos (b) preferidos es aquel en el que R es

alquilo C_{1-4} sustituido con NR^4R^5; o

alcoxi C_{1-4} sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} (sustituido con OH) y NR^4R^5.

Preferiblemente cada uno de R^1 y R^2 es independientemente

PATENTES ... 113 ... MADRID

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando dicho anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH.

Más preferiblemente cada uno de R^1 y R^2 es CH_3,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno, 1-metilpiperidin-4-ilideno o 3,4-dihidroxiciclopentilideno.

Aún más preferiblemente R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno, *trans*-3,4-dihidroxiciclopentilideno o piridin-4-ilideno.

Aún más preferiblemente R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno o *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno, teniendo los sustituyentes hidroxi una relación *cis* con respecto al resto hidroxamato.

Preferiblemente, R^3 es metilo.

Un grupo preferido de sustancias es aquel en el que R, R^1, R^2, R^3 y X tienen los valores ilustrados en los Ejemplos mostrados a continuación.

Un grupo adicionalmente preferido de sustancias es aquel

c. [illegible] 113
Telét. 5195090 - MADRID

23

en el que R^3 es CH_3,

el doble enlace opcional está ausente, X es 1,3-fenileno, 2,6-piridileno, 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno,

R es H, metoxi, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o 1,3-dihidroxi-2-propiloxi,

y cada uno de R^1 y R^2 es independientemente CH_3,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno, 1-metilpiperidin-4-ilideno o 3,4-dihidrociclopentilideno.

Un grupo preferido de sustancias son las seleccionadas entre los compuestos de los Ejemplos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención además proporciona procedimientos sintéticos para la producción de los compuestos, sales y solvatos de la invención, que se describen más adelante y en los Ejemplos. El especialista apreciará que los compuestos y sales de la invención pueden obtenerse por procedimientos distintos de los descritos en este documento, mediante una adaptación de los procedimientos descritos en este documento y/o una adaptación de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, la técnica descrita en este documento.

Cuando se desee o sea necesario, el compuesto de fórmula

PATRICIA MARIA MORENO
ING. [illegible] L. SAN
C. [illegible] 113
Telef. 519 [illegible] MADRID

(I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, convenientemente mezclando entre sí soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitarse en la solución y recogerse por filtración o puede recogerse por otros medios tales como por evaporación del disolvente. En algunos casos, la sal puede ser el producto directo de una reacción para obtener un compuesto o sal de la invención en un disolvente, en cuyo caso no sería necesaria otra etapa de transformación adicional.

En la invención se incluyen los solvatos de los compuestos y sales de la invención. En algunos casos, el solvato puede ser el producto directo de una reacción para obtener un compuesto o sal de la invención, en cuyo caso no sería necesaria una etapa de transformación adicional. En otros casos, los solvatos pueden obtenerse por procedimientos conocidos en la técnica.

Se entenderá que los procedimientos de transformación sintéticos mencionados en este documento pueden realizarse en diversas secuencias diferentes para que los compuestos deseados puedan agruparse eficazmente. El químico especialista se valdrá de este juicio y de la experiencia en cuanto a la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto deseado dado.

Será evidente para los especialistas en la técnica que

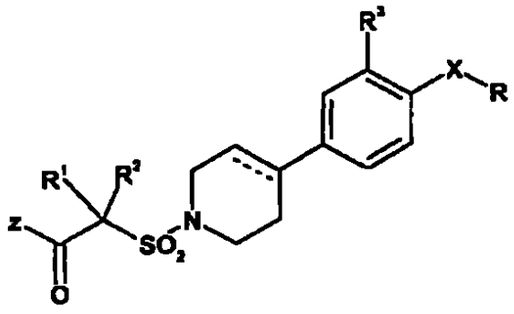
PATENTES WORK MORENO
INGENIERO
c. [illegible], 113
Teléf. [illegible] - MADRID

puede ser necesario proteger y desproteger los grupos funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede conseguirse por procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons Inc (1991).

Los siguientes procedimientos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

En los procedimientos sintéticos que se indican más adelante, a menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes son como se han definido anteriormente en relación con los compuestos de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse directamente a partir de un ácido o derivado de ácido de fórmula (II):



(II)

en la que Z es cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-3} o OH.

Telef. 91 [illegible] MADRID

Cuando se prepara directamente a partir del éster de fórmula (II), en la que Z es alquiloxi C_{1-3}, la reacción puede realizarse mediante el tratamiento del éster con hidroxilamina, preferiblemente con un exceso de hasta tres veces de hidroxilamina, en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. La hidroxilamina convenientemente se genera in situ a partir de una sal adecuada, tal como su sal clorhidrato, realizando la reacción en presencia de una base adecuada tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico. Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de metanol y tetrahidrofurano y la temperatura de reacción es de aproximadamente 65 a 70°C.

Como alternativa, el éster (fórmula II, en la que Z es alquiloxi C_{1-3} puede convertirse por hidrólisis convencional en el correspondiente ácido carboxílico (II, Z es OH) que después se transforma en el ácido hidroxámico deseado de fórmula (I). [Si los restos R, R^1 o R^2 contienen cualquier grupo hidroxilo libre, éstos deberían estar protegidos con grupos inertes a esta secuencia de reacciones de interconversión de grupos funcionales, y desprotegerse posteriormente usando una metodología convencional.]

Preferiblemente, la hidrólisis del éster se realiza en condiciones básicas usando un exceso de aproximadamente 2 a 6 veces de un hidróxido de metal alcalino en solución acuosa,

PATENTES Y DE ... 30
INGE... Y ... AN
c/ Cer... nº. 113
Telél. 91... ADRID

opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. Típicamente, el disolvente adicional es una mezcla de metanol y tetrahidrofurano o una mezcla de metanol y 1,4-dioxano, y la temperatura de reacción es de aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C.

La etapa de acoplamiento posterior puede conseguirse usando técnicas convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, por medio del derivado de haluro de acilo (II, Z es Cl, I o Br) y clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de un exceso de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina para actuar como eliminador de ácidos, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Por conveniencia, también puede usarse piridina como disolvente. Tales sustratos de haluro de acilo se pueden obtener a partir del correspondiente ácido por medio de procedimientos convencionales.

En particular, puede usarse cualquiera de una multitud de variaciones de acoplamiento de aminoácidos. Por ejemplo, el ácido de fórmula (II) en la que Z es HO puede activarse usando una carbodiimida tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Tel. 91 [illegible] - MADRID

a menudo conocida como "carbodiimida soluble en agua" o "WSCDI"), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazol (HOAt) y/o un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, o usando HOAt o una sal de halotrisaminofosfonio tal como hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)-fosfonio. Cualquier tipo de acoplamiento se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, N-metilpirrolidina (NMP) o dimetilformamida (DMF), opcionalmente en presencia de piridina o de una amina terciaria tal como N-metilmorfolina o N-etildiisopropilamina (por ejemplo, cuando la hidroxilamina o el reactivo de activación se presentan en forma de una sal de adición de ácidos), a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Típicamente se emplean de 1,1 a 2,0 equivalentes moleculares del reactivo de activación y de 1,0 a 4,0 equivalentes moleculares de cualquier amina terciaria presente.

Los reactivos preferidos para mediar la reacción de acoplamiento son HOAt, WSCDI y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Preferiblemente, una solución del ácido (II, Z es HO) y N-etildiisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida anhidra o 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra, en atmósfera de nitrógeno, se trata con un exceso de hasta 1,5 veces de HATU a aproximadamente la temperatura ambiente,

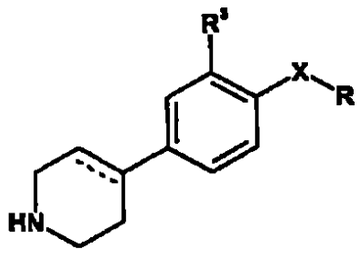
Telef. 915 [illegible] - MADRID

29

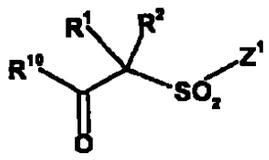
seguido, después de un período de aproximadamente 15 a 30 minutos, de un exceso de hasta aproximadamente 3 veces de clorhidrato de hidroxilamina y un exceso de hasta aproximadamente 4 veces de N-etildiisopropilamina, opcionalmente en el mismo disolvente, a la misma temperatura.

Más preferiblemente, el ácido (II, Z es HO) se hace reaccionar con una carbodiimida, HBOt y clorhidrato de hidroxilamina en piridina, en un disolvente adicional adecuado tal como diclorometano.

Un éster de fórmula (II, Z es alquiloxi C_{1-3}) puede prepararse a partir de una amina apropiada de fórmula (III) por sulfonilación con un compuesto apropiado de fórmula (IV), en la que R^{10} es alquiloxi C_{1-3} y Z^1 es un grupo saliente tal como Br, I o Cl.



(III)



(IV)

Preferiblemente, Z^1 es cloro.

La reacción puede realizarse en presencia de una base apropiada en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura

... H. MORENO
... IAN
... 113
... MADRID

ambiente. Por ejemplo, cuando tanto R^1 como R^2 son hidrógeno, una base apropiada es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y un disolvente adecuado es diclorometano. Como alternativa, la base puede ser imidazolida sódica.

Un procedimiento alternativo es obtener un derivado de N-trialquilsililo de (III) y mezclarlo con (IV) a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (THF), en presencia de una cantidad catalítica de ácido bencenosulfónico (BSA).

Ciertos ésteres de fórmula (II, Z es alquiloxi C_{1-3}) en la que al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno, pueden obtenerse convenientemente a partir del carbanión α de un éster de fórmula (II) en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno, mediante procedimientos de C-alquilación convencionales usando un agente alquilante de fórmula (VA) o (VB):

R^1Z^1 o R^2Z^1 (VA)

$Z^2(CH_2)_qZ^3$ (VB), en las que el resto $(CH_2)_q$ de (VB) incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, y está opcionalmente sustituido con uno o más OH opcionalmente protegidos, pudiendo estar dicho grupo NR^6 opcionalmente protegido,

en las que R^1 y R^2 no son hidrógeno, Z^2 y Z^3 pueden ser iguales o diferentes y son grupos salientes adecuados tales como cloro, bromo, yodo, alcano C_1-C_4-sulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi (por ejemplo,

...VORENO
...MADRID

bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi), y q es 3, 4, 5, 6 ó 7. Mas adelante se indican otras condiciones (véanse las secciones vii) y x)).

Preferiblemente, Z^2 y Z^3 se seleccionan entre bromo, yodo y p-toluenosulfoniloxi.

El carbanión puede generarse usando una base apropiada en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase (PTC). Las combinaciones de base-disolvente típicas pueden seleccionarse entre hidruro de litio, sodio o potasio o bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, diisopropilamida de litio y butil-litio, carbonato potásico, t-butóxido sódico o potásico, junto con tolueno, éter, DMSO, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y cualquier mezcla de los mismos.

Preferiblemente, la base es hidruro sódico y el disolvente es dimetilformamida, opcionalmente con tetrahidrofurano como disolvente adicional, o 1-metilpirrolidin-2-ona. Para la monoalquilación se emplea un exceso de hasta aproximadamente un 10% de base mientras que, para la dialquilación, generalmente es apropiada una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares.

Típicamente, el carbanión se genera a aproximadamente la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y

ATTRY. JOSÉ MORENO
AN
AURID

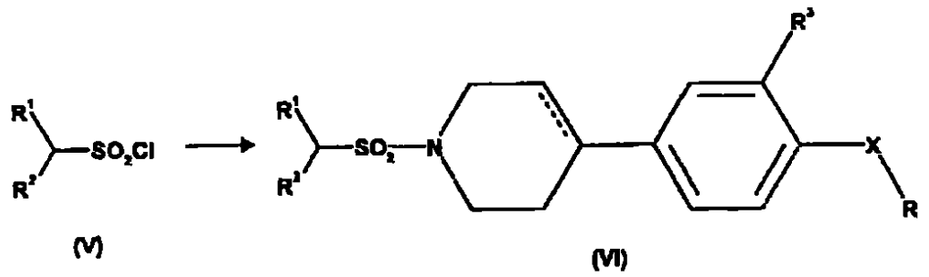
posteriormente se trata con el agente alquilante requerido a la misma temperatura.

Naturalmente, cuando se requiere dialquilación y R^1 y R^2 son diferentes, los sustituyentes pueden introducirse en tándem en una "reacción de una etapa" o en etapas separadas.

Una amina de fórmula (III) puede obtenerse mediante procedimientos químicos convencionales.

Otras aminas de fórmula (III), cuando no están disponibles en el mercado ni se describen más adelante, pueden obtenerse por analogía con los procedimientos descritos en la sección de Preparaciones mostrada más adelante o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con los libros de texto convencionales de química orgánica o la bibliografía anterior, a partir de materiales de partidas adquiribles fácilmente, usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Otra forma de obtener los compuestos de fórmula (II) en la que ZCO es un resto de éster, es mediante la secuencia de reacción



(V) (VI)

PATRICIA NOEN MORENO
ING... Y ...AN
C... 113
Telél. 5... ...ADRID

El cloruro de sulfonilo apropiado (V) se hace reaccionar con el compuesto (III - véase más adelante) opcionalmente en presencia de una base y en un disolvente adecuado. La sulfonamida (VI) resultante se hace reaccionar con una base adecuada, tal como n-butil-litio, hidruro sódico o t-butóxido potásico, en un disolvente no prótico anhidro adecuado para generar el carbanión α con respecto al resto de sulfonamida, que después se hace reaccionar, por ejemplo, con carbonato de dimetilo o cloroformiato de metilo, en condiciones adecuadas, pudiendo proporcionar cualquiera de dichos reactivos el compuesto (II) en el que Z es metoxi.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R contiene un grupo NH, NH_2 y/o OH libre (aparte del del resto de ácido hidroxámico) pueden prepararse convenientemente a partir de una especie correspondiente N- u O-protegida. Los regímenes de protección/desprotección adecuados son bien conocidos en la técnica, tales como los mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1991).

Un ejemplo de un grupo protector de OH adecuado es el grupo trimetilsililo (TMS) y la secuencia de protección, reacción y desprotección puede resumirse por las etapas a) a c) mostradas a continuación:

a) $ClSiMe_3$ (1,1 equiv. por OH), WSCDI (de 1,1 a 1,2 equiv.), HOBT o HOAT (de 1 a 1,1 equiv.),

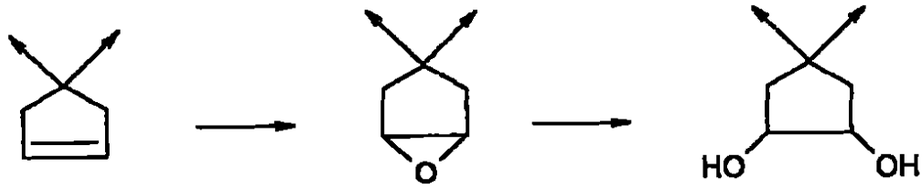
Tel. 5...MADRID

b) $NH_2OH.HCl$ (3 equiv.) en DMF/piridina o CH_2Cl_2/piridina (de 3/1 a 1/1) a temperatura ambiente (t.a.), durante de 4 a 20 horas.

c) eliminación del grupo TMS mediante tratamiento ácido.

Un ejemplo de un grupo protector de NH adecuado es el grupo t-butoxicarbonilo (Boc). Este grupo puede introducirse por medios convencionales, tales como los definidos en la sección de Ejemplos y Preparaciones mostrada más adelante. Después de haber introducido la unidad de ácido hidroxámico, el grupo Boc puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto N-Boc en metanol o diclorometano saturado con gas HCl, a temperatura ambiente, durante 2 a 4 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^1 y R^2 se toman conjuntamente como 3,4-dihidroxiciclopentilideno, pueden obtenerse por medio de un resto ciclopent-3-enilideno correspondiente, a saber:



Los intermedios de ciclopentilideno pueden epoxidarse dando el correspondiente epóxido mediante el uso de procedimientos convencionales. El epóxido puede hacerse reaccionar mediante varios procedimientos diferentes

MADRID

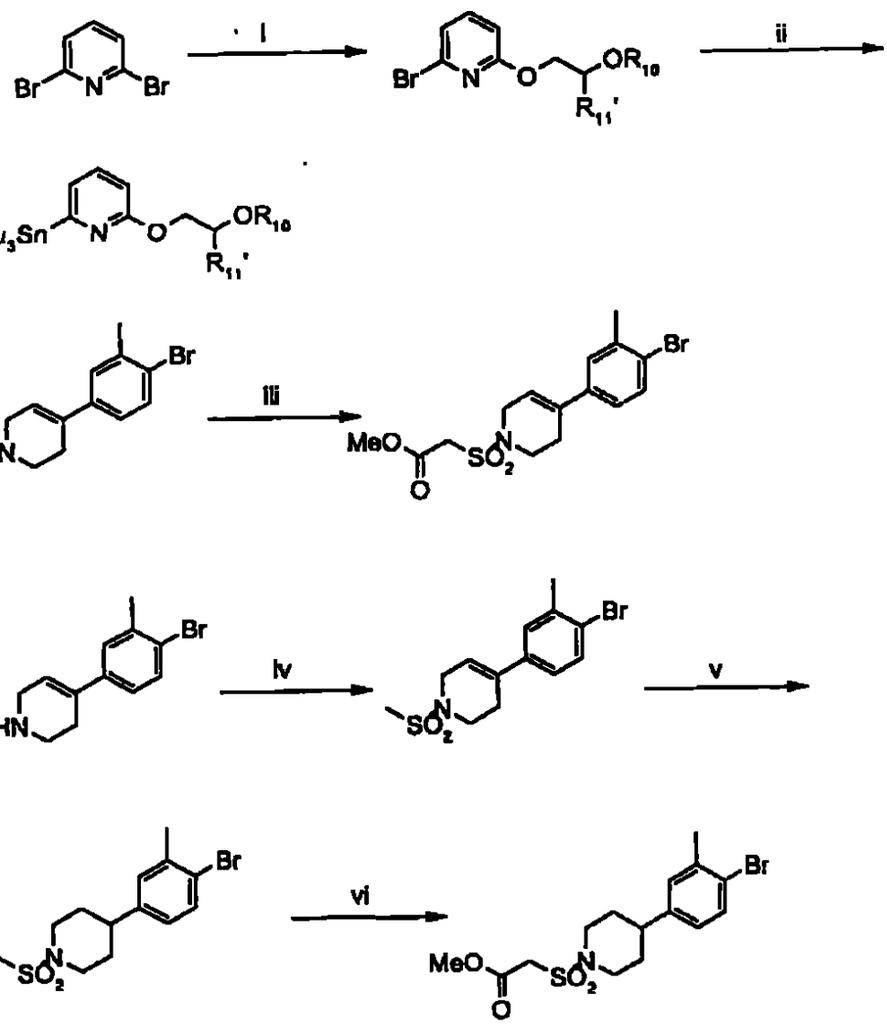
proporcionando el producto diólico. Mediante la elección adecuada de los reactivos, las condiciones, etc, el químico especialista puede obtener dioles con cualquier estereoquímica deseada, usando procedimientos bien conocidos.

Además, los especialistas en la técnica serán conscientes de las variaciones y de las alternativas a los procedimientos descritos en este documento, incluyendo los de las secciones de Ejemplos y Preparaciones, que permitirán la obtención de los compuestos definidos por la fórmula (I), tales como llevar a cabo ciertas reacciones de formación de enlaces o de interconversión de grupos funcionales en diferentes secuencias.

En los siguientes esquemas sintéticos se indican ejemplos de la preparación de varios intermedios y compuestos finales. La variación rutinaria de estas rutas puede proporcionar todos los intermedios requeridos.

PATENTES Y MARCAS
ADRID

Ruta 1 (*Alcoholes piridílicos*)



i = NaH (1,1 equiv.), $HOCH_2CHR11'OR10$ (1 equiv.) en tolueno, reflujo durante 2 a 5 horas.

ii = n-BuLi (1,1 equiv.), B_3SnCl (1,1 equiv.), THF, de -70°C a temperatura ambiente.

O, $Pd(PPh_3)_4$ (de 0,01 a 0,05 equiv.), $[SnMe_3]_2$ (1,1 equiv.),

TRAD. E IN. TERPRETE
c. [illegible] 113
Telef. [illegible] - MADRID

dioxano, reflujo durante 2 a 5 horas.

iii = BSA (0,5 equiv.), $MeCO_2CH_2SO_2Cl$ (1,2 equiv.), THF, t.a. durante 18 horas.

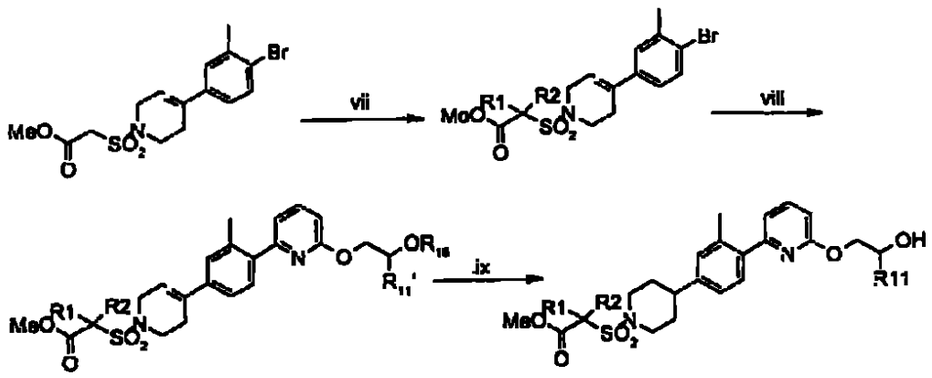
iv = $MeSO_2Cl$ (1,2 equiv.), Et_3N (1,4 equiv.), CH_2Cl_2, t.a., durante una hora.

v = Et_3SiH (3 equiv.), CF_3SO_3H (0,1 equiv.), TFA: CH_2Cl_2 (1:1), t.a., durante 1-24 horas.

vi = NaH (2 equiv.), Me_2CO_3 (4 equiv.), tolueno, reflujo durante 2 horas.

R10 - grupo protector de alcohol - por ejemplo, bencilo o dioxalano (para dioles)

R11'-H o un alcohol protegido



vii = (VB), (1,3 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.), DMSO, t.a., 18-24 horas,

o KOtBu (2,5 equiv.), (VA) o (VB) (exceso), en THF, t.a. durante 72 horas.

viii = acoplamiento de Stille-$Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.),

PATENTES Y DE MADRID
Tels.

estannano (1,5 equiv.), tolueno, reflujo durante 4 a 20 horas.

O $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05 equiv.), estannano (1,1 equiv.), THF, reflujo durante 17 horas.

ix = $NH_4^+HCO_3^-$ (exceso) $Pd(OH)_2/C$, AcOH, MeOH, reflujo durante 20 horas.

O Pd al 10%/C, en MeOH o EtOH, 3,3 atmósferas, temperatura ambiente, durante 6 a 17 horas, los dos procedimientos también desprotegen cualquier grupo bencilo. (HCl 2 N, dioxano (3:1), t.a., 75 minutos a t.a. - desprotege el dioxalano)

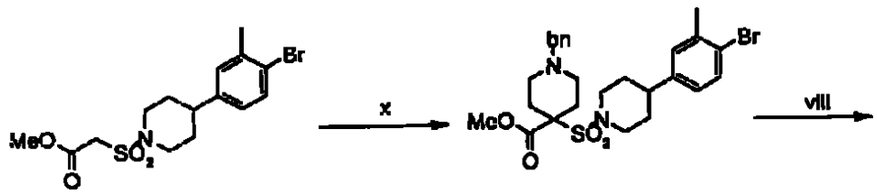
O $Pd(OH)_2/C$, $NH_4^+HCO_3^-$ (exceso), en MeOH:dioxano (2,5:1), 60°C durante 2 horas.

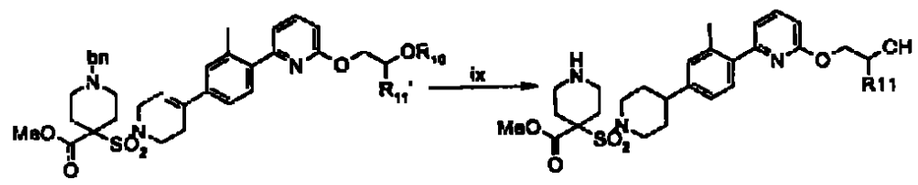
R11 = H o alcohol desprotegido

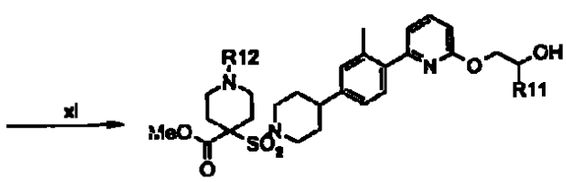
<u>De forma similar</u>

cuando R1R2 se toman conjuntamente, son un grupo piperidina:

...MORENO
...AN
...13
...RiD







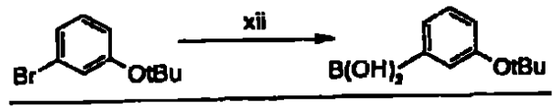
x = NaH (3 equiv.), tetra-nBuNH$_4$Br (1 equiv.), BnN(CH_2CH_2Cl)$_2$ (0,95 equiv.), NMP, 60°C durante 6 horas.

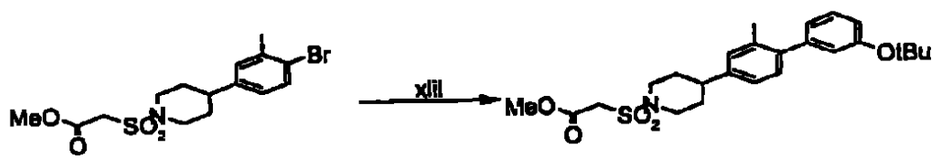
xi = Cuando R12 es Me, formaldehído (4 equiv.), Na(OAc)$_3$BH (2 equiv.), CH_2Cl_2, 20 horas a t.a.

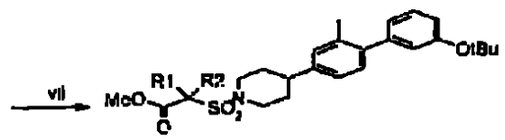
Cuando R12 es Boc, $(Boc)_2O$ (1,05 equiv.), Et_3N (1,1 equiv.), CH_2Cl_2, t.a. durante una hora.

MADRID

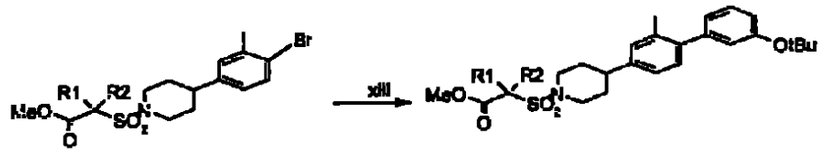
Ruta 2 (*Alcoholes fenílicos*)

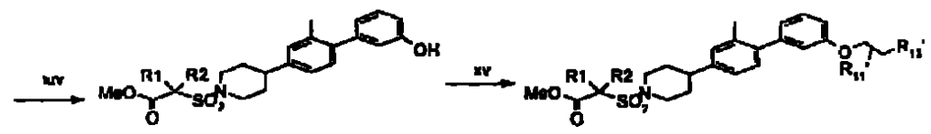






o





xii = nBuLi (1,1 equiv.), $B[OCH(CH_3)_2]_3$ (1,5 equiv.), THF, de -70°C a t.a.

xiii = acoplamiento de Suzuki - ácido arilborónico (1,2 a 1,5 equiv.), CsF (2 a 2,6 equiv.), $P(o\text{-}tol)_3$ (0,1 equiv.), $Pd_2(dba)_2$ (0,005 equiv.), DME, reflujo durante 6 a 50 horas.

xiv = Et_3SiH (3 equiv.), TFA:CH_2Cl_2 (1:1), t.a. durante 2 a 24

PATRICIA VIDAL MORENO
MADRID

41

horas.

xv = R/S glicidol (1 equiv.), Et_3N (catalítico), MeOH, reflujo durante 20 horas.

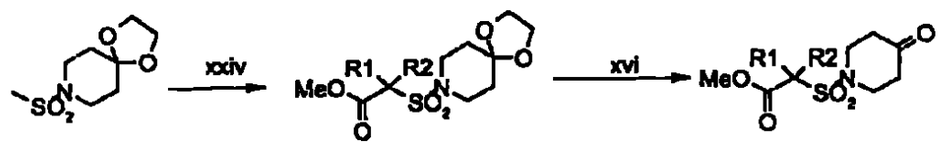
O, reacción de Mitsunobu - DEAD (1,5 equiv.), PPh_3 (1,5 equiv.), $HOCH(R11')CH_2OR13'$ (1,5 equiv.) en THF, t.a. durante 3 horas.

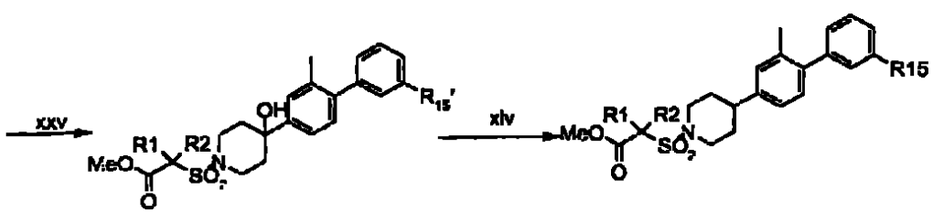
R11' es H o alcohol opcionalmente protegido

y R13' es alcohol opcionalmente protegido.

Para la preparación de 50 a 51, se requiere la desprotección de Bn usando las condiciones descritas en ix.

<u>Ruta alternativa</u>





xxiv = *i*-NaH (2,2 equiv.), Me_2CO_3 (5 equiv.), tolueno, MeOH (catalítico), 90°C, una noche.

ii- $O(CH_2CH_2Br)_2$ (1,3 equiv.), NMP, 90°C, 20 horas.

xxv = reactivo de Grignard (1,1 equiv.), THF, de -78°C a t.a. durante aproximadamente una hora.

R15' - alcohol opcionalmente protegido, en la preparación 48

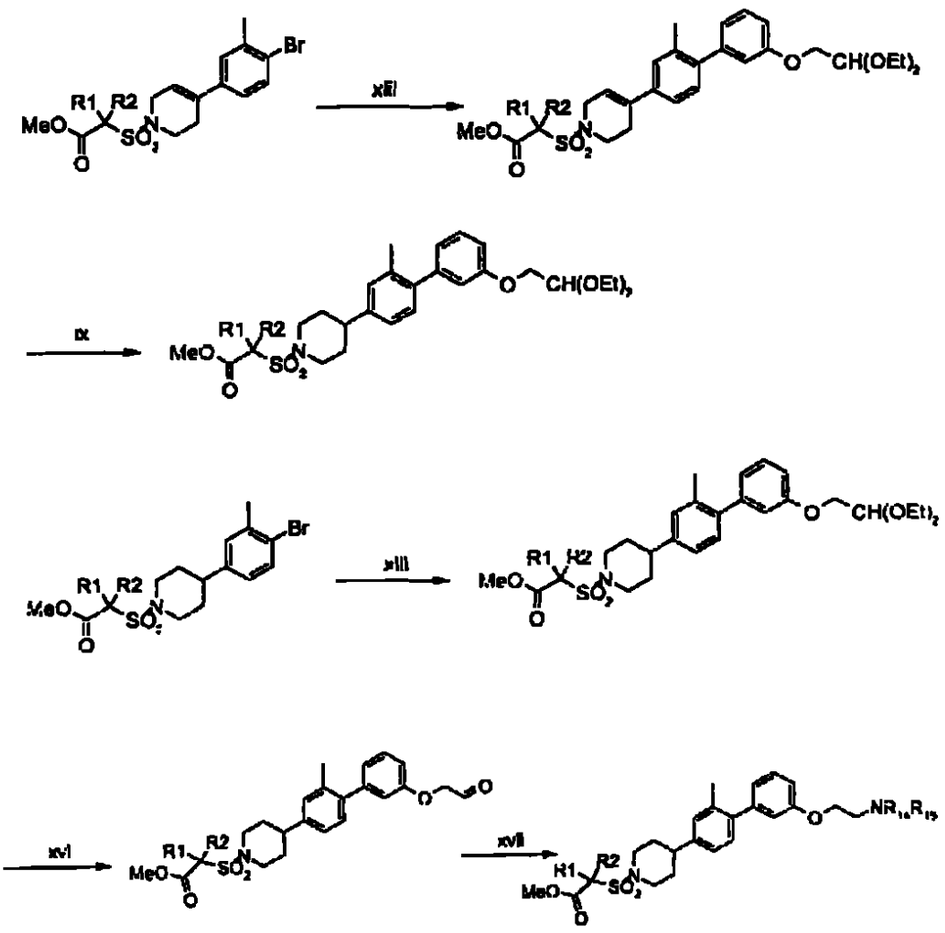
PATENTES MORENO
ABOGADOS
MADRID

42

éste es un éter t-butílico.

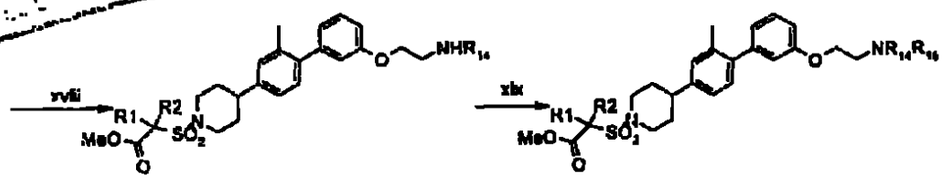
R15-OH, para la prep. 48.

Ruta 3 (*Aminoalcoholes fenílicos*)



Cuando R15 es un grupo protector, por ejemplo, bencilo, puede usarse una desprotección seguida de protección usando un grupo alternativo, por ejemplo Boc, como se muestra a continuación:

PATRICIA KOCH MORENO
ADRID



xvi = HCl 1 N (1 a 2,3 equiv.), acetona:dioxano (1:1), 70°C durante de 2 a 6 horas.

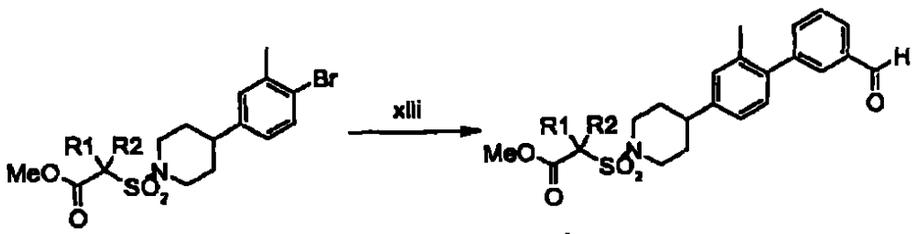
xvii = Aminación reductora - amina (5,5 equiv.), $Na(OAc)_3BH$ (de 3 a 4 equiv.), CH_2Cl_2, t.a., una noche.

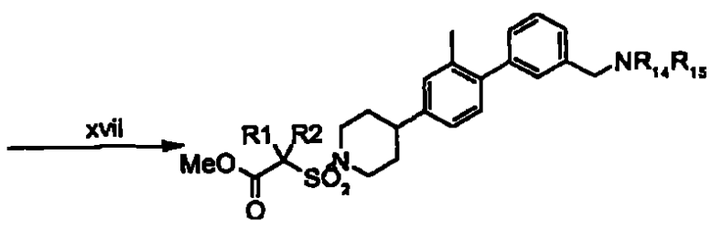
xviii = $Pd(OH)_2/C$, MeOH, 344,74 kPa, t.a., 18 horas.

xix = Cuando R16 es Boc,

$(Boc)_2O$ (de 1 a 1,1 equiv.), Et_3N (opcional, 1 equiv.), DMAP (opcional, cat.), CH_2Cl_2, t.a., 3 horas.

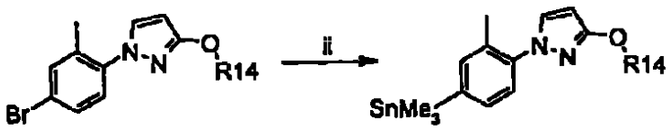
Ruta 4 (*Aminoalquilfenilos*)

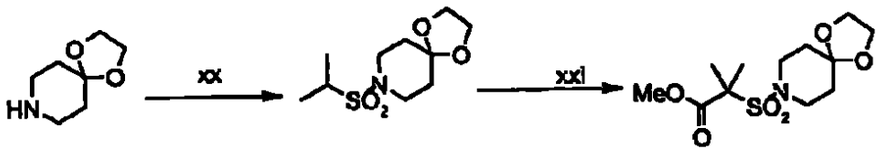




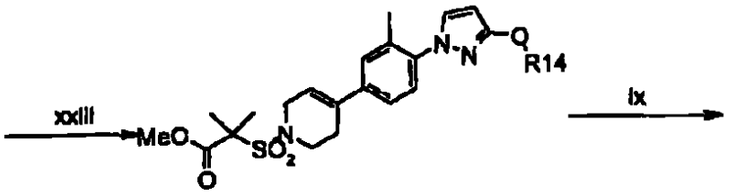
PATENTANWÄLTE
...
...
Tel.: ...MADRID

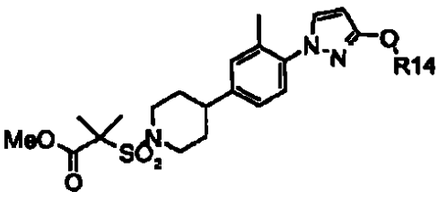
Ruta 5 (*Heterociclos*)











xx = iso-$PrSO_2Cl$ (1 equiv.), Et_3N (1,1 equiv.), CH_2Cl_2, 3 horas a t.a.

xxi = n-BuLi (1,1 equiv.), MeOCOCl (1,2 equiv.), THF, de -78°

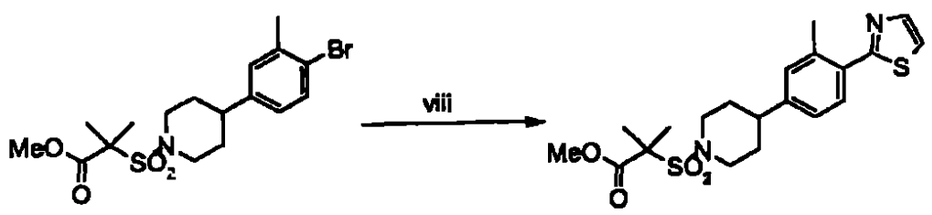
PATENTES MORENO
MADRID

a t.a.

xxii = 2,6-di-t-Bu-4-Me-piridina (2,5 equiv.), $(CF_3SO_2)_2O$ (2,5 equiv.), CH_2Cl_2, de 4°C a t.a., 5 días.

xxiii = $Pd_2(dba)_3$ (0,02 equiv.), triflato de vinilo (1,1 equiv.), Ph_3As (0,21 equiv.), CuI (0,1 equiv.) en NMP, 75°C durante 5 horas.

Tiazoles



Procedimientos de Ensayo

Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se determinaron por los siguientes procedimientos de ensayo, que se basan en la capacidad de los compuestos para inhibir la escisión de diversos péptidos fluorogénicos por las MMP 1, 2, 3, 9, 13 y 14.

Los ensayos para las MMP 2, 3, 9 y 14 se basan en el protocolo original descrito en Fed. Euro. Biochem. Soc., 1992, 296, 263, con las pequeñas modificaciones descritas más adelante.

Inhibición de MMP-1

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-1 se preparó en los

PATENTES JUAN MORENO
ADRID

laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de MMP-1 (1 μM) mediante la adición de acetato aminofenilmercúrico (APMA), a una concentración final de 1 mM, durante 20 minutos a 37°C. Después, la MMP-1 se diluyó en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnSO_4$ 20 μM y un 0,05% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en este ensayo fue Dnp-Pro-β-ciclohexil-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH_2, como se describió originalmente en Anal. Biochem., 1993, 212, 58. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C antes de la determinación de fluorescencia (escisión del sustrato) usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) a una longitud de onda de excitación de 355

PATENTES KIN MORENO
INO[illegible]
C[illegible]
Telef. 5[illegible]-nm y a una longitud de onda de emisión de 440 nm. La potencia

de inhibición se medió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones de compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-2, MMP-3 y MMP-9

Preparación Enzimática

Los dominios catalíticos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 se prepararon en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de MMP-2, MMP-3 o MMP-9 (1 μM) mediante la adición de APMA. Para MMP-2 y MMP-9, se añadió una concentración final de APMA de 1 mM, seguido de incubación durante 1 hora a 37°C. MMP-3 se activó por la adición de APMA 2 mM, seguido de incubación durante 3 horas a 37°C. Después, las enzimas se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 10 mM y un 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en los ensayos fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) como se describe originalmente en J. Biol.

PATENTES Y MARCAS MORELLÓN
MADRID

Chem., 1994, 269, 20952. Este sustrato se seleccionó porque tenía una velocidad de hidrólisis equilibrada contra las MMP 2, 3 y 9 (k_{cat}/k_m de 54.000, 59.400 y 55.300 $s^{-1}M^{-1}$, respectivamente). La concentración final del sustrato usada en el ensayo fue de 5 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C, antes de la determinación de fluorescencia usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK), a una longitud de onda de excitación de 328 nm y a una longitud de onda de emisión de 393 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-13

Preparación Enzimática

Se preparó una MMP-13 recombinante humana en PanVera

PATENTIA KOCH MORENO
INGE... Y ...AN
c. ... 113
Tel... ...ORID

Corporation (Madison, Wisconsin) y se caracterizó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de 1,9 mg/ml con APMA 2 mM durante 2 horas a 37°C. Después, la MMP-13 se diluyó en tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnCl_2$ 20 μM y un 0,02% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración 5,3 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1,3 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. La adición de sustrato a cada pocillo inició la reacción. La intensidad de fluorescencia se determinó usando un fluorímetro de placas de 96 pocillos (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA) a una longitud de onda de excitación de 360 nm y a una longitud de onda de emisión de 460 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a

PATENTES ... MADRID
Teléf. 5...

partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-14

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-14 se preparó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de enzima 10 μM durante 20 minutos a 25°C, después de la adición de 5 μg/ml de tripsina (Sigma, Dorset, UK). Después, la actividad tripsina se neutralizó mediante la adición de 50 μg/ml de inhibidor de tripsina de soja (Sigma, Dorset, UK) antes de la dilución de esta solución madre de enzima en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 nM, $CaCl_2$ 10 mM, 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) como se describe en J. Biol. Chem., 1996, 271, 17119.

Determinación de la inhibición enzimática

Esta se realizó como se describe para las MMP 2, 3 y 9.

Para uso en mamíferos, incluyendo los seres humanos, los compuestos de fórmula (I), sus sales o los solvatos de tales compuestos o sales, pueden administrarse solos, pero

MADRID

generalmente se administrarán mezclados con un diluyente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrase por vía oral, incluyendo la vía sublingual, en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, bien solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. El compuesto o sal puede incorporarse en cápsulas o comprimidos para dirigirse al colon o al duodeno mediante la disolución retardada de dichas cápsulas o comprimidos durante un tiempo particular después de la administración oral. La disolución puede controlarse mediante la susceptibilidad de la formulación a bacterias encontradas en el duodeno o en el colon, de forma que no se produzca ninguna disolución sustancial antes de alcanzar el área deseada del tracto gastrointestinal. Los compuestos o sales pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, se usan de la mejor manera en forma de una solución o suspensión acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficiente sal o glucosa como para hacer la solución isotónica con la sangre. También pueden administrarse por vía tópica en forma de

Teléf. 91

cremas estériles, geles, suspensiones, lociones, pomadas, polvos finos, pulverizaciones, vendas con fármacos incorporados o mediante un parche cutáneo. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que consta de una emulsión acuosa o aceitosa de polietilenglicoles o parafina líquida, o pueden incorporarse en una pomada que consta de una base de parafina blanda de cera blánca, o como un hidrogel con derivados de celulosa o de poliacrilato u otros modificadores de la viscosidad, o en forma de un polvo seco, pulverización líquida o aerosol con butano/propano, HFA o CFC como propulsores, o como una venda con fármaco incorporado, como una venda de tul, vendas de gasa impregnadas con parafina blanca blanda o con polietilenglicol, o con hidrogel, hidrocoloides o alginatos, o vendas de película. El compuesto o sal también puede administrarse por vía intraocular como una gota ocular con tampones apropiados, modificadores de la viscosidad (por ejemplo, derivados de celulosa), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio (BZK)) y agentes para ajustar la tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico). Tales técnicas de formulación son bien conocidas en la técnica.

Para uso veterinario, un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, se administra como una formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el

PATENTES
ING
Telef.

53

veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiadas para un animal particular.

Todas estas formulaciones también pueden contener estabilizadores y conservantes apropiados.

La referencia al tratamiento incluye la profilaxis así como el alivio de las afecciones establecidas, o los síntomas de las mismas.

Para la administración oral y parenteral a pacientes animales (incluyendo los seres humanos), el nivel de dosificación diario de los compuestos de fórmula (I) o sus sales será de 0,001 a 20, preferiblemente de 0,01 a 20, más preferiblemente de 0,1 a 10 y, aún más preferiblemente, de 0,5 a 5 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas). Así pues, los comprimidos o cápsulas de los compuestos contendrán de 0,1 a 500, preferiblemente de 50 a 200 mg de compuesto activo para la administración una sola o vez o dos o más veces, según sea apropiado.

Para la administración tópica a pacientes animales (incluyendo los seres humanos) con heridas crónicas, el nivel de dosificación diario de los compuestos, en suspensión o en otra formulación, puede ser de 0,001 a 30 mg/ml, preferiblemente de 0,01 a 10 mg/ml.

En cualquier caso, el médico o veterinario determinará la dosificación real más apropiada para un paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta

PAT. ... MADRID

del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que sean necesarias dosis mayores o menores, y tales casos están dentro del alcance de la invención.

Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto o de la sal, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso como medicamento humano.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento de una afección mediada por una o más MMP.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento de la ruptura de las placas ateroscleróticas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración de tejidos,

MADRID

heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de MMP, en un animal tal como un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de la ruptura de placas ateroscleróticas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración tisular, heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias, en un animal (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula

...113
...MADRID

(I), una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores.

La invención también incluye cualquier nuevo intermedio descrito en este documento.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en este documento se ilustran por los siguientes Ejemplos y Preparaciones.

EJEMPLOS Y PREPARACIONES

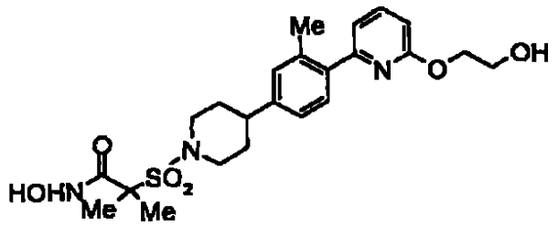
Temperatura ambiente (t.a.) significa de 20 a 25°C. Cromatografía ultrarrápida se refiere a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kiesegel 60, malla 230-400). Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se registraron usando un espectrómetro Bruker AC300, Varian Unity Inova-300 o Varian Unity Inova-400 y, en todos los casos, fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos se proporcionan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano, usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas se registraron usando un espectrómetro de masas Finnigan Mat. TSQ 7000 o un Fisons Instruments Trio

PATENTES X-CH MORENO
ING
C
Tele. 915
MADRID

1000. LRMS significa espectro de masas de baja resolución y los iones calculados y observados mencionados se refieren a la composición isotópica de menor masa. Hexano se refiere a una mezcla de hexanos (calidad HPLC) con p.e. de 65 a 70°C. Éter se refiere a éter dietílico. Ácido acético se refiere a ácido acético glacial. El 1-hidroxi-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazol (HOAt), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetaninio (HATU) y el hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyAOP) se adquirieron en PerSeptive Biosystems U.K. Ltd. "Me" es metilo, "Bu" es butilo y "Bn" es bencilo. Otras abreviaturas y términos se usan junto con la práctica convencional.

Ejemplo 1

N-Hidroxi-2-[(4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml) a una solución del ácido de la preparación 70 (430 mg, 0,93 mmoles) en piridina (5 ml), seguido por clorotrimetilsilano (130 µl, 1,03 mmoles) y la solución se agitó durante 1,5 horas. Se

PATENTES MORENO
C
Tel

añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (215 mg, 1,11 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (130 mg, 0,93 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (195 mg, 2,8 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 2 N, se agitó durante una hora, y después el pH se volvió a ajustar a pH 4. Se añadió agua (50 ml), el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (90:10:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (220 mg, 49%.)

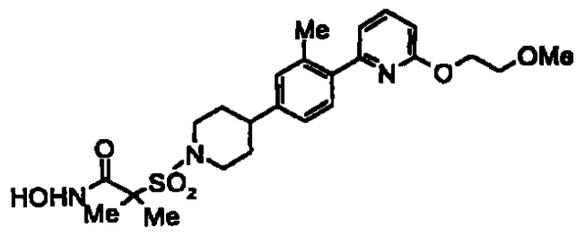
p.f. 137-140°C

^{1}H RMN (DMSO-$_6$, 300 MHz) δ: 1,50 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 4,79 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 2

N-Hidroxi-2-{[4-(4-(4-{6-[2-(metoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida

PATENTIA
INOVIS
C. ... 113
Teléf. 91 ... MADRID



Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (425 mg, 0,95 mmoles) y N-etildiisopropilamina (150 µl, 0,70 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 71 (300 mg, 0,63 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (158 mg, 1,9 mmoles) y más N-etildiisopropilamina (410 µl, 1,9 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y solución tampón a pH 7 (20 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3x), agua (2x), después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con éter di-isopropílico produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, (220 mg, 71%).

p.f. 134-138°C

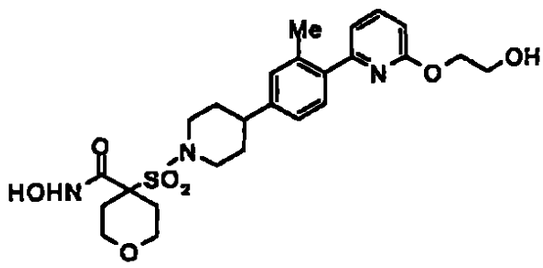
^1H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,61 (m 2H), 1,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,78 (d, 1H),

Telef. 519 39 90 - MADRID

7,06 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (m, 1H). Análisis Encontrado: C, 59,65; H, 7,12; N, 7,69. $C_{34}H_{33}N_3O_6S$; 0,2 i-Pr_2O requiere C, 59,59; H, 7,04; N, 8,04%.

Ejemplo 3

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (2,1 ml, 14,46 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 72 (7,55 g, 14,96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (150 ml) y piridina (150 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,44 g, 17,95 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,04 g, 14,96 mmoles) y se continuó agitando durante 45 minutos más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,12 g, 44,8 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos y después el pH se volvió a ajustar a pH 4 usando una solución 1 N de hidróxido

Teléf. Etiqu... MADRID

sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente y se recristalizó en una mezcla de metanol/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,75 g, 48%).

p.f. 193-194°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,75 (a, t, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

LRMS: m/z 520 $(M+1)^+$

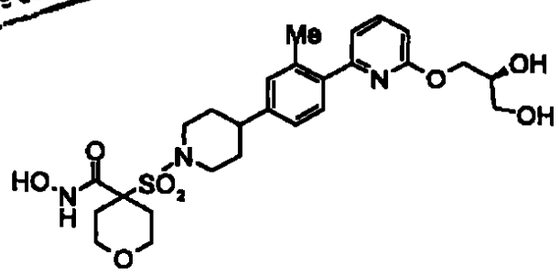
Análisis Encontrado: C, 57,73; H, 6,39; N, 7,99. $C_{25}H_{33}N_3O_7S$ requiere C, 57,79; H, 6,40; N, 8,09%.

Ejemplo 4

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

Telef. 91 [illegible] MADRID

51



Se añadió clorotrimetilsilano (168 µl, 1,32 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 73 (318 mg, 0,60 mmoles) en diclorometano (6 ml) y piridina (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (138 mg, 0,72 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (90 mg, 0,66 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (124 mg, 1,80 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en metanol, la solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (2 M), y después se agitó durante 10 minutos. La solución se diluyó con agua, el pH se ajustó a 6, y el precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (90:10) como eluyente y se recristalizó en una mezcla de metanol/éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg,

...MADRID

60%).

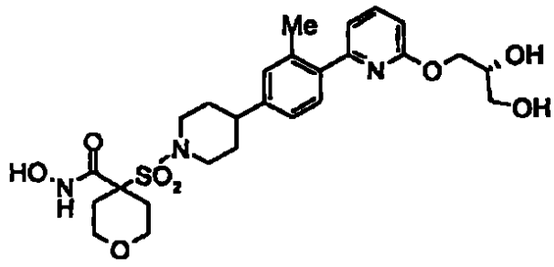
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,08-3,31 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,68-3,89 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,56 (a, s, 1H), 4,80 (a, s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

LRMS: m/z 550 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 50,70; H, 6,00; N, 6,93. $C_{26}H_{35}N_3O_8S$; 0,6 H_2O requiere C, 50,97; H, 6,21; N, 6,86%.

Ejemplo 5

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 74, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. El producto bruto se purificó mediante cristalización en acetato de etilo, dando un sólido blanquecino (180 mg, 58%).

[illegible] MADRID
Telef. 51[illegible]

p.f. 125-130°C

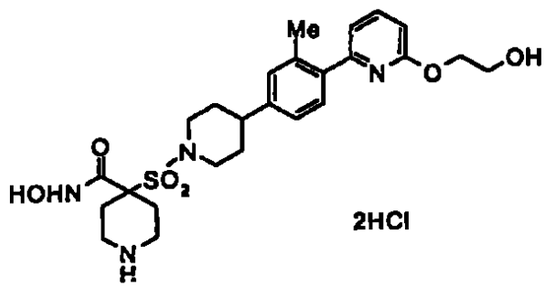
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m , 2H), 7,32 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

LRMS: m/z 572 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 55,32; H, 6,57; N, 7,28. $C_{26}H_{35}N_3O_8S$; H_2O requiere C, 55,02; H, 6,57; N, 7,40%.

Ejemplo 6

Diclorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida



Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución enfriada con hielo del ácido hidroxámico de la preparación 87 (135 mg, 0,22 mmoles) en metanol (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se destiló

MADRID

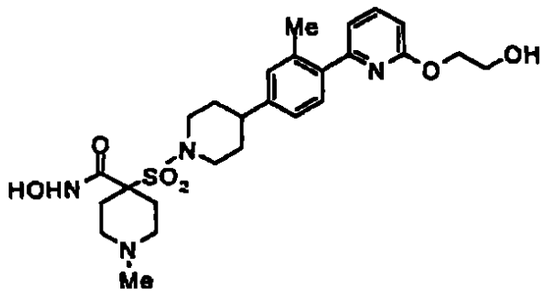
azeotrópicamente con metanol. El sólido se recristalizó en una mezcla de metanol/éter produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (88 mg, 64%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,56-2,72 (m, 5H), 2,08 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,24 (t, 2H), 4,44-4,67 (a, s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 9,18 (m, 1H).

LRMS: m/z 519 $(M+1)^+$

Ejemplo 7

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-1-metil-piperidino-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 75 y clorhidrato de hidroxilamina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico, esta mezcla se agitó durante 45 minutos, después se basificó a pH 8 usando una solución de hidróxido sódico

PATENTES AURID

(2 N). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se secó a 60°C al vacío, produciendo el compuesto del título (39 mg, 8%).

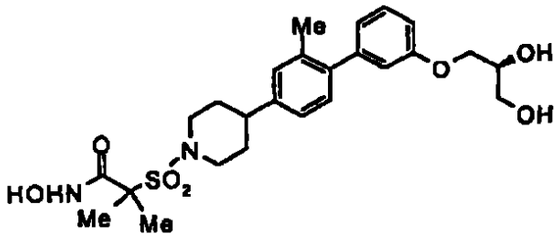
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 9,06 (a, s, 1H), 10,88 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 533 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 57,91; H, 6,82; N, 10,24. $C_{26}H_{36}N_4O_6S$; 0,3 H_2O requiere C, 58,04; H, 6,86; N, 10,41%.

Ejemplo 8

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 77, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3. El producto bruto se recristalizó en una mezcla de metanol/éter di-isopropílico, dando el

67

Pat. Ind. M.A. Arsuaga
Ingeniero Industrial
c. Conde de Peñalver, 13
Teléf. 5195690 - MADRID

producto deseado (75 mg, 24%) en forma de un sólido blanco. Las aguas madre se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 95:5) dando una cantidad adicional (38 mg, 12%) del producto deseado.

p.f. 152-154°C

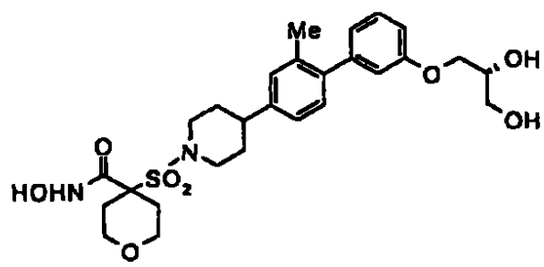
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,44 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

LRMS: m/z 529 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 58,10; H, 6,70; N, 5,09. $C_{25}H_{34}N_2O_7S$; 0,5 MeOH requiere C, 58,60; H, 6,94; N, 5,36%.

Ejemplo 9

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (45 µl, 0,37 mmoles) a una

ING... c. ... 113 ...MADRID Telef. 51...

solución del ácido de la preparación 79 (90 mg, 0,17 mmoles) en diclorometano (2 ml) y piridina (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (26 mg, 0,19 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Después, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (36 mg, 0,51 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 ml), se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico y la mezcla se agitó vigorosamente durante una hora. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (90:10) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (40 mg, 43%).

p.f. 141-145°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,66-3,90 (m, 6H), 4,01 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,98 (1H, s).

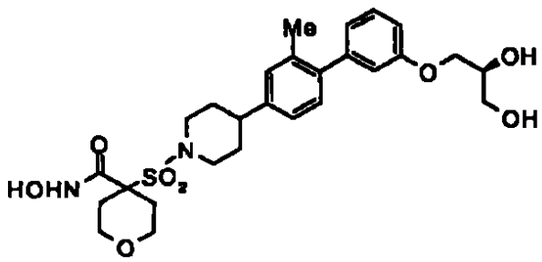
LRMS: m/z 571 $(M+23)^+$

PATRICIA R. DEL MORENO
INGENIERO T. C.A.N.
C/ [illegible] nº. 113
Telef. 915 [illegible] - MADRID

Análisis Encontrado: C, 59,22; H, 6,80; N, 5,11. $C_{27}H_{36}N_2O_8S$ requiere C, 59,11; H, 6,61; N, 5,11%.

Ejemplo 10

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-{(2S)-2-hidroxi-2-hidroximetil}etoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



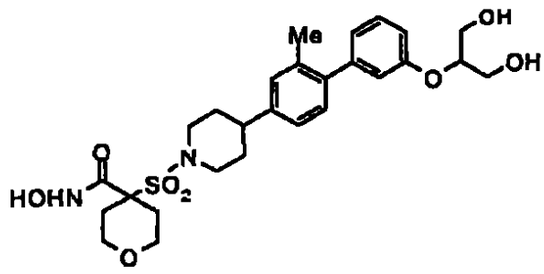
El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 80, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9. El producto bruto se trituró con una mezcla de metanol/éter di-isopropílico y el precipitado resultante se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color ante, (158 mg, 45%). p.f. 132-134°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,68-3,90 (m, 6H), 4,00 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ejemplo 11

70

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-{1,3-dihidroxi-2-propoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (25%), a partir del ácido de la preparación 78 y clorhidrato de hidroxilamina, usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 9,18 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

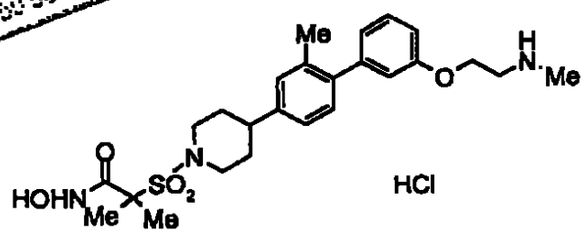
Análisis Encontrado: C, 56,98; H, 6,65; N, 5,15. $C_{27}H_{36}N_2O_8S$; H_2O requiere C, 57,22; H, 6,76; N, 4,94%.

Ejemplo 12

Clorhidrato de N-hidroxi-2-{[4-(4-{3-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida

...ADRID
Teléf. 519...

60



5

Se añadió diclorometano saturado con cloruro de hidrógeno (12 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 88 (120 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró, después se lavó con diclorometano y éter y después se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (90 mg, 85%).

p.f. 180-184°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,44 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 8,83 (s a, 2H), 10,80 (s, 1H).

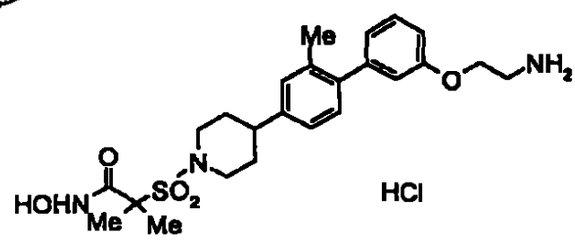
LRMS: m/z 490 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 54,25; H, 6,93; N, 7,44. $C_{25}H_{35}N_3O_5S$; HCl; H_2O; 0,1 CH_2Cl_2 requiere C, 54,56; H, 6,97; N, 7,60%.

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida

ADRID



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (76%), a partir del ácido hidroxámico de la preparación 89, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12.

p.f. 204-206°C

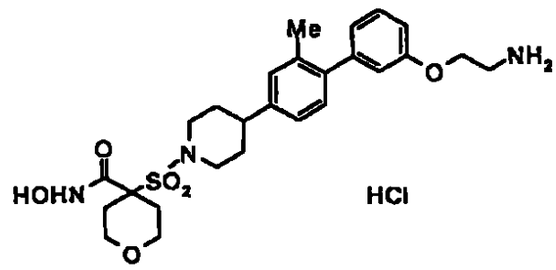
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H).

LRMS: m/z 476 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 55,21; H, 6,74; N, 7,83. $C_{24}H_{33}N_3O_5S$; HCl; 0,5 H_2O requiere C, 55,32; H, 6,77; N, 8,06%.

Ejemplo 14

Clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-aminoetoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



MADRID

Se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano (250 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 90 (4,5 g, 7,28 mmoles) en diclorometano (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con diclorometano y después con éter. Después, el sólido se secó al vacío a 70°C, produciendo el compuesto del título (3,1 g, 77%).

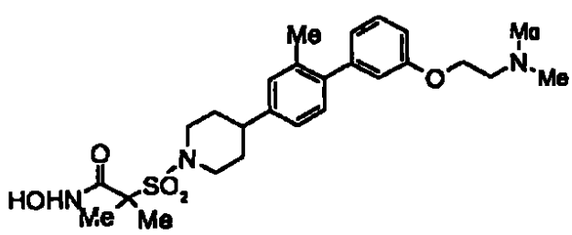
p.f. 208-210°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,19 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,06 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 9,12 (s, 1H).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Ejemplo 15

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-N,N-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

Tel. 91 [illegible] MADRID

etilcarbodiimida (130 mg, 0,68 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (80 mg, 0,59 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 83 (270 mg, 0,55 mmoles) en piridina (6 ml) y diclorometano (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) y la reacción se calentó a 50°C obteniendo una solución. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (115 mg, 1,65 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución tampón a pH 7 (30 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x) y acetato de etilo (2x) y se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (180 mg, 65%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,19 (s, 9H), 2,60 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (m, 1H).

LRMS: m/z 504 $(M+1)^+$

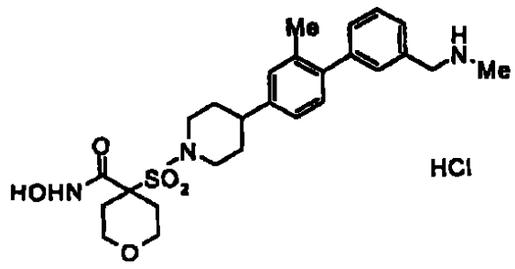
Análisis Encontrado: C, 60,43; H, 7,50; N, 8,08. $C_{26}H_{37}N_3O_5S$; 0,75 H_2O requiere C, 60,38; H, 7,50; N, 8,12%.

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{3-(metil)aminometil}-3-

AURID

metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió una solución de diclorometano saturada con cloruro de hidrógeno (20 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 91 (347 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol/éter di-isopropílico caliente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (202 mg, 64%).

p.f. 213-214°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 9,10 (a, s, 1H), 10,92 (s, 1H).

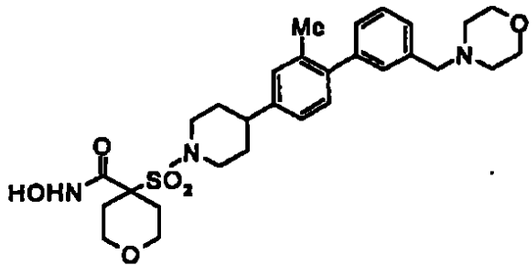
LRMS: m/z 502 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 57,16; H, 6,72; N, 7,64. $C_{26}H_{35}N_3O_5S$; HCl; 0,5 H_2O requiere C, 57,08; H, 6,82; N, 7,68%.

MADRID

Ejemplo 17

N-Hidroxi-4-{[4-(3-metil-4-{3-[4-morfolinilmetil]}fenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (157 mg, 1,15 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 86 (625 mg, 1,15 mmoles) en piridina (6 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 3,45 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de

Telef. 91 ... MADRID

diclorometano:metanol (95:5) como eluyente y se recristalizó en acetato de etilo, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco, (398 mg, 62%).

p.f. 177-179°C

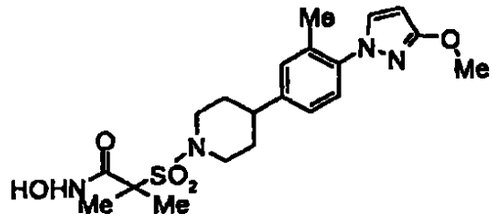
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (m, 6H), 2,60 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 7,06 (m, 7H), 9,10 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

LRMS: m/z 558 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,15; H, 7,01; N, 7,40. $C_{29}H_{39}N_3O_6S$ requiere C, 62,46; H, 7,05; N, 7,53%.

Ejemplo 18

N-Hidroxi-2-({4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2-metilpropanamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (129 mg, 0,67 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (76 mg, 0,56 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 103 (235 mg, 0,56 mmoles) en piridina (1,5 ml) y diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato

Teléf. 91 ... MADRID

de hidroxilamina (78 mg, 1,12 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución tampón a pH 7 (2 x 50 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido blanco residual se recristalizó en acetato de etilo caliente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (156 mg, 64%).

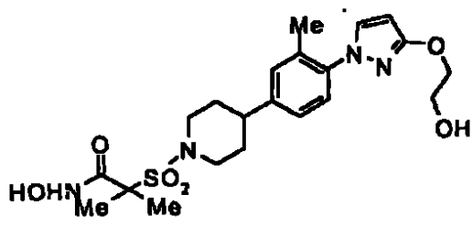
p.f. 172-173°C

^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,58 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 55,04; H, 6,42; N, 12,77. $C_{20}H_{28}N_4O_5S$ requiere C, 55,03; H, 6,47; N, 12,83%.

Ejemplo 19

N-Hidroxi-2-[(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-1-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió piridina (6 ml) a una suspensión del ácido de la preparación 104 (325 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano (6 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió

PATRICIA RUIZ MORENO
[illegible]
[illegible]ADRID

clorotrimetilsilano (858 mg, 0,79 mmoles), la solución se agitó durante una hora, después se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (98 mg, 0,72 mmoles), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (166,8 mg, 0,87 mmoles) y la solución se agitó durante una hora más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (150 mg, 2,16 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y el pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 3 usando ácido clorhídrico (2 N). Las capas se separaron, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter. El sólido blanco resultante se filtró, después se disolvió en una solución de ácido acético (10 ml), agua (10 ml) y metanol (10 ml) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se vertió en tampón a pH 7 (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y acetato de etilo y se trituró varias veces con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (141 mg, 42%).

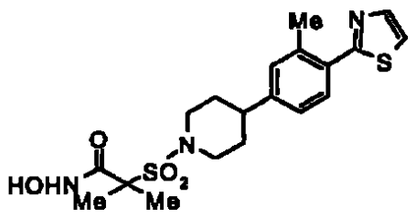
^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,43 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,72 (a, t, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,15 (m,

PATENTES M. H. MORENO
C/ ... 113
Tel. ... MADRID

1H), 7,19 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). Análisis Encontrado: C, 53,85; H, 6,49; N, 11,86. $C_{21}H_{30}N_4O_6S$ requiere C, 54,06; H, 6,48; N, 12,01%.

Ejemplo 20

N-Hidroxi-2-metil-2-({4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piperidin-1-}sulfonil)propanamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 105, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18. El producto bruto se cristalizó en un volumen mínimo de metanol, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco, (58 mg, 35%).

p.f. 199-201°C

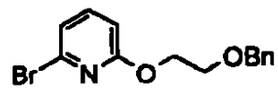
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,45 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,82 (a, s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 53,51; H, 5,92; N, 9,75. $C_{19}H_{25}N_3O_4S_2$ requiere C, 53,88; H, 5,95; N, 9,92%.

Preparación 1

2-[2-(Benciloxi)etoxi]-6-bromopiridina

PATENTES M. ESPINOSA MORENO
INGENIEROS CONSULTORES
c. Cartagena, 113
Telef. 519 69 90 - MADRID

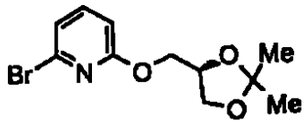


Se añadió en porciones hidruro sódico (900 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 22,5 mmoles) a una solución enfriada con hielo de 2-(benciloxi)etanol (3,0 g, 20,0 mmoles) en tolueno (100 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,6-dibromopiridina (4,75 g, 20,0 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 3,82 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,22-7,46 (m, 6H).

Preparación 2

2-Bromo-6-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridina



Se añadió en porciones hidruro sódico (1,62 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 40,5 mmoles) a una solución enfriada con hielo de (R)-(-)-1,2-O-

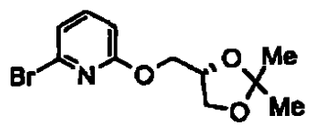
PATRICIA TEJERO MORENO
[illegible]
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Tele[illegible]

isopropilidenoglicerol (4,86 g, 36,8 mmoles) en tolueno (100 ml) y una vez completada la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,6-dibromopiridina (8,72 g, 36,8 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 3

2-Bromo-6-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (cuantitativo), a partir de (S)-(-)-1,2-O-isopropilidenoglicerol y 2,6-dibromopiridina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 2.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,76 (d,

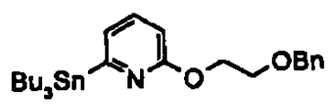
PATENTES KOCH MORENO
ADRID

832

1H), 7,06 (d, 1H), 7,41 (m/dd, 1H).

Preparación 4

2-[2-(Benciloxi)etoxi]-6-(tributilestannil)piridina



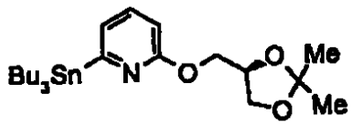
Se añadió gota a gota n-butil-litio (13,8 ml, solución 1,6 M en hexanos, 22,0 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 1 (20,0 mmoles) en THF anhidro (100 ml), manteniendo de esta forma la temperatura interna por debajo de -70°C y la solución se agitó durante 20 minutos. Se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (6,0 ml, 22,0 mmoles) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C y después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua, la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de pentano:Et_2O (98:2) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (7,0 g, 67%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 9H), 1,06 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 3,83 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H).

[illegible]
[illegible] Y AL. [illegible]
c. [illegible], 113
Telef. 91[illegible]56 - MADRID

Preparación 5

2-{[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}-6-(tributilestannil)piridina

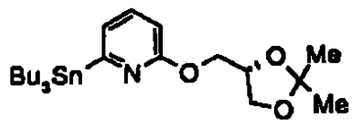


El compuesto del título se preparó en forma de un aceite (cuantitativo) a partir del bromuro de la preparación 2, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 4.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 9H), 1,06 (t, 6H), 1,25-1,40 (m, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,50-1,70 (m, 6H), 3,83 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 6

2-{[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}-6-(tributilestannil)piridina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (71%), a partir del bromuro de la preparación 3, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 5.

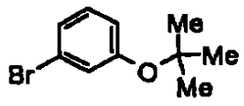
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,89 (t, 9H), 1,07 (t, 6H), 1,35

PRETUS S.L.P. AGENTE
INC... 113
Telét. 91... MADRID

(m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (m, 6H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 7

3-Bromo-1-(terc-butoxi)benceno



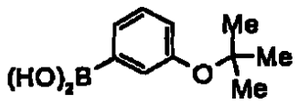
Se añadió isobutileno condensado (100 ml) por medio de un dedo frío de hielo seco/acetona a diclorometano (70 ml) a -30°C, seguido por una solución de 3-bromofenol (21,5 g, 125 mmoles) en diclorometano (30 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (1,5 g, 10,0 mmoles), la reacción se enfrió a -75°C y se agitó durante 2 horas. Después se añadió trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmoles), la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío, eliminando el isobutileno. La solución restante se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (33 g, ligeramente impuro).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 6,89 (d, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H).

Preparación 8

Ácido 3-(terc-Butoxi)-fenilborónico

PATRICIA A. DE MORENO
ING. [illegible]
C. [illegible] MADRID
Telé. [illegible]



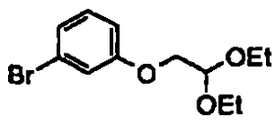
Se añadió gota a gota n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexanos, 100 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 7 (23,9 g, 90 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml), manteniendo de esta forma la temperatura por debajo de -70°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se añadió gota a gota durante 10 minutos borato de triisopropilo (30,6 ml, 135 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con éter (150 ml) y después se extrajo con solución de hidróxido sódico (1 N). Las capas acuosas reunidas se lavaron con éter y después se volvieron a acidificar a pH 2 usando ácido clorhídrico (2 N). Esta mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanco resultante se agitó vigorosamente en pentano, se filtró (dos veces) y después se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (13,1 g, 75%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 9H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).

Preparación 9

1-Bromo-3-(2,2-dietoxietoxi)benceno

MADRID

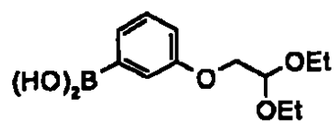


Una mezcla de carbonato potásico (1,5 g, 10,9 mmoles), 3-bromofenol (1,73 g, 10,0 mmoles) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (1,5 ml, 9,67 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 160°C durante 1,5 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), las soluciones orgánicas reunidas se lavaron consecutivamente con una solución de hidróxido sódico 1 N, agua (2x) y salmuera y después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de éter:pentano (0:100 a 5:95), produciendo el compuesto del título (2,01 g, 72%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (m, 3H).

Preparación 10

Ácido 3-(2,2-dietoxietoxi)fenilborónico



PATENTES MORENO
MADRID

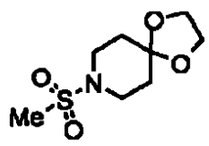
Se añadió gota a gota n-butil-litio (18,5 ml, 2,5 M en hexanos, 46,25 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 9 (11,4 g, 39,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), manteniendo de esta forma la temperatura interna por debajo de -70°C. Esta solución se agitó durante 1 hora, después se añadió lentamente borato de triisopropilo (1,13 g, 6,0 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH 4 usando ácido clorhídrico 2 N y se extrajo rápidamente con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando una elución en gradiente de éter:pentano (0:100 a 50:50), produciendo el compuesto del título (8,24 g, 82%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,14 (t, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,00 (s, 2H).

Preparación 11

Cetal etilénico de 1-metilsulfonil-piperidin-4-ona

PAT. ... MORENO
... Y AL. MAN
... 113
... MADRID



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (24,8 g, 0,217 moles) a una solución de cetal etilénico de 4-piperidona (28,2 g, 0,197 moles) y trietilamina (30,2 ml, 0,217 moles) en éter (280 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó consecutivamente con agua (2x), ácido clorhídrico (1 N) y una solución de bicarbonato sódico saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexano, se filtró y se secó, dando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (41,6 g, 95%).

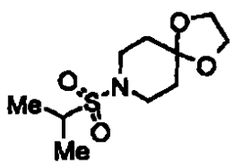
p.f. 107-109°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,92 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 43,23; H, 6,85; N, 6,23. $C_8H_{15}NO_4S$ requiere C, 43,42; H, 6,83; N, 6,33%.

Preparación 12

Cetal etilénico de 1-isopropilsulfonil-piperidin-4-ona



PATRICIO NOLLA MORENO
AGENTE OFICIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
C/ [illegible] nº 113
Telef. [illegible] - MADRID

Se añadió gota a gota cloruro de isopropilsulfonilo (5,6 ml, 50 mmoles) a una solución enfriada con hielo de cetal etilénico de 4-piperidona (6,4 ml, 50 mmoles) y trietilamina (7,7 ml, 55 mmoles) en diclorometano (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con agua (2x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter/pentano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (10,55 g, 85%).

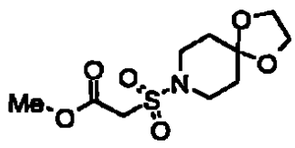
p.f. 66-67°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,34 (d, 6H), 1,77 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,98 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 48,19; H, 7,74; N, 5,50. $C_{11}H_{19}NO_4S$ requiere C, 48,15; H, 7,75; N, 5,56%.

Preparación 13

2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)acetato de metilo



Se añadió en porciones terc-butóxido potásico (24,6 g, 219 mmoles) a una solución del cetal etilénico de la preparación 11 (32,3 g, 146 mmoles) y carbonato de dimetilo (61 ml, 730 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y una vez

...HUBENO
...MIAN
...113
...ADRID

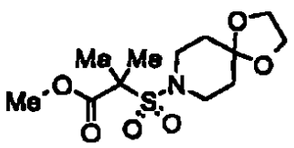
completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico (1 N) y éter y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en éter di-isopropílico, la mezcla se calentó a reflujo, se enfrió y se filtró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (26,7 g, 65%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,95 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 42,69; H, 6,16; N, 4,93. $C_{10}H_{17}NO_6S$ requiere C, 43,00; H, 6,14; N, 5,02%.

Preparación 14

2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-metilpropanoato de metilo



Se añadió en porciones N-butil-litio (28 ml, 1,6 M en hexanos, 44,1 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) de la sulfonamida de la preparación 12 (10 g, 40,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), manteniendo de esta forma una

ADRID

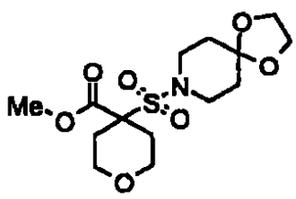
temperatura por debajo de -45°C. Una vez que se completó la adición, la solución se dejó calentar a 0°C y después se enfrió de nuevo a -78°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (3,7 ml, 48,1 mmoles) manteniendo de esta forma la temperatura por debajo de -45°C, la reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se trituró con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (9,88 g, 80%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,60 (s, 6H), 1,76 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 46,80; H, 6,87; N, 4,49. $C_{12}H_{21}NO_6S$ requiere C, 46,89; H, 6,89; N, 4,56%.

Preparación 15

4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (880 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 22 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 11 (2,21 g, 10 mmoles) y carbonato de

PABLO ELIAS BARRENO
[illegible] 113
Tel. [illegible] - MADRID

dimetilo (4,2 ml, 50 mmoles) en tolueno seco (40 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 90 minutos. El análisis por TLC (Cromatografía en capa fina) mostró material de partida presente, de forma que se añadió metanol (20 ml) y la reacción se agitó a 90°C durante una noche. Se añadieron 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) y bis(2-bromoetil)éter (1,63 ml, 13 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 horas más a 90°C y a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre solución de ácido cítrico 1 N y éter y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (1,05 g, 30%).

Procedimiento alternativo

Se añadió gota a gota terc-butóxido potásico (220 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 220 mmoles) a una solución del acetato de la preparación 13 (27,9 g, 100 mmoles) y bis(2-bromoetil)éter (16,3 ml, 130 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (3,7 g, 10 mmoles) e hidruro sódico (2,0 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 50 mmoles) y la reacción se agitó durante 72 horas más. Se añadieron más 1-metil-2-pirrolidinona (100 ml), hidruro

PATENTES TEIN MADRID
Telef. 91

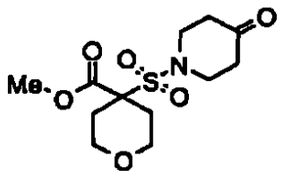
sódico (4,0 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 100 mmoles) y bis(2-bromoetil)éter (12,6 ml, 100 mmoles) y se continuó la reacción durante 24 horas más. La reacción se vertió en una mezcla de éter y solución de ácido cítrico al 10% y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en éter, la mezcla se calentó a reflujo, se enfrió y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, dando el compuesto del título, (7,2 g, 21%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,70 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (m, 6H).

LRMS: m/z 372 $(M+23)^+$

Preparación 16

4-(4-Oxo-piperidin-1-ilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 1 N) a una solución del cetal etilénico de la preparación 15 (7,1 g, 20,3 mmoles) en acetona (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 6 horas y después se dejó a temperatura

PATENTES BLOCH MORENO
Inv. [illegible] 113
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó por la adición en porciones de bicarbonato sódico y esta mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se trituró con éter/éter di-isopropílico, dando el producto deseado en forma de un sólido (4,1 g, 66%).

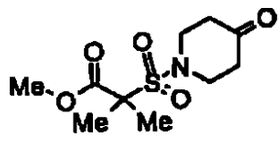
p.f. 158-160°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,18 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,60 (a, m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (m, 2H).

Análisis Encontrado: C, 47,14; H, 6,28; N, 4,54. $C_{12}H_{19}NO_6S$ requiere C, 47,20; H, 6,27; N, 4,59%.

Preparación 17

2-Metil-2-(4-oxo-piperidin-1-ilsulfonil)propanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (98%) después de trituración con pentano, a partir del cetal etilénico de la preparación 14, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 16.

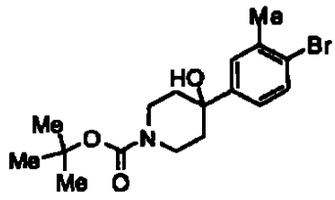
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,67 (s, 6H), 2,57 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,80 (s, 3H).

PATENTES DE VENENO
INC
Tel.: ADRID

Análisis Encontrado: C, 45,51; H, 6,52; N, 5,14. $C_{10}H_{17}NO_3S$ requiere C, 45,61; H, 6,51; N, 5,32%.

Preparación 18

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió durante aproximadamente 10 minutos una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (38 ml, 94 mmoles) a una mezcla agitada de 2-bromo-5-yodo-tolueno (28 g, 94 mmoles) en éter anhidro (500 ml) en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 15 minutos más, se añadió una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de t-butilo (17 g, 85 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 1 hora y se dejó calentar a 0°C y se inactivó con una solución de cloruro amónico acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en pentano y se enfrió a 0°C cristalizando el compuesto del título, que se

ADRID

recogió por filtración en forma de un sólido incoloro (20,1 g, 64%).

p.f.: 102-103°C

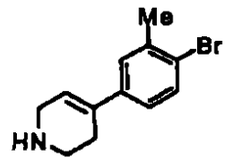
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 1,51 (s, 1H), 1,70 (d, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS: m/z 369/371 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C,55,14; H, 6,58; N, 3,76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ requiere C, 55,14; H, 6,53; N, 3,78%.

Preparación 19

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución agitada del bromuro de la preparación 18 (20 g, 54 mmoles) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas más, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución de hidróxido sódico acuoso 2 M a pH>12. La mezcla resultante se extrajo con éter, los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de bajo punto de fusión, (13,6 g, 100%).

PATRICIA REGH MUKENO
ING. S Y M. MAN
c. [illegible], 113
Telét. [illegible] - MADRID

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 (a, s, 1H), 2,40 (m, 5H), 3,10 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 6,10 (a, s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

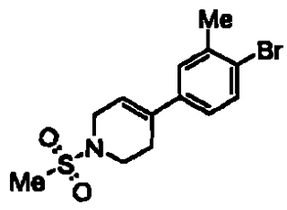
LRMS: m/z 251/253 $(M+1)^+$.

Procedimiento Alternativo -

Se añadió ácido para-toluenosulfónico (10,27 g, 54 mmoles) a una solución agitada del bromuro de la preparación 18 (10 g, 27 mmoles) en tolueno (130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla gelatinosa se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado un precipitado blanco espeso. La mezcla se basificó con una solución de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x), después los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de bajo punto de fusión, (6,8 g, 100%).

Preparación 20

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



PATENTES
INGENIERO
MADRID
Telef.

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (17,5 ml, 227 mmoles) a una solución enfriada con hielo de trietilamina (34,4 ml, 247 mmoles) y la amina de la preparación 19 (51,8 g, 206 mmoles) en diclorometano (400 ml) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más cloruro de metanosulfonilo (1,75 ml, 22,7 mmoles) y trietilamina (5 ml, 35,9 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. La reacción se diluyó con ácido clorhídrico (200 ml, 2 N) y agua (300 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido residual se trituró con éter isopropílico, se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, (65,1 g, 96%).

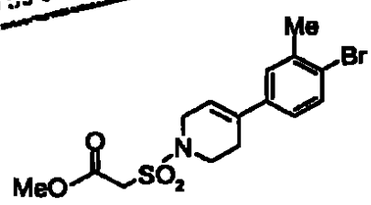
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS: m/z 347, 349 $(M+18)^+$

Preparación 21

2-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

PATENTES ... MADRID
... 13
Telef. ... MADRID



Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,9 ml, 4,0 mmoles) a una solución agitada de la amina de la preparación 19 (2,0 g, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió una solución de clorosulfonilacetato de metilo (1,64 g, 9,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando diclorometano como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,65 g, 55%).

p.f. 110-112°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,02 (a, s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

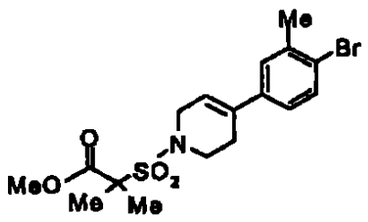
LRMS: m/z 404/406 $(M+18)^+$

PE... H. DE MORENO
... L. AIAN
... no. 113
... MADRID
Tel... 91...

Análisis Encontrado: C, 46,32; H, 4,62; N, 3,55. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ requiere C, 46,40; H, 4,67; N, 3,61%.

Preparación 22

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió yodometano (2 ml, 32,1 mmoles) a una mezcla agitada del acetato de la preparación 21 (5 g, 12,9 mmoles) y carbonato potásico (5,4 g, 39,1 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando una mezcla de éter dietílico:pentano (40:60 a 100:0) como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (4,7 g, 87%).

p.f. 100-101°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 6,00 (a, s, 1H),

PATENTES H. CH MORENO
:NO
C RID
Telé.

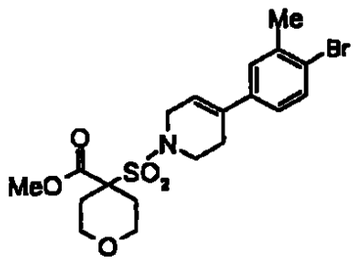
102

7,03 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

Análisis Encontrado: C, 49,00; H, 5,33; N, 3,28. $C_{17}H_{17}BrNO_4S$ requiere C, 49,04; H, 5,33; N, 3,36%.

Preparación 23

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió bis-2-yodoetil éter (3,9 g, 12,0 mmoles) a una mezcla agitada del acetato de la preparación 21 (3,6 g, 9,3 mmoles) y carbonato potásico (3,8 g, 27,8 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml), en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando una mezcla de diclorometano y metanol (99:1) como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (3,43 g, 80%).

p.f. 128-130°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (m, 2H),

PAT. IVÁN ASÍN MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C/ Cartagena, 113
Teléf. 91[illegible] MADRID

103

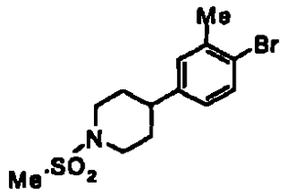
2,58 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 4H), 6,00 (a, s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

LRMS: m/z 477 $(M+18)^+$

Análisis Encontrado: C, 49,92; H, 5,40; N, 2,90. $C_{19}H_{24}BrNO_5S$ requiere C, 49,78; H, 5,28; N, 3,06%.

Preparación 24

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-(metilsulfonil)piperidina



Se añadió trietilsilano (47,2 ml, 296 mmoles), seguido por ácido trifluorometanosulfónico (1,73 ml, 19,7 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 20 (65,0 g, 197 mmoles) en diclorometano (300 ml) y ácido trifluoroacético (300 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más trietilsilano (75,2 ml, 471 mmoles) y ácido trifluorometanosulfónico (0,86 ml, 9,8 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 horas más a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, el residuo se vertió en una solución de carbonato potásico acuoso saturado y la mezcla

PATENTES ELZABURU
INGENIEROS Y ABOGADOS
c/ Cardenal Marcelo Spínola, 113
Teléf. 3[illegible] - MADRID

104

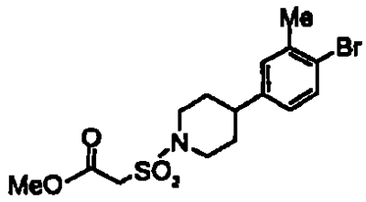
se extrajo con diclorometano (3 x 650 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con una mezcla caliente de metanol/hexano, se filtró y se secó, dando el compuesto del título (52,43 g, 80%) en forma de un sólido de color ante.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,77 (m, 5H), 3,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m, 1H).

LRMS: m/z 354, 356 $(M+23)^+$

Preparación 25

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo



Se añadió hidruro sódico (12,2 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 305 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 24 (50,61 g, 152 mmoles) y carbonato de dimetilo (63,8 ml, 760 mmoles) en tolueno (600 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo (1000 ml) y ácido clorhídrico frío (600 ml, 1 N) y las capas se separaron. La

PATENTES Y DE MORENO
... AL VAN
... 113
... MADRID
Tel: ...

105

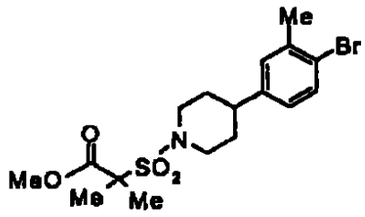
capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano y el sólido se filtró. Éste se recristalizó en éter di-isopropílico y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de cristales de color ante, (40,9 g, 69%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (m 4H), 6,84 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (d, 1H).

LRMS: m/z 412, 414 $(M+23)^+$

Preparación 26

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadieron trietilsilano (1,43 ml, 9,0 mmoles) seguido por ácido trifluorometanosulfónico (0,02 ml, 0,3 mmoles) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 22 (1,25 g, 3,0 mmoles) y ácido trifluoroacético (15 ml) en diclorometano (15 ml) y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de

...DRENO
...L MAN
..., 113
...MADRID

106 106

reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con diclorometano (25 ml), después se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado (150 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml), las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido residual se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (963 mg, 77%).

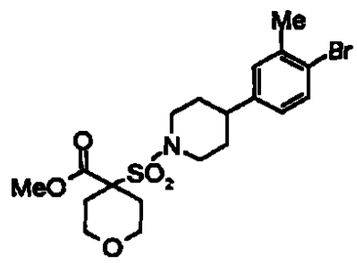
p.f. 103-106°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,52 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,70 (m, 5H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Análisis Encontrado: C, 48,42; H, 5,74; N, 3,27. $C_{17}H_{24}BrNSO_4$ requiere C, 48,81; H, 5,78; N, 3,35%.

Preparación 27

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,16 g, 29,0 mmoles) a una solución agitada del

...JOSE YAGO MORENO
...AN
...113
...ADRID
Telé...

107

acetato de la preparación 25 (10,14 g, 26,0 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (60 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, se añadió bis-2-bromoetil éter (4,26 ml, 33,8 mmoles) a la mezcla agitada y después de 150 minutos más se añadió una porción adicional de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,16 g, 29 mmoles) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos se repartieron entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (7,34 g, 61%). El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano y se sometió a cristalización en acetato de etilo y éter diisopropílico, dando un lote adicional del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,86 g, 15%). Una pequeña muestra se recristalizó en acetato de etilo para la caracterización adicional.

p.f. 162-163°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,65-1,83 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,87-4,00 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,41 (d, 1H).

PATENTES JOSE MORENO
Tels. 91

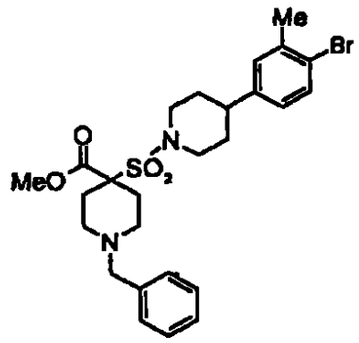
108

LRMS: m/z 460/462 $(M+1)^+$.

Análisis Encontrado: C, 49,49; H, 5,68; N, 2,93. $C_{19}H_{26}BrNO_5S$ requiere C, 49,57; H, 5,69; N, 3,04%.

Preparación 28

1-Bencil-4-[4-(4-bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-4-piperidinocarboxilato de metilo



Se añadió en porciones el acetato de la preparación 25 (4,17 g, 10,7 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (994 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 33,1 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (40 ml) y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadieron en porciones bromuro de tetra-butil-amonio (3,44 g, 10,7 mmoles) y N-bencil-bis-(2-cloroetil)amina (2,73 g, 10,1 mmoles) y una vez completada la adición, la reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron

...ARGENO
...AN
...113
...MADRID
Telef. 91...

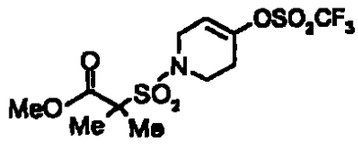
con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:éter (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título (3,04 g, 52%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63-1,81 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,82 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,40 (d, 1H).

LRMS m/z 549, 551 $(M+1)^+$

Preparación 29

2-Metil-2-{4-[trifluorometanosulfoniloxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}propanoato de metilo



Se añadió 2,6-di-terc-butil-4-metilpiperidina (3,7 g, 18 mmoles) a una solución de la cetona de la preparación 17 (3,8 g, 14,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) y después la solución se enfrió a 4°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,95 ml, 17,5 mmoles) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más 2,6-di-terc-butil-4-

MADRID

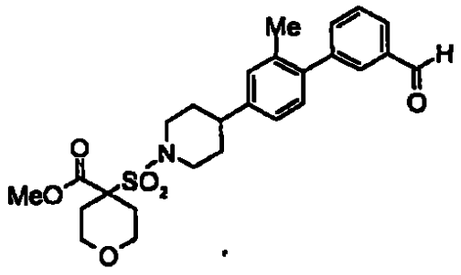
metilpiridina (3,7 g, 18 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 ml, 16 mmoles) a la mezcla de reacción durante los siguientes 4 días. Después la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 50:50), produciendo el compuesto del título (4,25 g, 74%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 5,80 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 33,62; H, 4,03; N, 3,43. $C_{11}H_{16}F_3NO_7S_2$ requiere C, 33,42; H, 4,08; N, 3,54%.

Preparación 30

2-[4-(4-{3-Formilfenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del bromuro de la preparación 27 (4,02 g, 8,73 mmoles), ácido 3-formilfenilborónico (1,83 g, 11,56

mmoles), fluoruro de cesio (3,46 g, 22,8 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (430 mg, 0,47 mmoles) y tri(o-tolil)fosfina (284 mg, 0,93 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de acetato de etilo:hexano (25:75 a 40:60) y se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido (2,69 g, 63%).

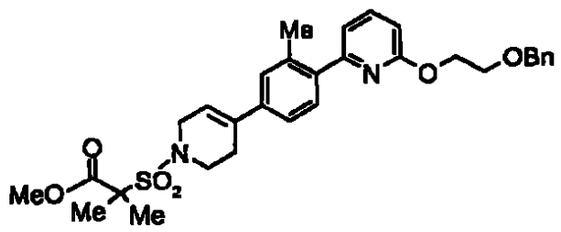
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,95 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,82-4,02 (m, 7H), 7,07 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 10,02 (s, 1H).

LRMS: m/z 508 $(M+23)^+$

Preparación 31

2-[4-(4-{6-[2-Benciloxi]etoxipiridin-2-il}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo

[illegible] MORENO
[illegible]
[illegible] 113
[illegible]-MADRID
Tel[illegible]



Una mezcla del estannano de la preparación 4 (2,8 g, 5,4 mmoles) y el bromuro de la preparación 22 (1,5 g, 3,62 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (205 mg, 0,18 mmoles) en tolueno (35 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (75:25) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 83%).

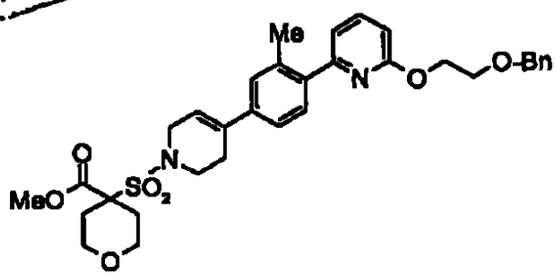
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,69 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (m, 5H), 4,14 (m, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 565 $(M+1)^+$

Preparación 32

4-[4-(4-{6-[2-Benciloxi]etoxipiridin-2-il}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

MADRID



Una mezcla del estannano de la preparación 4 (1,74 g, 3,36 mmoles) y el bromuro de la preparación 23 (1,1 g, 2,4 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (138 mg, 0,14 mmoles) en tolueno (16 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción enfriada se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con éter (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de Arbocel® y se evaporaron al vacío. El aceite amarillo residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:éter (50:50 a 25:75), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,18 g, 81%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,21-7,41 (m, 78H), 7,61 (m, 1H).

LRMS: m/z 607 $(M+1)^+$

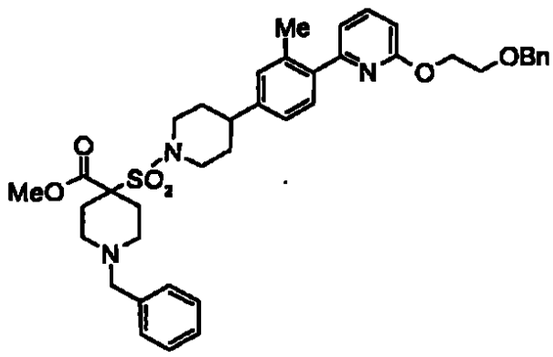
Preparación 33

1-Bencil-4-{[4-(4-{6-[2-benciloxietoxi]piridin-2-il}-3-

PATENTES
ADRID
Telél.

114

metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo



Se añadió el estannano de la preparación 4 (4,05 g, 7,8 mmoles) seguido por tris(trifenilfosfina)paladio (0) (410 mg, 0,35 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 28 (3,91 g, 7,1 mmoles) en tolueno (50 ml) y la reacción se desgasificó, después se calentó en atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 7 horas. Se añadió una solución de fluoruro potásico acuoso (20 ml, 25%) a la reacción enfriada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de mezcla de acetato de etilo:hexano (40:60 a 60:40), dando el producto deseado en forma de un sólido cristalino amarillo, (2,77 g, 56%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,74-1,95 (m, 6H), 2,17 (m, 2H),

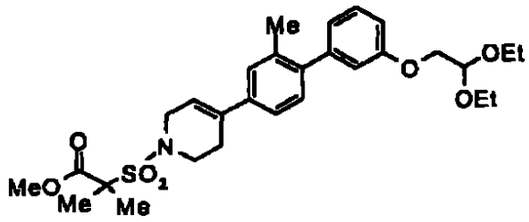
Telef. 519 69 00 - MADRID

2,37 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,88 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 11H), 7,58 (m, 1H).

LRMS: m/z 699 $(M+1)^+$

Preparación 34

2-[4-(4-{3-[2,2-Dietoxietoxi]fenil}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla de fluoruro de cesio (1,81 g, 11,92 mmoles), tri-o-tolilfosfina (180 mg, 0,59 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (280 mg, 0,31 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 10 (1,83 g, 7,2 mmoles) y el bromuro de la preparación 22 (2,5 g, 6,0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (60 ml) se calentó a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo y esta mezcla se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se separó, la fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite verde residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice

Tel. 51 - MADRID

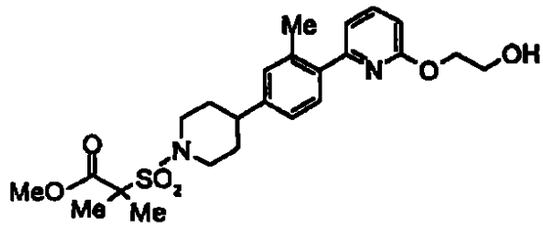
usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (100:0 a 85:15), produciendo el compuesto del título, (3,04 g, 93%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,24 (t, 6H), 1,69 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,80 (m, 5H), 4,04 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 6,06 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,14-7,38 (m, 4H).

LRMS: m/z 563 $(M+18)^+$

Preparación 35

2-[(4-{4-[6-(2-Hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-il)sulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla del éter bencílico de la preparación 31 (1,7 g, 3,0 mmoles), formiato amónico (3,0 g, 50,0 mmoles), hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) y ácido acético (10 ml) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron más formiato amónico (1,5 g, 25,0 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (1,5 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y la capa de filtro se lavó bien con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se neutralizaron

Tels. 519 59 90 - MADRID

117

usando una solución de bicarbonato sódico saturado, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (1,2 g, 84%).

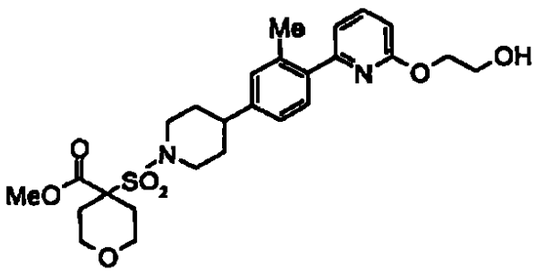
p.f. 108-111°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

LRMS: m/z 477 $(M+1)^+$

Preparación 36

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del éter bencílico de la preparación 32 con un rendimiento del 93%, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la

PATENTES Y MARCAS
INO
c
Tel. - MADRID

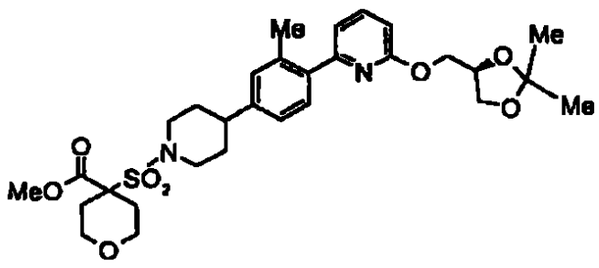
preparación 35.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,70-1,95 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,92 (m, 7H), 4,00 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

LRMS: m/z 519 $(M+1)^+$

Preparación 37

4-({4-[4-(6-{[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del estannano de la preparación 5 (2,0 g, 4,97 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (1,76 g, 3,82 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (242 mg, 0,21 mmoles) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de éter:pentano (66:34 a 34:66), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,29 g, 57%).

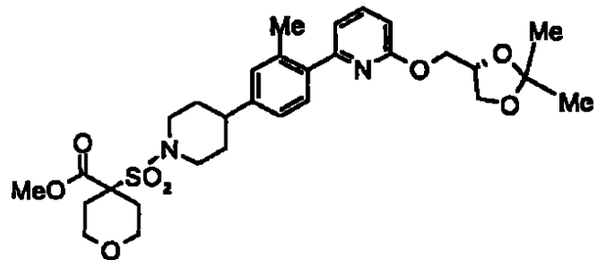
c. Cartagena, 113
Telés. 5
MADRID

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,77-1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,81-4,04 (m, 8H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 611 $(M+23)^+$

Preparación 38

4-({4-[4-(6-{[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (65%), después de recristalización en metanol, a partir del estannano de la preparación 6 y del bromuro de la preparación 27, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 37.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,81-4,05 (m, 8H), 4,14 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (m,

PATENTS NON WITHDRAWN

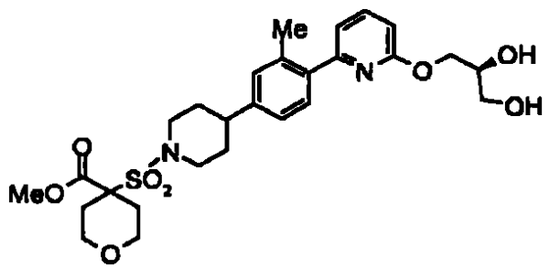
120

2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 589 $(M+1)^+$

Preparación 39

4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una solución del dioxolano de la preparación 37 (799 mg, 1,36 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió a una solución enfriada con hielo de ácido clorhídrico (30 ml, 2 N) y la reacción se agitó durante 75 minutos. La solución se vertió en una solución de bicarbonato sódico saturado (200 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se recristalizó enuna mezcla acetato de etilo/éter di-isopropílico, produciendo el producto deseado en forma de un polvo blanco, (642 mg, 86%).

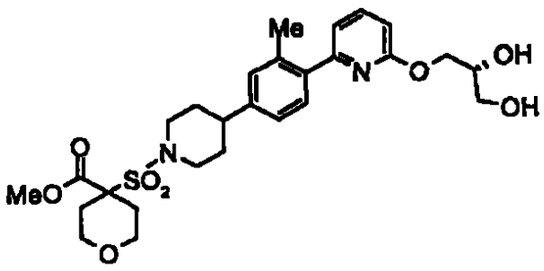
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,70-2,42 (m, 12H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,63 (m, 6H), 3,84-4,19 (m, 5H), 4,50 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,68 (m, 1H).

PETRONILA CID BLANCO
ING. AV.
C. Orense 68, 11
Telef. 5190500 - MADRID

121

Preparación 40

4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco (86%), a partir del dioxolano de la preparación 38, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 39.

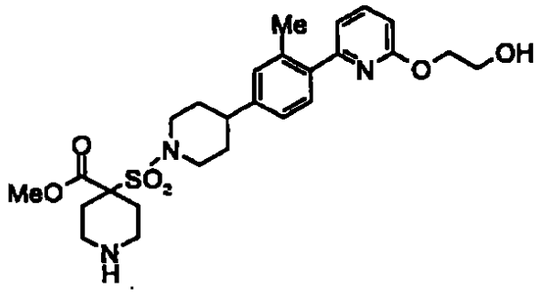
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,92 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,50 (t, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,72 (m, 5H), 4,00 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,68 (m, 1H).

LRMS: m/z 571 $(M+23)^+$

Preparación 41

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo

MADRID



Una mezcla de la bencilpiperidina de la preparación 33 (3,32 g, 4,76 mmoles), formiato amónico (3,0 g, 47,6 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (3,32 g) en una solución de ácido acético:metanol:tetrahidrofurano (2:2:1, 30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se filtró a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (90:10 a 85:15), produciendo el compuesto del título, (1,28 g, 52%).

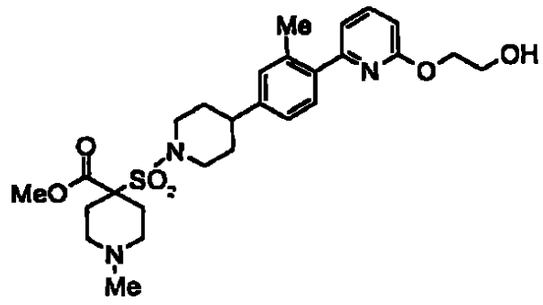
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,73-1,88 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,42-2,64 (m, 5H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,85 (m, 7H), 4,46 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (m, 1H).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Preparación 42

PRINCIPE DE MODELO
INGENIERO JUAN
[illegible], 113
Tel. [illegible] MADRID

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-1-metilpiperidino-4-carboxilato de metilo



Se añadió formaldehído (0,49 ml, 37% en peso en agua, 4,9 mmoles) a una solución de la piperidina de la preparación 41 (634 mg, 1,22 mmoles) en diclorometano (30 ml) y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (519 mg, 2,45 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, dando el compuesto del título (559 mg, 86%).

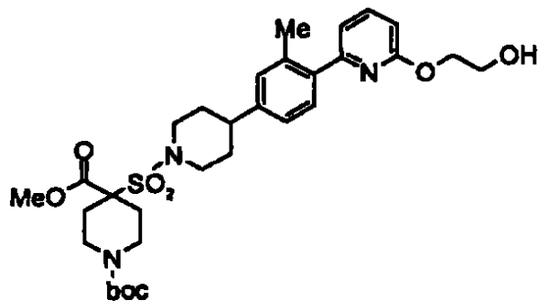
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,95 (m, 6H), 2,20 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (m, 1H).

LRMS: m/z 554 $(M+23)^+$

PATENTES M.ª LUISA MORENO
P.O. BOX 913
MADRID

Preparación 43

1-(terc-Butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-4-piperidinocarboxilato de metilo



Se añadió trietilamina (175 µl, 1,26 mmoles) a una solución de la amina de la preparación 41 (594 mg, 1,15 mmoles) en diclorometano (100 ml), seguido por la adición en porciones de dicarbonato de di-terc-butilo (262 mg, 1,20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró al vacío hasta un volumen de 20 ml. La solución se diluyó con éter (150 ml), se lavó con ácido clorhídrico (0,5 N) y salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, dando el compuesto del título (653 mg, 92%) en forma de una espuma blanca.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,75-1,90 (m, 4H),

PATENTES BACH MORENO
TEL. 91 ... MADRID

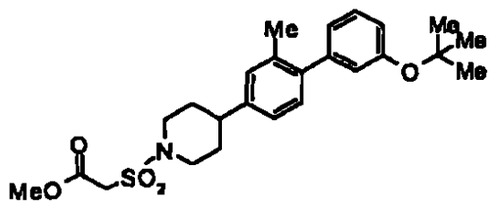
125

2,01 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,87 (m, 7H), 4,17 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 640 $(M+23)^+$

Preparación 44

2-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo



Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de fluoruro de cesio (3,71 g, 24,44 mmoles), tri-o-tolilfosfina (34 mg, 0,11 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (50 mg, 0,05 mmoles), el bromuro de la preparación 25 (4,27 g, 11,0 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 8 (3,2 g, 16,5 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (40 ml). Después, la reacción se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 50 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua (3x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo

PAT
Tel

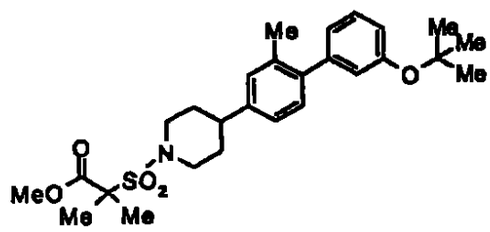
(95:5 a 50:50), dando el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó tras reposo, (3,15 g, 62%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (m, 1H).

LRMS: m/z 582 $(M+23)^+$

Preparación 45

2-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (13,63 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 13,63 mmoles) a una solución del acetato de la preparación 44 (2,5 g, 5,45 mmoles) y yoduro de metilo (3,4 ml, 54,5 mmoles) en tetrahidrofurano, y una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional (3,1 g).

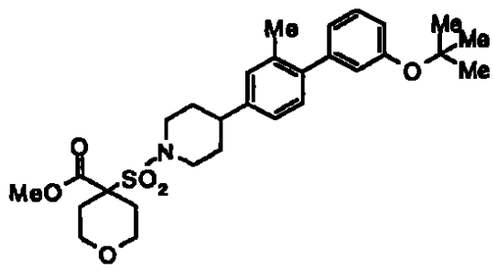
PATENTES Y SIGNOS
c/ Príncipe de Vergara, 113
Teléf. 91 563 99 00 - MADRID

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 1,77-1,94 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

LRMS: m/z 488 $(M+1)^+$

Preparación 46

4-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de fluoruro de cesio (2,19 g, 14,43 mmoles), tri-o-tolilfosfina (20 mg, 0,065 mmoles), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (30 mg, 0,032 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (2,9 g, 6,5 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 8 (1,78 g, 9,75 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (40 ml). Después, la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter di-isopropílico, el sólido se filtró y se secó al vacío,

ADRID

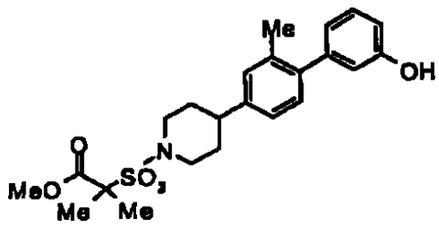
dando el producto deseado en forma de un sólido de color crema, (2,0 g, 58%). El filtrado se concentró al vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:diclorometano:metanol (50:50:0 a 0:100:0 a 0:99:1), proporcionando una cantidad adicional (630 mg, 18%) del compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 1,76-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,86 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 1H).

LRMS: m/z 552 $(M+23)^+$

Preparación 47

2-[4-(4-{3-Hidroxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) a una solución del éter terc-butoxi de la preparación 45 (4,8 g, 9,80 mmoles) en diclorometano (50 ml) y la solución se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en

MADRID

columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (10:0 a 95:5) dando el producto deseado (536 mg, 13%).

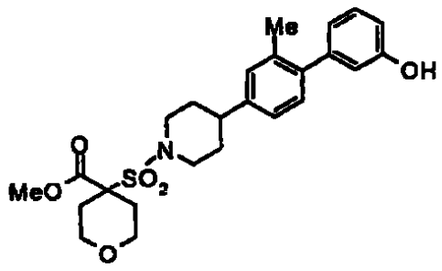
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,62 (s, 6H), 1,76-1,92 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 1H).

LRMS: m/z 454 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 63,70; H, 6,70; N, 3,20. $C_{23}H_{29}NO_5S$ requiere C, 64,01; H, 6,77; N, 3,25%.

Preparación 48

4-[4-(4-{3-Hidroxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió trietilsilano (2 ml, 13,05 mmoles) seguido por ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución enfriada con hielo del éter terc-butílico de la preparación 46 (2,3 g, 4,35 mmoles) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. La espuma resultante

MADRID

se trituró con éter di-isopropílico, se filtró y se secó produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (1,94 g, 94%).

Procedimiento alternativo

Se suspendieron acetato de paladio (II) (300 mg, 1,34 mmoles) y trifenilfosfina (708 mg, 2,70 mmoles) en acetona (90 ml) y se sonicaron durante 2 minutos. Después, la suspensión se añadió a una mezcla de 5-bromo-2-yodotolueno (7,9 g, 27 mmoles) y del ácido borónico de la preparación 8 (5,7 g, 29,4 mmoles) en carbonato sódico acuoso (72 ml, 2N). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió y se diluyó con agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (2 x 250 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexano:éter (99:1) como eluyente, dando 3-(4-bromo-2-metilfenil)fenil terc-butil éter, 7,9 g.

Se añadió una solución de este éter intermedio (480 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) seguido por un cristal de yodo, a magnesio (45 mg, 1,8 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se diluyó con tetrahidrofurano (3 ml), se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de la cetona de la preparación 16 (425 mg, 1,4 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de

MADRID

reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro amónico acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (50:50), produciendo 4-[4-(4-{3-terc-butoxifenil}-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite transparente, 280 mg.

Se añadió trietilsilano (0,5 ml, 3,14 mmoles), seguido por ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de este intermedio (350 mg, 0,64 mmoles) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y el sólido resultante se secó al vacío produciendo el compuesto del título, (300 mg).

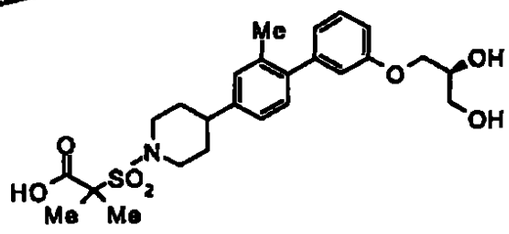
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,74-1,90 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H).

Preparación 49

2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo

...MADRID

132



Una mezcla del alcohol de la preparación 47 (800 mg, 1,86 mmoles), S-glicidol (0,12 ml, 1,86 mmoles) y trietilamina (10 µl, 0,09 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, por lo que la mezcla se concentró hasta un volumen reducido y se calentó a reflujo durante 4 horas más. La reacción enfriada se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 50:50). El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite, que dio una espuma blanca después de secarlo al vacío, (391 mg, 42%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,50 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,26 (m, 1H).

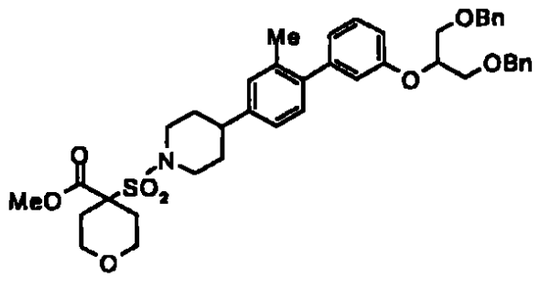
LRMS: m/z 528 $(M+23)^+$

Preparación 50

4-[4-{3-[1,3-Dibenciloxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-

PAT
Tel.
:D

piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del alcohol de la preparación 48 (300 mg, 0,63 mmoles), azodicarboxilato de dietilo (150 µl, 0,95 mmoles), trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmoles) y 1,3-dibenciloxi-2-propanol (260 mg, 0,95 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron más 1,3-dibenciloxi-2-propanol (80 mg, 0,3 mmoles), trifenilfosfina (80 mg, 0,3 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (50 µl, 0,32 mmoles) y se continuó agitando durante una hora. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (66:34) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (400 mg, 87%).

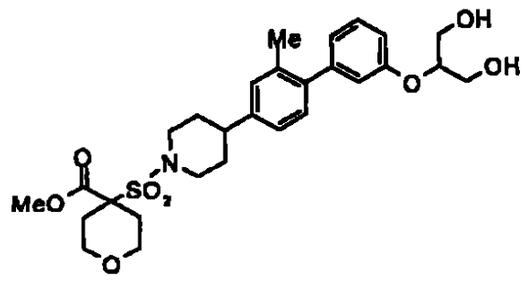
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,94 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75

[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

(m, 4H), 3,89 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,57 (m, 5H), 6,89 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (m, 11H).

Preparación 51

4-[4-(4-{3-[1,3-Dihidroxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del éter dibencílico de la preparación 50 (770 mg, 1,06 mmoles), formiato amónico (1,4 g, 11,0 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (400 mg) en metanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadió más hidróxido de paladio (300 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo:pentano (84:16) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (375 mg, 65%).

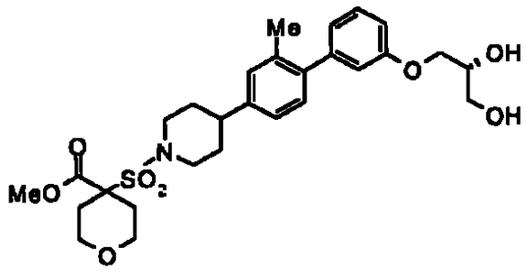
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,94 (m, 6H), 2,20 (m, 5H),

PATRICIA RUIZ MORENO
INGENIERO DE CAMINOS, CANALES Y PUERTOS
c. Conde de Peñalver, 113
Tel. 91 563 50 50 - MADRID

2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,90 (m, 10H), 3,99 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,30 (m, 1H).

Preparación 52

4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-Dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo (17%) a partir del compuesto de la preparación 48 y R-glicidol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 49.

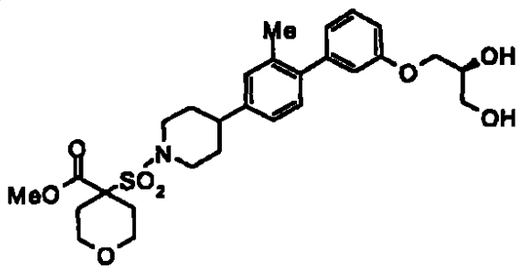
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,97 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,58-4,14 (m, 12H), 6,84 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Preparación 53

4-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-Dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

PATENTIA & DE ARMENG
INGENIEROS CONSULTORES, 113
c/ Santiago de Compostela, 113
Telef. 5193090 - MADRID



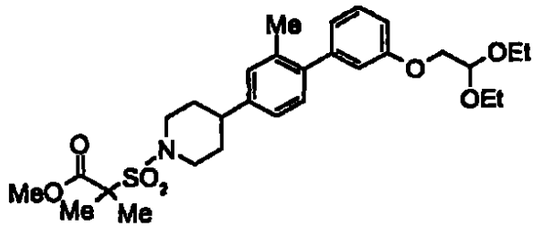
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (52%) después de recristalización en éter diisopropílico, a partir del alcohol de la preparación 48 y S-glicidol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 49.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,50-1,66 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,19-2,34 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,70-3,98 (m, 9H), 4,00 (dd, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 7,31 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Preparación 54

2-[4-(4-{3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil]-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoato de metilo



PATENTES VON PUGET
C/ ... 113
TEL. ... - MADRID

137

Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 34 (3,0 g, 5,5 mmoles) y formiato amónico (1,04 g, 16,5 mmoles) en metanol (70 ml) y 1,4-dioxano (28 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron más formiato amónico (1,0 g, 15,8 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (250 mg) y se continuó agitando durante 2 horas más. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Arbocel® y la capa de filtro se lavó bien con metanol. Los filtrados reunidos se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (2,8 g, 93%).

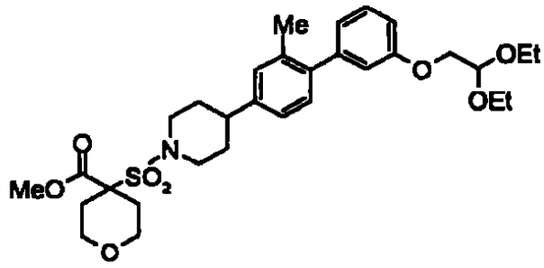
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,22 (t, 6H), 1,68 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,60-3,82 (m, 7H), 3,94-4,05 (m, 4 H), 4,84 (t, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,29 (d, 1H).

Análisis Encontrado: C, 63,43; H, 7,75; N, 2,46. $C_{29}H_{41}NO_7S$ requiere C, 63,60; H, 7,55; N, 2,56%.

Preparación 55

4-[4-(4-{3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

PETI ... JURIDICO
... AM
... 113
... MADRID



Una mezcla de fluoruro de cesio (4,3 g, 28,3 mmoles), tri-o-tolil-fosfina (352 mg, 1,15 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (535 mg, 0,59 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 10 (3,89 g, 14,95 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (5,0 g, 10,86 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (70 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las soluciones orgánicas reunidas se filtraron a través de Arbocel®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite verde residual se purificó dos veces mediante cromatografía en columna usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 97:3) y después se trituró con éter di-isopropílico, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (2,38 g, 37%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 6H), 1,76-1,94 (m, 4H),

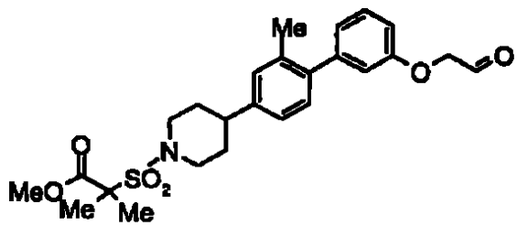
PATENTES HOLGADO MORENO
ADRID

2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,00 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (m, 2H).

LRMS: m/z 612 $(M+23)^+$

Preparación 56

2-Metil-2-[4-(4-{3-(2-oxoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]propanoato de metilo



Se añadió ácido clorhídrico (19 ml, 1 N, 19 mmoles) a una solución del cetal dietílico de la preparación 54 (4,43 g, 8,1 mmoles) en acetona (19 ml) y 1,4-dioxano (22 ml) y la reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se neutralizó usando bicarbonato sódico, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (cuantitativo).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,67 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,98

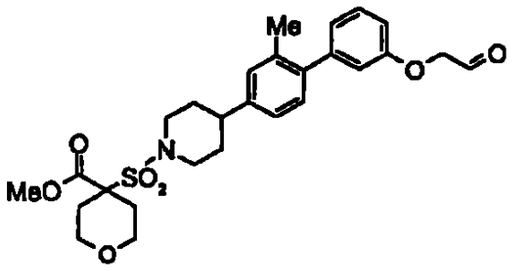
...LH MORENO
...MAN
...113
...MADRID

(m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 9,90 (s, 1H).

LRMS: m/z 491 $(M+18)^+$

Preparación 57

4-[4-(4-{3-(2-Oxoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (cuantitativo) a partir del cetal dietílico de la preparación 55, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 56.

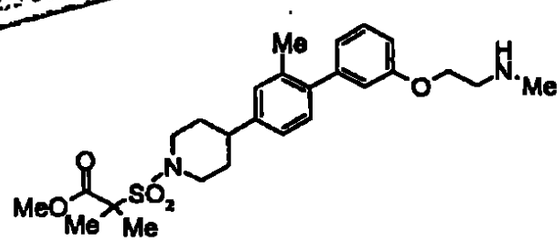
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77-1,93 (m, 4H), 2,21 (m, 5H), 2,40 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,83 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 61.79; H, 6,66; N, 2,46. $C_{27}H_{33}NO_7S$; 0,25 $CH_3CO_2C_2H_5$; 0,4 H_2O requiere C, 61,72; H, 6,62; N, 2,57%.

Preparación 58

2-Metil-2-[4-(4-{3-(2-metilaminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]propanoato de metilo

MADRID



Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,5 g, 7,08 mmoles) durante 1 hora a una solución del aldehído de la preparación 56 (1,0 g, 2,1 mmoles) y metilamina (5,8 ml, 2 N en tetrahidrofurano, 11,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) y una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico saturado y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío dando un aceite incoloro. Éste se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma, (650 mg, 63%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,62 (s, 6H), 1,76-1,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (m, 1H).

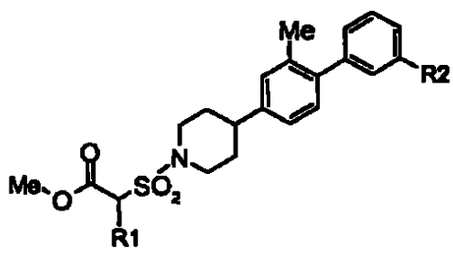
Análisis Encontrado: C, 58,39; H, 6,90; N, 4,97. $C_{26}H_{36}N_2O_5S$; 0,75 CH_2Cl_2 requiere C, 58,17; H, 6,84; N, 5,07%.

PATENTIA HOCH MORENO
INO[illegible]
C[illegible]
Tel[illegible]ADRID

142

Preparaciones 59 a 63

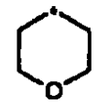
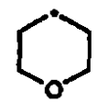
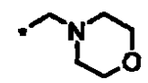
Los compuestos de fórmula general:



se prepararon a partir de los correspondientes aldehídos y aminas, siguiendo procedimientos similares a los descritos en la preparación 58.

Prep No.	Aldehído	R1	R2	Datos
59	56	$(Me)_2$		p.f. 83-85°C ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (m, 1H). LRMS: m/z 503 $(M+1)^+$ Análisis Encontrado: C, 63.82; H, 7.52; N, 5.45. $C_{29}H_{38}N_2O_5S$: 0.1 CH_2Cl_2 requiere C 63.68, H, 7.53; N, 5.48%.

PATENTES Y MARCAS
143

60	56	$(Me)_2$		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 1.59-1.95 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 5.70 (a. s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H). LRMS: m/z 565 (M+1)$^+$
61	57			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.60 (s a, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 6H). LRMS: m/z 607 (M+1)$^+$
62[1]	30			p.f. 119-120°C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.50 (s, a, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75-4.01 (m, 9H), 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 3H). LRMS: m/z 501 (M+1)$^+$
63[2]	30			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.87 (m, 7H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 3H). LRMS: m/z 557 (M+1)$^+$

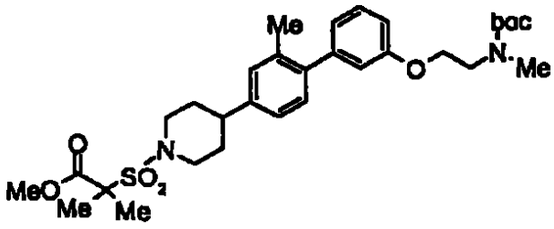
1 = purificado mediante cristalización en acetato de etilo/diclorometano/éter di-isopropílico.

PATENTIA MEDI NUEVO
144

2 = purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo:pentano (75:25) como eluyente y recristalizado en acetato de etilo.

Preparación 64

2-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-Butoxicarbonil)(N-metil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla del compuesto de la preparación 58 (640 mg, 1,31 mmoles), trietilamina (180 µl, 1,30 moles), dicarbonato de di-terc-butilo (290 mg, 1,33 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (catalítico) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:diclorometano:metanol (100:0:0 a 0:99,5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de una goma, (590 mg, 77%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,77-

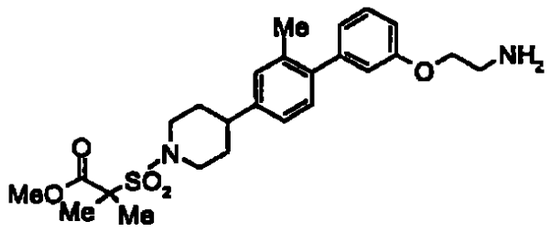
PATENTES Y SIGNOS MORENO
[illegible]
Tels. [illegible] - MADRID

1,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (m, 1H). LRMS: m/z 611 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 60,51; H, 7,19; N, 4,47. $C_{31}H_{44}N_2O_7S$; 0,4 CH_2Cl_2 requiere C, 60,56; H, 7,25; N, 4,50%.

Preparación 65

2-[4-(4-{3-(2-Aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla de la amina de la preparación 60 (1,2 g, 2,12 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg) en metanol (75 ml) se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y la capa del filtro se lavó bien con metanol. Los filtrados reunidos se evaporaron al vacío dando un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título (610 mg, 60%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,66 (s, 6H), 1,78-1,97 (m, 4H),

DANIEL HIGH MORENO

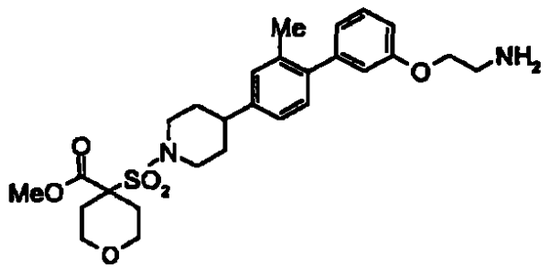
2,28 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (m, 4H), 6,88 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 1H).

LRMS: m/z 475 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 61,26; H, 7,09; N, 5,63. $C_{25}H_{34}N_2O_5S$; 0,25 diclorometano requiere C, 61,16; H, 7,01; N, 5,65%.

Preparación 66

4-[4-(4-{3-(2-Aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (65%) a partir del compuesto de la preparación 61, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 65.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,98 (m, 4H), 6,82 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (m, 1H).

LRMS: m/z 517 $(M+1)^+$

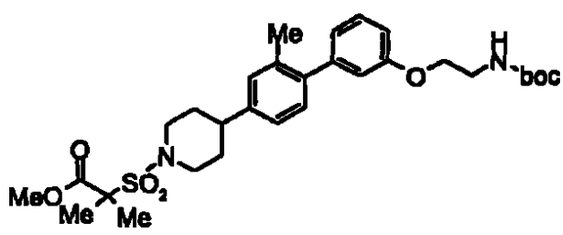
Análisis Encontrado: C, 62,30; H, 6,98; N, 5,40. $C_{27}H_{36}N_2O_6S$; 0,05 CH_2Cl_2 requiere C, 62,37; H, 6,99; N, 5,38%.

PATENTES SIGLO XXI
MADRID

147

Preparación 67

2-[4-(4-{3-(2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (69%) a partir de la amina de la preparación 65, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 64.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,44 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,99 (a, s, 1H), 6,80-6,94 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (m, 1H).

LRMS: m/z 597 $(M+23)^+$

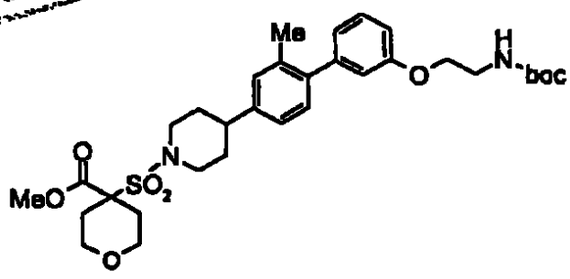
Análisis Encontrado: C, 62,49; H, 7,46; N, 4,78. $C_{30}H_{42}N_2O_7S$ requiere C, 62,69; H, 7,37; N, 4,87%.

Preparación 68

4-[4-(4-{3-(2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

[illegible] MORENO
[illegible] AM
[illegible] 13
[illegible] MADRID

148



Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (300 mg, 1,37 mmoles) a una solución de la amina de la preparación 66 (650 mg, 1,26 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), después se lavó con agua (2 x) y salmuera y después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (99,5:0,5 a 99:1), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (710 mg, 91%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,78-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (d, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 4,00 (m, 4H), 4,86 (s a, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H).

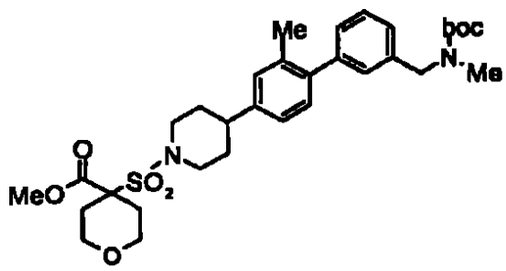
LRMS. m/z 639 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,15; H, 7,20; N, 4,47. $C_{32}H_{44}N_2O_8S$ requiere C, 62,32; H, 7,19; N, 4,54%.

PATRICIA MARÍA MORENO
Telé

Preparación 69

4-[4-(4-{3-([N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino]metil)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de la amina de la preparación 62, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 64. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (25:75 a 50:50) y se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (714 mg, 65%).

p.f. 122-123°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,85 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,35 (m, 1H).

LRMS: m/z 623 $(M+23)^+$

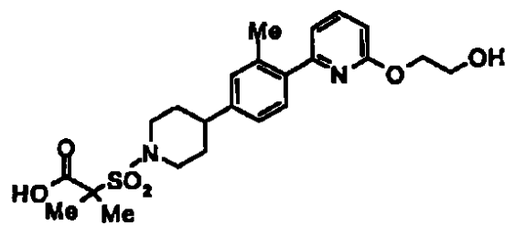
Análisis Encontrado: C, 63,92; H, 7,36; N, 4,57. $C_{32}H_{44}N_2O_7S$

PATRICIA RUIZ MORENO

requiere C, 63,98; H, 7,38; N, 4,66%.

Preparación 70

Ácido 2-[4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 35 (4,1 g, 8,6 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (17 ml, 1 N, 17,0 mmoles) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (200 ml) y la solución se acidificó a pH 4. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío y se recristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (3,15 g, 79%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,42-1,70 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,80 (a, s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 13,38 (a, s, 1H).

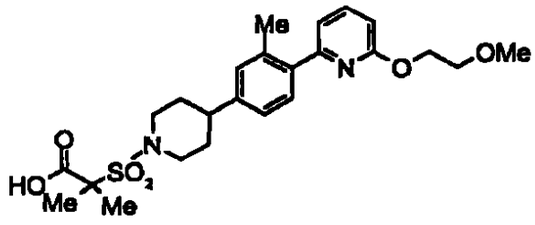
Análisis Encontrado. C, 58,35; H, 6,38; N, 5,83. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$; 0,5 H_2O requiere C, 58,85; H, 6,62; N, 5,94%.

PATENTES H. SH MORENO
MADRID

151

Preparación 71

Ácido 2-(4-{4-[6-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilpropanoico



Se añadió hidruro sódico (60 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,5 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 35 (300 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (200 µl, 3,3 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después se añadieron una solución de hidróxido sódico acuoso (2 ml, 1 N, 2,0 mmoles) y metanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua ((20 ml) y se acidificó a pH 4. Esta solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida, (cuantitativo).

p.f. 142-146°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,68 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H),

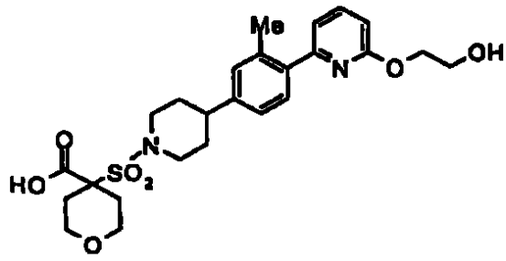
PATENTES HOGH MORGUD

2,41 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

LRMS: m/z 433 $(M-CO_2)^+$

Preparación 72

Ácido 4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (5,56 ml, 1 N, 5,56 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 36 (720 mg, 1,39 mmoles) en metanol (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se agitó durante 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío eliminando el metanol, y la solución se acidificó a pH 4 usando una solución de ácido acético. Esto se extrajo con acetato de etilo (3 x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido residual se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/éter isopropílico, produciendo

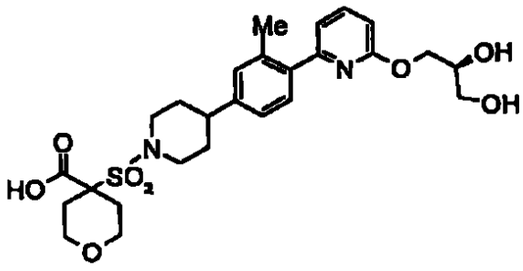
PATENTES H CH MORENO
ADRID

el compuesto del título en forma de un sólido (517 mg, 74%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,94 (dd, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,80 (s a, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 13,82 (s a, 1H).

LRMS: m/z 527 $(M+18)^+$

Preparación 73

Ácido 4-[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (3,5 ml, 1 M, 3,5 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 39 (640 mg, 1,17 mmoles) en metanol (15 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, por lo que se añadió más hidróxido sódico (2 ml, 1 M, 2 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas más. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida,

PATRICIA HIGH MORENO
ING
Tel

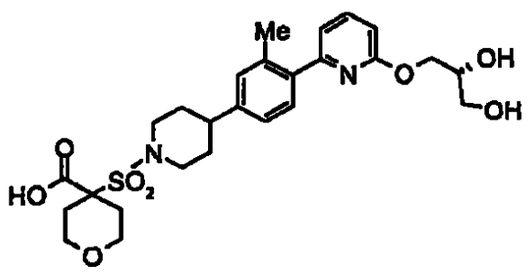
el residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 4 usando ácido clorhídrico (2 N). El precipitado resultante se filtró y se secó y el filtrado se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío y el producto se reunió con el sólido filtrado. Esto se recristalizó dos veces en una mezcla de diclorometano/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (579 mg, 92%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,17-3,42 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,60 (a, s, 1H), 4,85 (a, s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H).

LRMS: m/z 557 $(M+23)^+$

Preparación 74

Ácido 4-[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



PATENTES Y MARCAS
MADRID

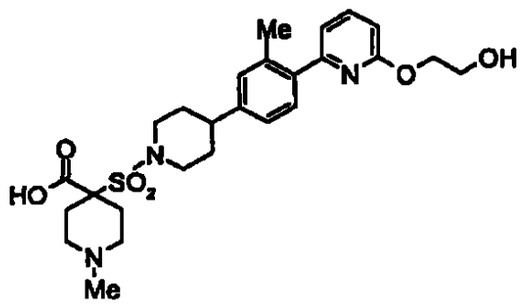
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (87%) a partir del éster metílico de la preparación 40, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 73.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,14-3,44 (m, 4H), 3,78 (m, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 13,80 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 557 $(M+23)^+$

Preparación 75

Ácido 4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-1-metilpiperidino-4-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 42 (200 mg, 0,38 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (1,5 ml, 1 N, 1,5 mmoles) en metanol (8 ml) y 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La reacción enfriada se concentró

PAT. [illegible] 10
[illegible] 13
[illegible] MADRID

156

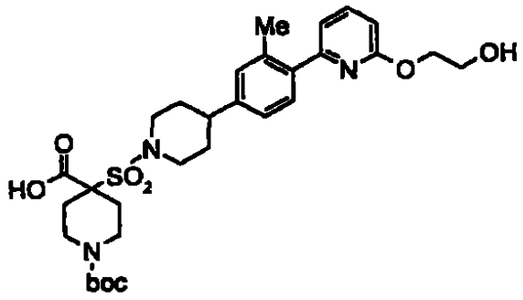
156

al vacío, el residuo se acidificó a pH 4 usando ácido acético y se intentó la extracción con acetato de etilo. Se formó un precipitado en la capa orgánica que se retiró por filtración y se combinó con el sólido residual en el embudo de decantación, proporcionando el compuesto deseado en forma de un polvo blanco, (cuantitativo).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Preparación 76

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-piperidino-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (87%), a partir del éster metílico de la preparación 43, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 75.

p.f. 148-149°C

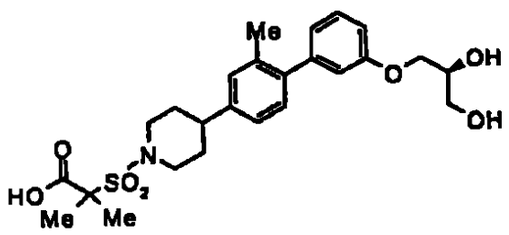
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 3,92 (m, 5H), 4,44 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,99 (m,

PATENTES MORENO

1H), 7,07 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

Preparación 77

Ácido 2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (1,55 ml, 1 M, 1,55 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 49 (391 mg, 0,77 mmoles) en metanol (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (2 N) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con éter di-isopropílico, se filtró y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (320 mg, 85%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,57 (a, s, 1H), 4,82 (a, s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 13,25 (a, s, 1H).

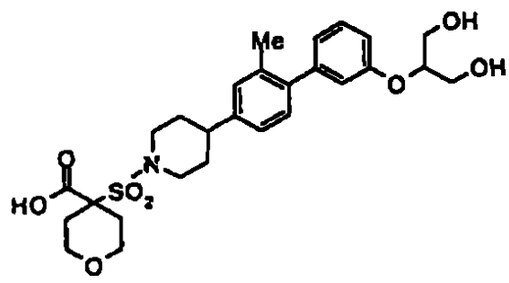
Análisis Encontrado: C, 60,77; H, 6,89; N, 2,78. $C_{25}H_{33}NO_7S$

PATENTES ELZABURU
C. Claudio Coello, 113
Tel. 91 5
MADRID

requiere C, 61,08; H, 6,77; N, 2,85%.

Preparación 78

Ácido 4-[4-(4-{3-[2,3-dihidroxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 51 (370 mg, 0,68 mmoles), hidróxido sódico acuoso (3 ml, 1 M, 3 mmoles) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción enfriada se concentró al vacío y después se diluyó con agua. Esta solución acuosa se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico (2 N) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el producto deseado (270 mg, 74%).

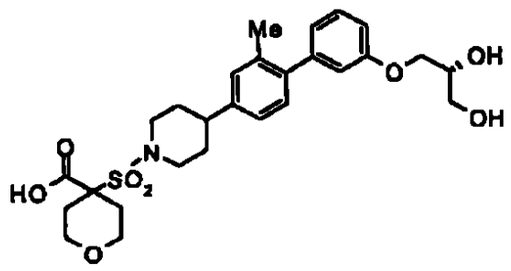
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,19 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 6,78-6,95 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Preparación 79

Ácido 4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-

MADRID

metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 52 (110 mg, 0,20 mmoles), hidróxido sódico acuoso (1 ml, 1 M, 1 mmol) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (1 N). El precipitado resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título (91 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,18-3,48 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

LRMS: m/z 556 $(M+23)^+$

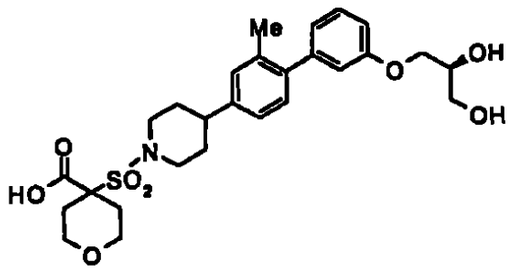
Preparación 80

Ácido 4-[4-(4-{3-(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-(2H)-piran-4-

...MADRID

160

carboxílico

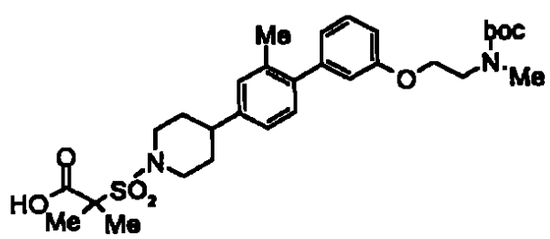


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (66%) a partir del éster metílico de la preparación 53, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 79.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,68 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H).

Preparación 81

Ácido 2-[4-(4-{3-(2-[N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 64 (540 mg, 0,92 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (6 ml, 1 N, 6,0

PATRICIA HOCH MORENO
[illegible] MADRID

161

mmoles) en 1,4-dioxano (2,3 ml) y metanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío eliminando los disolventes orgánicos y la solución acuosa residual se acidificó a pH 4 usando ácido acético. Esto se extrajo con acetato de etilo (2x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después con acetato de etilo y finalmente con diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (520 mg, 98%).

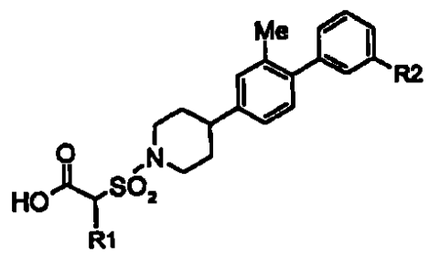
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,26 (m, 1H).

LRMS: m/z 597 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 61,17; H, 7,27; N, 4,65. $C_{30}H_{42}N_2O_7S$; 0,2 CH_2Cl_2 requiere C, 61,30; H, 7,22; N, 4,73%.

Preparaciones 82 a 86

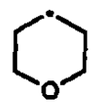
Los compuestos de fórmula general:



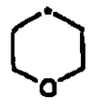
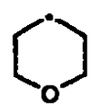
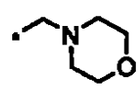
PATRICIA ROBLEDO MORENO
ORID

se prepararon a partir de los correspondientes ésteres metílicos, siguiendo procedimientos similares a los descritos en la preparación 81.

PATENTES NOTH MORENO
163

Prep No.	Éster de partida	R1	R2	Datos
82	67	$(Me)_2$		^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 1H). LRMS: m/z 583 (M+23)$^+$ Análisis Encontrado: C, 58.94; H, 7.02; N, 4.64. $C_{29}H_{40}N_2O_5S$: 0.4 CH_2Cl_2 requiere C, 59.02; H, 6.94; N, 4.68%.
83'	59	$(Me)_2$		p.f. 230-232°C ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.46 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.64 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H). Análisis Encontrado: C, 62.70; H, 7.37; N, 5.53. $C_{26}H_{38}N_2O_5S$: 0.5 H_2O requiere C, 62.75; H, 7.49; N, 5.63%.
84	68			p.f. 194-196°C ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 2.38 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (m, 1H). Análisis Encontrado: C, 61.30; H, 7.05; N, 4.60. $C_{31}H_{42}N_2O_5S$: 0.25 H_2O requiere C, 61.32; H, 7.05; N, 4.61%.

PATENTES MORENO

85	69			p.f. 196-197°C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.18 (m/t, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.37 (m, 1H). LRMS: m/z 609 (M−23)$^+$
86	63			^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 2H). LRMS: m/z 543 (M+1)$^+$

1 = aislado mediante filtración en solución de ácido acético acuoso.

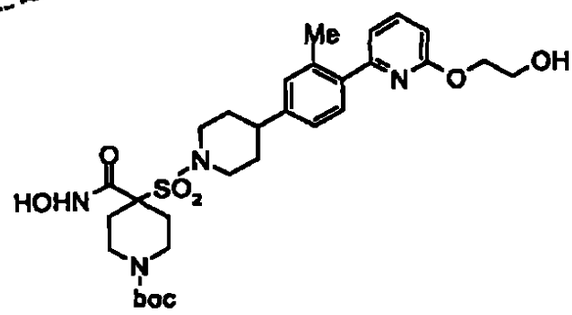
2 = recristalizado en una mezcla de acetato de etilo/metanol.

3 = triturado con éter di-isopropílico.

Preparación 87

N-Hidroxi-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida

PATENTES MORENO
MADRID



Se añadió clorotrimetilsilano (70 µl, 0,55 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 76 (300 mg, 0,50 mmoles) en diclorometano (4 ml) y piridina (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,60 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1,50 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, la solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (2 M) y después se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, el precipitado resultante se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (148 mg, 48%) en forma de un sólido blanco.

PATENTES KOCH MORENO
ISO
Telef. 91
MADRID

166

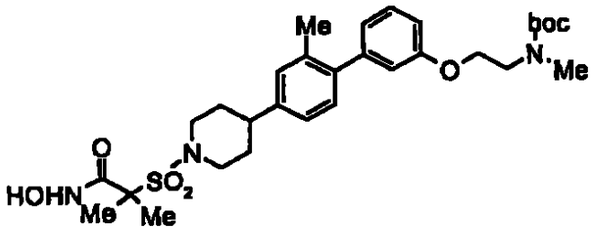
p.f. 180-181°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 9H), 1,55-1,81 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,62 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,78 (a, t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

LRMS: m/z 617 $(M-1)^+$

Preparación 88

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (540 mg, 1,42 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 81 (520 mg, 0,90 mmoles) y N-etildiisopropilamina (193 µl, 1,12 mmoles) en N-metilpirrolidinona (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 3,02 mmoles) y más N-etildiisopropilamina (730 µl, 4,23 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante

PATENTES MARCAS
ABRIL
Tel.

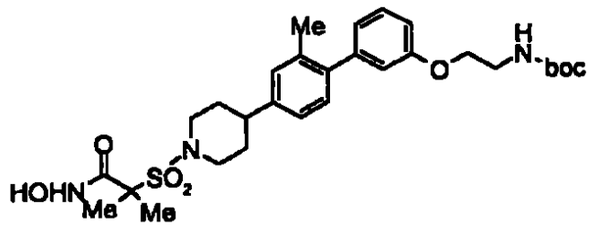
una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera, después se secó ($NaSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (99,5:0,5 a 98:2 a 80:20), produciendo el compuesto del título, (180 mg, 34%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,64 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 60,96; H, 7,33; N, 7,11. $C_{30}H_{43}N_3O_7S$ requiere C, 61,10; H, 7,35; N, 7,12%.

Preparación 89

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropionamida



El compuesto del título (49%) se obtuvo a partir del

PATENTES VON HARSEN
MADRID

ácido de la preparación 82, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 88.

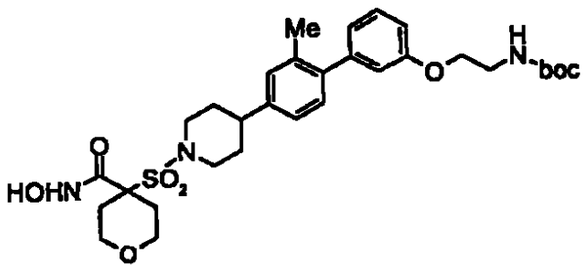
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,80-6,98 (m, 4H), 7,10 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

LRMS: m/z 598 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 59,25; H, 7,09; N, 7,38. $C_{29}H_{41}N_3O_7S$; 0,1 CH_2Cl_2 requiere C, 59,83; H, 7,11; N, 7,19%.

Preparación 90

N-Hidroxi-4-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-butoxicarbonil)amino]etoxi) fenil}-3-metilfenil)-piperdin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (260 mg, 1,36 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (150 mg, 1,1 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 84 (620 mg, 1,03 mmoles) en piridina (2 ml) y diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

[illegible] MADRID
Tel: [illegible]

169

ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (155 mg, 2,25 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con solución tampón a pH 7 y después con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10). El producto se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/pentano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (340 mg, 53%).

p.f. 181-182°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,35 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,79-6,95 (m, 4H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

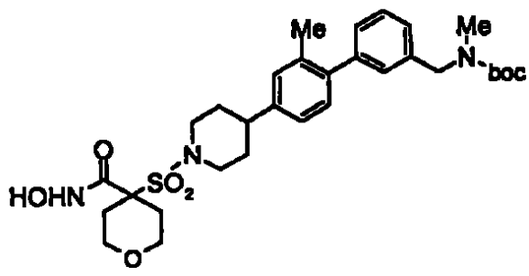
LRMS: m/z 640 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado. C, 60,27; H, 7,04; N, 6,63. $C_{31}H_{43}N_3O_8S$ requiere C, 60,27; H, 7,02; N, 6,88%.

Preparación 91

170

N-Hidroxi-4-[4-(4-{3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil) aminometil)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (216 mg, 1,12 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (128 mg, 0,94 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 85 (550 mg, 0,94 mmoles) en piridina (2 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (195 mg, 2,82 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2), las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 2 N, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de metanol/acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (393 mg, 70%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 1,78

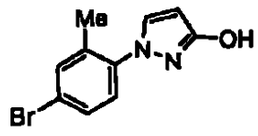
PATENTES Y MARCAS
MADRID

(m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

LRMS. m/z 624 $(M+1)^+$

Preparación 92

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-ol



Se añadió terc-butóxido potásico (20 ml, 1 M en terc-butanol, 20,0 mmoles) a 1-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (J. Chem. Soc. 109; 1916; 582) (2,01 g, 10,0 mmoles) dando una suspensión de color pardo oscuro. Después se añadió gota a gota propiolato de etilo (1,02 ml, 10 mmoles) durante 10 minutos, con refrigeración, y una vez completada la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y esta mezcla se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml), y estos extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente, y se trituró con éter/éter di-isopropílico dando el compuesto

MADRID

del título (615 mg, 24%) en forma de un sólido.

p.f. 208-210°C

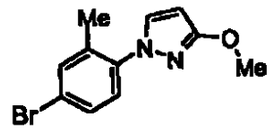
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,26 (s, 3H), 5,75 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

LRMS: m/z 253, 255 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: 47,31; H, 3,52; N, 10,99. $C_{10}H_9BrN_2O$ requiere C, 47,46; H, 3,58; N, 11,07%.

Preparación 93

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-metoxi-1H-pirazol



Una mezcla del pirazol de la preparación 92 (1,52 g, 6,0 mmoles), carbonato potásico (828 mg, 6,0 mmoles) y sulfato de dimetilo (624 ml, 6,6 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml) se calentó a 90°C durante 5 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más carbonato potásico (828 mg, 6,0 mmoles) y dimetilsulfóxido (624 ml, 6,6 mmoles) y se continuó agitando a 90°C durante 18 horas más. La reacción enfriada se vertió en agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

PA... MORENO
... MAN
... 113
... MADRID
Tel...

193

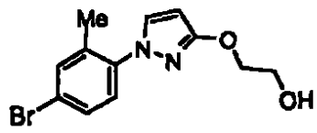
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido, (970 mg, 61%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (s, 1H).

LRMS: m/z 267, 269 $(M+1)^+$

Preparación 94

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol



Se añadió 2-bromoetanol (1,55 ml, 21,8 mmoles) a una mezcla del alcohol de la preparación 92 (2,76 g, 10,9 mmoles) y carbonato potásico (3,01 g, 21,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se lavó con agua (5 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:éter (80:20) como eluyente y se cristalizó en éter di-isopropílico dando el producto deseado en forma de cristales de color ante, (1,61 g, 50%). p.f. 104-105°C

PATENTES MADRID

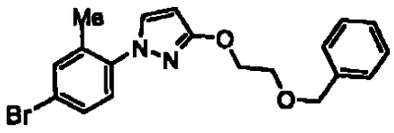
174

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,24 (s, 3H), 2,58 (a, s, 1H), 3,92 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,84 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 48,38; H, 4,30; N, 9,34. $C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ requiere C, 48,50; H, 4,41; N, 9,43%.

Preparación 95

3-(2-Benciloxietoxi)-1-(4-bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol



Una solución del alcohol de la preparación 94 (1,55 g, 5,2 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (229 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 5,73 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió bromuro de bencilo (618 µl, 5,73 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en salmuera (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (90:10 a 80:20), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,93 g,

PATENTES Y SIGNOS DISTINTIVOS
ORTEGA Y ASOCIADOS, S.L.
C/ ... 113
28006 MADRID
Tel.: 91 ... 96 ...

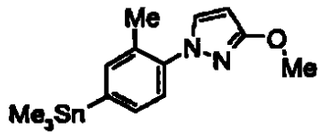
175

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,24 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

LRMS: m/z 409, 411 $(M+23)^+$

Preparación 96

3-Metoxi-1-[(2-metil-4-trimetilestannil)fenil]-1H-pirazol



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,026 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 93 (659 mg, 2,47 mmoles) y hexametildiestaño (889 mg, 2,71 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml), y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante. La reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas, después el análisis por TLC mostró que quedaba material de partida. Se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (48 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas más. A la reacción enfriada se añadió una solución acuosa de fluoruro potásico al 50% (5 ml), la mezcla se agitó durante 15 minutos y después se filtró a través de Arbocel® lavando minuciosamente con éter. El filtrado se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

ADRID

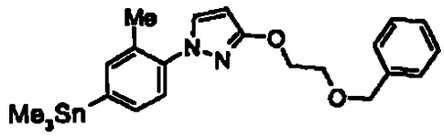
176

usando pentano:éter (90:10) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, (598 mg, 69%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,27 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,35 (m, 2H).

Preparación 97

3-(2-Benciloxietoxi)-1-[2-metil-4-(trimetilestannil)fenil]-1H-pirazol



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (286 mg, 0,25 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 95 (1,92 g, 4,96 mmoles) y hexametildiestaño (1,78 g, 5,45 mmoles) en 1,4-dioxano (18 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió. Se añadió una solución de fluoruro potásico (5 ml, 50%), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de Arbocel®, lavando bien con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:éter (84:16), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido cristalino (1,87 g, 80%).

[illegible] MADRID
[illegible] MADRID

177

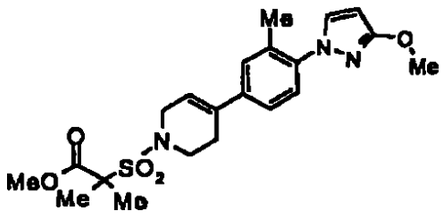
p.f. 50-52°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,28 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,33 (m, 6H).

Análisis Encontrado: C, 56,21; H, 5,97; N, 5,95. $C_{22}H_{28}N_2O_2Sn$ requiere C, 56,08; H, 5,99; N, 5,95%.

Preparación 98

2-{4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (30,7 mg, 0,034 mmoles) a una solución del triflato de vinilo de la preparación 29 (727 mg, 1,84 mmoles), el estannano de la preparación 96 (590 mg, 1,68 mmoles) y trifenilarsina (104 mg, 0,36 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml), y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,17 mmoles), la solución se desgasificó y, después, la reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos y a 75°C durante 4,5 horas más. A la reacción enfriada se añadió una solución de fluoruro potásico (3 ml, 50%), se continuó agitando durante 15 minutos y la mezcla se filtró

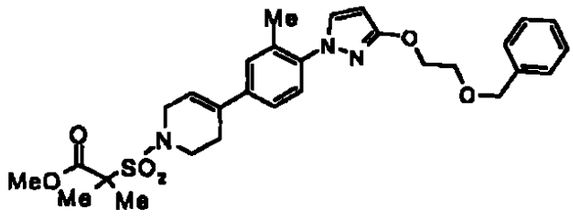
PETRUS N.º 2 "DERECHO
AN
ADRID

178

a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. La espuma naranja residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:éter (50:50), produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida, (588 mg, 81%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 5,81 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,76 (s, 1H). LRMS: m/z 434 $(M+1)^+$

Preparación 99

2-{4-[4-(3-{2-Benciloxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (75%) a partir del triflato de la preparación 29 y del estannano de la preparación 97, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 98.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,58

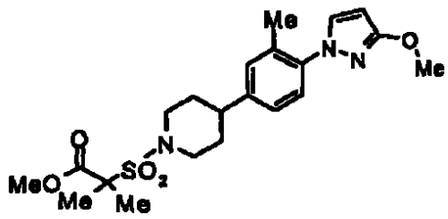
Tel. 91

(m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,34 (m, 5H).

LRMS: m/z 576 $(M+23)^+$

Preparación 100

2-{4-[4-(3-Metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo



Se añadió paladio al 10% sobre carbón (60 mg) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 98 (580 mg, 1,38 mmoles) en metanol (20 ml) y la mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 6 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de tal forma que se añadió más paladio al 10% sobre carbón (50 mg) y la mezcla se hidrogenó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, el filtrado se suspendió en diclorometano (50 ml), se volvió a filtrar a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó al vacío, dando el producto deseado en forma de un sólido incoloro, (365 mg, 61%).

p.f. 109-110°C

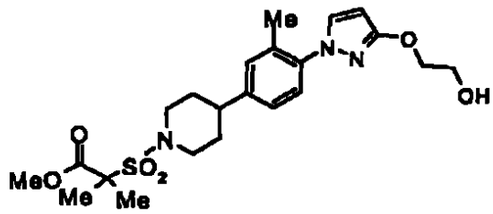
Tele... RID

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,61 (s, 6H), 1,75-1,86 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (m, 5H), 5,80 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,21 (m, 2H).

LRMS: M/Z 458 $(m+23)^+$

Preparación 101

2-{4-[4-(3-{2-Hidroxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo



Una mezcla del éter bencílico de la preparación 99 (790 mg, 1,42 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (160 mg) en etanol (35 ml) se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de tal forma que se añadieron ácido acético (2 ml) y más paladio al 10% sobre carbón (80 mg), y la reacción se continuó durante 48 horas más con más paladio al 10% sobre carbón (160 mg) que se añadió en porciones. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con etanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado

Telef. ...ADRID

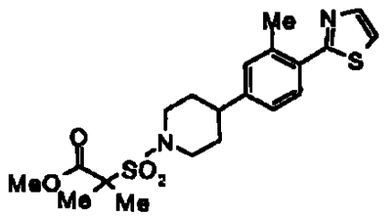
(100 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (630 mg, 95%).

^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,46-1,62 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,62-3,79 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

LRMS: m/z 488 $(M+23)^+$

Preparación 102

2-Metil-2-{4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piperidin-1-ilsulfonil}-propanoato de metilo



Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (49 mg, 0,07 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 26 (577 mg, 1,38 mmoles) y 2-(trimetilestannil)-1,3-tiazol (Synthesis, 1986, 757) (372 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) y la mezcla resultante se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más 2-(trimetilestannil)-1,3-tiazol (173 mg, 0,8

PRINCE ... MAN
... 113
... ADRID
Telét. 91...

182

mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (49 mg, 0,07 mmoles) y la mezcla se desgasificó y después se calentó a reflujo durante 17 horas más. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 66:34). El producto se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ante, (240 mg, 40%).

p.f. 111-114°C

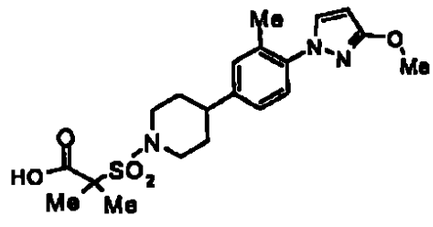
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,52 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,74 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

LRMS: m/z 445 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 56,64; H, 6,19; N, 6,55. $C_{20}H_{26}N_2S_2O_4$ requiere C, 56,85; H, 6,20; N, 6,63%.

Preparación 103

Ácido 2-{4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil] piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico



PATRICIA LOPE MORENO
Tel.

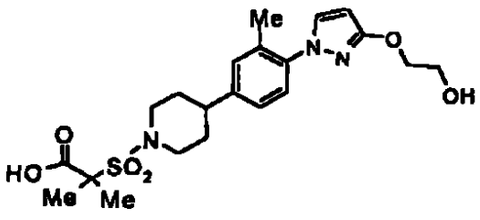
Una mezcla del éster metílico de la preparación 100 (355 mg, 0,82 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (5,9 ml, 1 M, 5,9 mmoles) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico (2 N). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 75°C dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, (281 mg, 82%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,32 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 56,78; H, 6,40; N, 9,71. $C_{20}H_{27}N_3O_5S$ requiere C, 56,99; H, 6,46; N, 9,97%.

Preparación 104

Ácido 2-{4-[4-(3-{2-hidroxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 101 (520 mg, 1,2 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (3,6 ml, 1 M, 3,6 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua (100

184 187

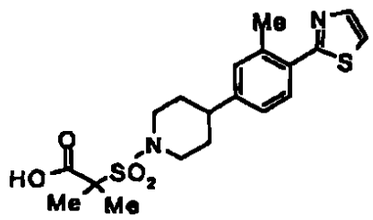
ml) y acetato de etilo (100 ml), se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico (2 N) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml), las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dos veces, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (338 mg, 62%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,47 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 13,1 (a, s, 1H).

LRMS. m/z 474 $(M+23)^+$

Preparación 105

Ácido 2-metil-2-{4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil] piperidin-1-ilsulfonil}-propanoico



El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco (92%) a partir del éster metílico de la preparación 102, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 104.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,47 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80

RID

(m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 13,37 (a, s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 55,28; H, 5,90; N, 6,70. $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$ requiere C, 55,86; H, 5,92; N, 6,86%.

Teléf. 91 [illegible] - MADRID

Se apreciará que lo que se reivindica incluye:

(i) compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, no descritos previamente en el documento PCT/EP 98/06640;

(ii) composiciones farmacéuticas que comprenden sustancias de acuerdo con (i) y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(iii) una sustancia de acuerdo con (i) para uso como un medicamento;

(iv) el uso de una sustancia de acuerdo con (i) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o proceso mediado por MMP;

(v) un procedimiento de tratamiento de un trastorno o proceso mediado por MMP, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una sustancia de acuerdo con (i);

(vi) procedimientos para la síntesis de sustancias de acuerdo con (i); y

(vii) cualquier nuevo intermedio descrito en este documento.

MADRID

DERIVADOS DE ÁCIDO HIDROXÁMICO COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS DE MATRIZ (MMP)

Esta invención se refiere a una serie de ácidos α-aminosulfonil-acetohidroxámicos sustituidos, que son inhibidores de enzimas metaloproteasas dependientes de cinc. En particular, los compuestos son inhibidores de ciertos miembros de la familia de metaloproteasas de la matriz (MMP).

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) constituyen una familia de metaloproteasas que contienen cinc estructuralmente similares, que están implicadas en la remodelación y degradación de proteínas de la matriz extracelular, tanto como parte de procesos fisiológicos normales como de estados patológicos. Como tienen un gran potencial destructor, las MMP normalmente están bajo una regulación precisa y los fallos en el mantenimiento de la regulación de las MMP puede ser un componente de varias enfermedades y afecciones patológicas, incluyendo la ruptura de placas ateroscleróticas, insuficiencia cardíaca, reestenosis, enfermedad periodontal, ulceración de tejidos, reparación de heridas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

PATENTES MORENO
... 113
... MADRID
Tel. ...

Otra función importante de ciertas MMP es activar diversas enzimas, incluyendo otras MMP, mediante la escisión de los pro-dominios de sus dominios la proteasa. Así pues, algunas MMP actúan regulando las actividades de otras MMP, de forma que una producción excesiva de una MMP puede conducir a una proteolisis excesiva de la matriz extracelular por otra MMP. Además, las MMP tienen diferentes preferencias de substrato (mostradas en la siguiente Tabla para miembros seleccionados de la familia) y diferentes funciones dentro de condiciones normales y patológicas. Como revisiones recientes de MMP, véase Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 y Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

PATENTIA ... MORENO
... RID

TABLA

Enzima	Otros Nombres	Substratos Preferidos
MMP-1	colagenasa-1; colagenasa intersticial	colágenos I, II, III, VII, X; gelatinas
MMP-2	gelatinasa A; gelatinasa de 72 kDa	gelatinas; colágenos IV, V, VII, X; elastina; fibronectina; activa la pro-MMP-13
MMP-3	estromelisina-1	proteoglicanos; laminina; fibronectina; gelatinas
MMP-8	colagenasa-2; colagenasa de neutrófilos	colágenos I, II, III
MMP-9	gelatinasa B; gelatinasa de 92 kDa	gelatinas; colágenos IV, V; elastina
MMP-13	colagenasa-3	colágenos I, II, III; gelatinas
MMP-14	MT-MMP-1	activa la pro-MMP-2 y 13; gelatinas

PATENTES Y MARCAS
MADRID

Se cree que la producción excesiva de MMP-3 es la responsable de la destrucción patológica de los tejidos que es la causa de varias enfermedades y afecciones. Por ejemplo, se ha encontrado MMP-3 en el sinovio y en el cartílago de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, implicándose así a la MMP-3 en las lesiones de las articulaciones provocadas por estas enfermedades; véase Biochemistry, 1989, 28, 8691 y Biochem. J., 1989, 258, 115. También se cree que la MMP-13 juega un papel importante en la patología de la osteoartritis y de la artritis reumatoide: véase Lab. Invest., 1997, 76, 717 y Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391. Los compuestos de la presente invención inhiben tanto la MMP-3 como la MMP-13 y por lo tanto pueden ser de utilidad en el tratamiento de estas enfermedades.

También se cree que la expresión excesiva de MMP-3 es la responsable de gran parte de las lesiones tisulares y de la cronicidad de heridas crónicas, tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas producidas por presión: véase Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52.

Además, la producción de MMP-3 también puede provocar lesiones tisulares en afecciones en las que existe ulceración del colon (como en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn: véase J. Immmunol., 1997, 158, 1582 y J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) o del duodeno (véase Am. J. Pathol., 1996, 148, 519).

PATENTES
ING.
Telef.
MADRID

Además, la MMP-3 también puede estar implicada en enfermedades cutáneas, tales como la epidermolisis vesicular distrófica (véase Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) y la dermatitis herpetiforme (véase J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

Finalmente, la rotura de las placas ateroscleróticas por la MMP-3 puede producir infarto cardíaco o cerebral: véase Circulation, 1997, 96, 396. Así pues, los inhibidores de MMP-3 pueden ser útiles en la prevención del ataque cardíaco y la apoplejía.

Ciertos estudios de cánceres humanos han demostrado que la MMP-2 se activa en las superficies de las células tumorales invasivas (véase J. Biol. Chem., 1993, 268, 14033) y se ha informado de que el BB-94, un inhibidor no selectivo de MMP de hidroxamato peptídico, disminuye la carga tumoral y prolonga la supervivencia de ratones que llevan injertos heterólogos de carcinomas de ovario humano (véase Cancer Res., 1993, 53, 2087). Ciertos compuestos de la presente invención inhiben la MMP-2 y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de la metástasis del cáncer y de la angiogénesis de tumores.

En la bibliografía de patentes han aparecido diversas series de inhibidores de MMP. Por ejemplo, en los documentos EP-A-0606046, WO-A-9627583 y WO-A-9719068, se describen ácidos acetohidroxámicos α-arilsulfonamido sustituidos,

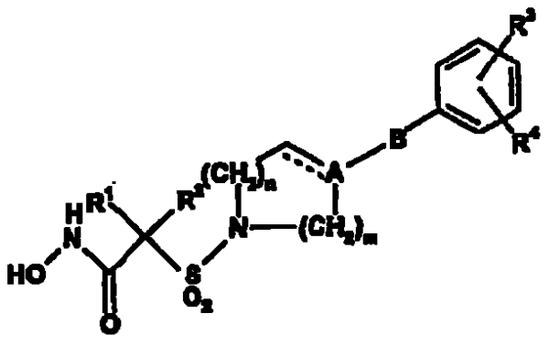
PATRICIA [illegible] MORENO
ING [illegible]
[illegible] RID
Tel[illegible]

192

mientras que en el documento EP-A-0780386 se describen ciertos ácidos hidroxámicos relacionados sustituidos con sulfona.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de algunos miembros de la familia de MMP. En particular, son potentes inhibidores de la MMP-3 y la MMP-13, presentando ciertos compuestos diversos grados de selectividad con respecto a otras MMP, tales como MMP-1, MMP-2 y MMP-9. Algunos de los compuestos son potentes inhibidores de la MMP-2.

Así pues, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable (incluyendo el hidrato) de cualquiera de las dos entidades, en la que la línea de trazos representa un enlace opcional;

A es C o CH;

B es CH_2, O o está ausente;

PATENTES VON HELLFELD
ING
MADRID

193

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 a C_4 o fenilo, y alquenilo C_1 a C_6; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_3 a C_6 que incorpora opcionalmente un enlace con un heteroátomo seleccionado entre O, SO, SO_2 y NR^6 o que está opcionalmente condensado con benceno;

R^3 es hidrógeno, halo, R^7 o OR^7;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1 a C_4, alcoxi C_1 a C_4, trifluorometilo o halo;

R^6 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4;

R^7 es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, seleccionado entre fenilo, tienilo, furilo, piridinilo, pirimidinilo, naftilo, indanilo, benzotienilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzodioxanilo, estando cualquiera de los sistemas de anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 a C_4 o hidroxi, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con

[illegible] MADRID

alcoxi C_1 a C_4 o hidroxi, alquil C_1 a C_4-tio, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo y ciano;

m es 1 ó 2;

y n es 0, 1 ó 2;

con la condición de que B no sea O cuando A es C.

En la definición anterior, a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y alquenilo que tienen tres o más átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificada. Halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, es decir, como enantiómeros o diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. La invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y cualquier mezcla de los mismos. La separación de los diastereoisómeros puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada o cromatografía (incluyendo HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución)) de una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado de la misma. Un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I), puede prepararse a partir del intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, bien por HPLC del racemato usando un soporte quiral adecuado o, cuando

PATENTES MARCAS ARIZNAVARRETA
C/ ALCALA, 35
28014 MADRID

sea apropiado, por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del racemato con una base o ácido adecuado ópticamente activo.

Además, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos alquenilo pueden existir como estereoisómeros cis o trans. De nuevo, la invención incluye los estereoisómeros individuales separados así como las mezclas de los mismos.

En la invención, también se incluyen los derivados marcados con radioisótopos de los compuestos de fórmula (I), los cuales son adecuados para estudios biológicos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionar sales de bases farmacéutica o veterinariamente aceptables, en particular, sales no tóxicas de metales alcalinos, con bases. Los ejemplos incluyen las sales de sodio y potasio. Las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que contienen un centro básico son, por ejemplo, sales de adición de ácidos no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos organo-carboxílicos, o con ácidos organo-sulfónicos.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que B está ausente; R^1 es hidrógeno, alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido con metoxi o fenilo, o alquenilo C_1 a C_5; R^2 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4; o R^1 y R^2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo

PATENTES NORTE MORENO

196

cicloalquilo C_4 a C_5 que incorpora opcionalmente un enlace con un heteroátomo seleccionado entre O y NR^6 o que está opcionalmente condensado con benceno; R^3 se selecciona entre 4-fenilo, 4-piridinilo, 4-(indan-5-ilo), 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo), 4-(quinolin-3-ilo), 4-(benzodioxol-5-ilo) y 4-(benzoimidazol-5-ilo), estando cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1 a C_3 opcionalmente sustituido con metoxi o hidroxi, alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido con metoxi o hidroxi, metiltio, trifluorometilo, trifluorometoxi, flúor, cloro y ciano; R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, flúor o cloro; R^6 es metilo; m es 2; y n es 1.

Un grupo más preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, 2-metilprop-1-ilo, but-1-ilo, 2-metoxietilo, bencilo, 3-fenilprop-1-ilo, alilo, 2-metilalilo, 3,3-dimetilalilo; R^2 es hidrógeno, metilo o etilo; o R^1 y R^2, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiran-4,4-diilo, 1-metilpiperidin-4,4-diilo o indan-2,2-diilo; R^3 es 4-fenilo, 4-(2-metilfenilo), 4-(3-metilfenilo), 4-(3-etilfenilo), 4-[3-(prop-2-il)fenilo], 4-(3,5-dimetilfenilo), 4-(3-metoximetilfenilo), 4-(3-hidroximetilfenilo), 4-(2-metoxifenilo), 4-(3-metoxifenilo), 4-(3-etoxifenilo), 4-(4-etoxifenilo), 4-[3-(prop-1-

PATRICIA HOEH MORENO

oxi)fenilo], 4-[3-(prop-2-oxi)fenilo], 4-[4-(prop-2-oxi)fenilo], 4-(3,4-dimetoxifenilo), 4-[3-(2-metoxietoxi)fenilo], 4-[3-(2-hidroxietoxi)fenilo], 4-(3-metiltiofenilo), 4-(3-trifluorometilfenilo), 4-(3-trifluorometoxifenilo), 4-(2-fluorofenilo), 4-(3-cloro-4-fluorofenilo), 4-(3-cianofenilo), 4-(piridin-2-ilo), 4-(piridin-3-ilo), 4-(piridin-4-ilo), 4-(6-etoxipiridin-2-ilo), 4-(5-etoxipiridin-3-ilo), 4-(indan-5-ilo), 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo), 4-(quinolin-3-ilo), 4-benzodioxol-5-ilo), 4-(2,2-dimetilbenzodioxol-5-ilo) y 4-(1,2-dimetilbenzoimidazol-5-ilo); y R^4 es hidrógeno, 2-metilo, 3-metilo, 3-etilo, 3-metoxi, 3-trifluorometilo, 3-fluoro o 3-cloro.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que tanto R^1 como R^2 son hidrógeno o metilo o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidropiran-4,4-diilo o 1-metilpiperidin-4,4-diilo; R^3 es 4-fenilo, 4-(3-metoxifenilo), 4-(3-etoxifenilo), 4-[3-(2-metoxietoxi)fenilo], 4-[3-(2-hidroxietoxi)fenilo] o 4-(6-etoxipiridin-2-ilo); y R^4 es 3-metilo o 3-metoxi.

Los compuestos individuales especialmente preferidos de la invención incluyen

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsufonil}acetamida;

PATENTES MORENO
MADRID

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsufonil}-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}ciclopentanocarboxamida;

N-hidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclobutanocarboxamida;

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metoxifenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-{4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-[2-metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida; y

N-hidroxi-2-{4-[4-(3-[2-hidroxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidina-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable (incluyendo el hidrato) de cualquiera de las dos entidades, como se ha indicado anteriormente.

Los especialistas en la técnica apreciarán que, dentro de ciertos procedimientos descritos, puede variarse el orden

PATRICIA M. DE MORENO

199

de las etapas de síntesis empleadas, y que éste dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un substrato particular, la disponibilidad de los intermedios clave y la estrategia de grupos protectores (si se usan) que se adopte. Evidentemente, tales factores también influirán en la elección del reactivo a usar en dichas etapas de síntesis.

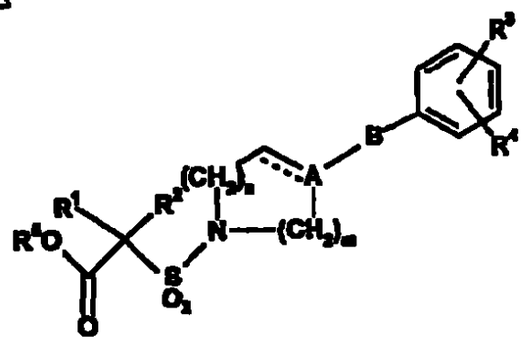
Son ejemplos ilustrativos de estrategias de grupos protectores, las rutas de síntesis del Ejemplo 64, en el que se forma un hidroxamato O-bencil protegido antes de la etapa de reacción de Suzuki requerida, y del Ejemplo 66, en el que se emplea la protección del alcohol usando un grupo t-butildifenilsililo.

También se apreciará que diversas interconversiones y transformaciones de sustituyentes o grupos funcionales convencionales en ciertos compuestos de fórmula (I), proporcionarán otros compuestos de fórmula (I). Un ejemplo es la conversión del derivado de tetrahidropiridina (EJEMPLO 28) en el derivado de piperidina (EJEMPLO 29) por hidrogenación.

Los siguientes procedimientos son ilustrativos de los procedimientos generales de síntesis que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse directamente a partir de un éster de fórmula (II):

PATRICIA HOGH MORENO



(II)

en la que R^5 es alquilo C_1 a C_3, y la línea de trazos, A, B, R^1, R^2, R^3, R^4, m y n son como se han definido previamente para la fórmula (I), o mediante el uso del ácido [illegible] correspondiente de fórmula (II) como intermedio en el que R^5 es hidrógeno.

Cuando se prepara directamente a partir de un éster de fórmula (II), la reacción puede realizarse mediante tratamiento del éster con un exceso de hasta 3 veces de hidroxilamina en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. La hidroxilamina convenientemente se genera in situ a partir de su sal clorhidrato, realizando la reacción en presencia de una cantidad molar equivalente de una base adecuada tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico. Preferiblemente, el disolvente es metanol, opcionalmente combinado con tetrahidrofurano o diclorometano como disolvente adicional, y la temperatura de reacción es de aproximadamente 65 a 70°C.

PATRICIA ISERN MORENO
MADRID

Como alternativa, el éster puede convertirse por hidrólisis convencional en el correspondiente ácido carboxílico, que después se transforma en el ácido hidroxámico de fórmula (I) requerido.

Preferiblemente, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas usando un exceso de hasta 6 veces de un hidróxido de metal alcalino en solución acuosa, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 85°C. Típicamente, el disolvente adicional se selecciona entre metanol, 1,4-dioxano, una mezcla de metanol y tetrahidrofurano y una mezcla de metanol y 1,4-dioxano, y la temperatura de reacción es de aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C.

La etapa de acoplamiento posterior puede conseguirse usando técnicas convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, mediante el derivado cloruro de acilo y el clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de un exceso de una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina, que actúa como eliminador de ácidos, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Por motivos de conveniencia, la piridina también puede usarse como disolvente.

PATENTES Y MARCAS
INC
C/ [illegible] 113
Telef. 91[illegible] MADRID

En particular, puede usarse cualquiera de una serie de variaciones de acoplamiento de aminoácidos. Por ejemplo, el ácido de fórmula (II) en la que R^5 es hidrógeno, puede activarse usando una carbodiimida, tal como la 1,3-diciclohexilcarbodiimida o la 1-etil-3-(3-dimetilaminoprop-1-il)carbodiimida, opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y/o un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, o mediante el uso de una sal de halotrisaminofosfonio tal como el hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)-fosfonio. Cualquiera de estos tipos de acoplamiento se realiza en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como N-metilmorfolina o N-etildiisopropilamina (por ejemplo, cuando la hidroxilamina o el reactivo de activación se presenta en forma de una sal de adición de ácidos), a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Típicamente, se emplean de 1,1 a 2,0 equivalentes moleculares del reactivo de activación y de 1,0 a 4,0 equivalentes moleculares de cualquier amina terciaria presente.

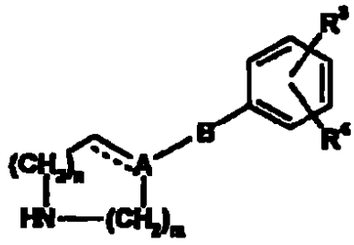
Un reactivo preferido para mediar la reacción de acoplamiento es el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Preferiblemente, se trata una solución del ácido y de

PATENTES GRUPO LANDECHO
INGENIERO LANDECHO, 113
Teléf. 91 [illegible] - MADRID

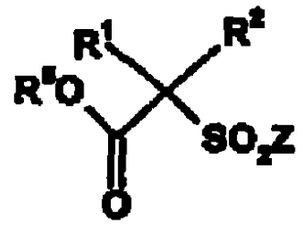
1,0 a 1,2 equivalentes moleculares de N-etildiisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida anhidra o 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra, en atmósfera de nitrógeno, con un exceso de hasta un 50% de HATU, aproximadamente a temperatura ambiente, y luego, después de aproximadamente 15 a 30 minutos, con un exceso de hasta aproximadamente 3 veces de clorhidrato de hidroxilamina y un exceso de hasta aproximadamente 4 veces de N-etildiisopropilamina, opcionalmente en el mismo disolvente, a la misma temperatura.

A partir de una amina de fórmula (III), puede prepararse un éster de fórmula (II):



(III)

en la que la línea de trazos, A, B, R^3, R^4, m y n son como se han definido previamente para la fórmula (II), mediante sulfonilación con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que Z es halo, R^5 es alquilo C_1 a C_3 y R^1 y R^2 son como

MADRID

se han definido previamente para la fórmula (II). Preferiblemente, Z es cloro.

Cuando R^6 es hidrógeno, normalmente será ventajoso proteger este enlace amino secundario con un grupo protector de amina convencional.

La reacción puede realizarse en presencia de un exceso de hasta un 50% de una base apropiada, en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Por ejemplo, cuando tanto R^1 como R^2 son hidrógeno, una base apropiada es el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y un disolvente adecuado es el diclorometano.

Como alternativa, el anión de (III) puede generarse inicialmente usando un exceso de hasta un 20% de una base fuerte en un disolvente adecuado, en atmósfera de nitrógeno, y después realizarse la sulfonilación con de 1,0 a 1,2 equivalentes moleculares de (IV).

Convenientemente, tal acoplamiento puede realizarse a temperatura ambiente con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida como base y tetrahidrofurano anhidro como disolvente.

Otras rutas para la preparación de un éster de fórmula (II), en la que R^3 es R^7 se basan en la realización de una reacción de Suzuki o una reacción de Stille con un éster de fórmula (II), en la que R^3 (aunque no R^4) es bromo o yodo.

Así pues, en la reacción de Suzuki, el último éster se

PONS Y CIA MORENO
ING
Telét. MADRID

se trata con de 1,0 a 1,5 equivalentes moleculares de un ácido borónico de fórmula $R^7B(OH)_2$, en presencia de 2,0 a 3,0 equivalentes moleculares de un fluoruro de metal alcalino, aproximadamente 0,1 equivalentes moleculares de una triarilfosfina y aproximadamente 0,05 equivalentes moleculares de un catalizador de paladio en un disolvente adecuado, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de aproximadamente 65 a aproximadamente 100°C. Típicamente, el fluoruro es fluoruro de cesio, la fosfina es tri-o-tolilfosfina, el catalizador es tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) y el disolvente es 1,2-dimetoxietano desgasificado, opcionalmente con 1-metilpirrolidin-2-ona como disolvente adicional.

En la reacción de Stille, el material del partida del éster anteriormente mencionado de fórmula (II) se trata con de 1,0 a 2,0 equivalentes moleculares de un derivado de trialquilestannano adecuado de fórmula $R^7Sn(alquil)_3$, en la que el alquilo es, por ejemplo, n-butilo, en presencia de 2,0 a 3,0 equivalentes moleculares de una base terciaria, de 0,3 a 0,6 equivalentes moleculares de una triarilfosfina, y de 0,05 a 0,2 equivalentes moleculares de un catalizador de paladio en un disolvente adecuado, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de aproximadamente 65 a aproximadamente 100°C. Típicamente, la base es trietilamina, la fosfina es tri-o-tolilfosfina, el catalizador es acetato de paladio(II)

PETER [illegible] MORENO
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

206 186

opcionalmente en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) y el disolvente es acetonitrilo anhidro.

Ciertos ésteres de fórmula (II), en la que al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno, pueden obtenerse convenientemente a partir del α-carbanión de un éster de fórmula (II), en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno, mediante procedimientos convencionales de C-alquilación, usando un agente alquilante de fórmula (VA) o (VB):

RX (VA) X-W-Y (VB)

en las que R es como se ha definido previamente para R^1 o R^2, aunque no es hidrógeno, X e Y pueden ser iguales o diferentes y son grupos salientes adecuados, y W es un grupo alquileno C_2 a C_5 que opcionalmente incorpora un enlace con un heteroátomo seleccionado entre O, SO, SO_2 y NR^6 o que opcionalmente está condensado con benceno. Cuando R^6 va a ser hidrógeno en un compuesto de fórmula (I), entonces puede ser ventajosa una estrategia convencional de grupos protectores de amina durante este procedimiento de alquilación.

Un grupo saliente adecuado puede seleccionarse entre halo (por ejemplo, cloro, bromo o yodo), alcano C_1-C_4-sulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y arilsulfoniloxi (por ejemplo, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi).

PÉTER[illegible] MORENO
[illegible] JUAN
[illegible] 113
[illegible] - MADRID

Preferiblemente, X e Y se seleccionan entre bromo, yodo y p-toluenosulfoniloxi.

El carbanión puede generarse usando una base apropiada en un disolvente apropiado. Las combinaciones típicas de base-disolvente pueden seleccionarse entre hidruro de litio, sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, diisopropilamida de litio y butil-litio, junto con tolueno, éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y cualquier mezcla de los mismos.

Preferiblemente, la base es hidruro sódico y el disolvente es dimetilformamida anhidra, opcionalmente con tetrahidrofurano anhidro como disolvente adicional, o 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra. Para la monoalquilación, se emplea un exceso de base de hasta aproximadamente un 10%, mientras que para la dialquilación, generalmente son apropiados de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares.

Típicamente, al carbanión se genera a aproximadamente la temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, y posteriormente se trata con un exceso de hasta un 30% del agente alquilante requerido a la misma temperatura.

Evidentemente, cuando se requiere la dialquilación y R^1 y R^2 son diferentes, los sustituyentes pueden introducirse en tándem en una "reacción de una sola etapa" o en etapas

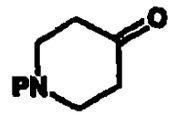
PETRA RAM MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
c/ [illegible], 113
[illegible] MADRID
Teléf. 51[illegible]

208

Un procedimiento de alquilación alternativo, particularmente conveniente, implica el tratamiento del substrato con el agente alquilante requerido, en presencia de 3,0 a 3,5 equivalentes moleculares de carbonato potásico anhidro en dimetilsulfóxido anhidro o 1,2-dimetoxietano anhidro, en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente la temperatura ambiente.

Claramente, una variación alternativa para preparar un compuesto de fórmula (II) es introducir R^1 y/o R^2 en un intermedio bromado o yodado adecuado antes de la elaboración adicional mediante, por ejemplo, una reacción de Suzuki o Stille.

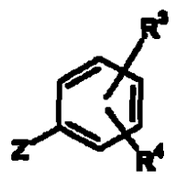
Una amina de fórmula (III) puede obtenerse por procedimientos químicos convencionales. Por ejemplo, cuando B está ausente, m es 2 y n es 1, una piperidin-4-ona convenientemente N-protegida de fórmula (VI):



(VI)

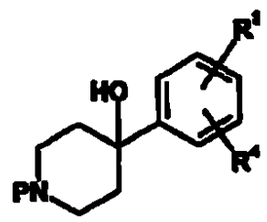
en la que P es un grupo protector de amina convencional, se hace reaccionar con un derivado de carbanión de un compuesto de fórmula (VII):

PATRICIA NIETO MORENO
ING. [illegible] Y ALFONSO
C [illegible] Nº 113
Telél. [illegible] MADRID



(VII)

en la que Z es como se ha definido previamente para la fórmula (IV) y R^3 y R^4 son como se han definido previamente para la formula (III), para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

Preferiblemente, Z es cloro, bromo o yodo.

Convenientemente, el compuesto (VII) se convierte en un derivado de aril-litio o aril Grignard, mientras que, de la plétora de grupos protectores de amina disponibles, típicamente P es t-butoxicarbonilo (Boc) o bencilo.

Cuando P es Boc, el compuesto (VII) puede transformarse directamente en un compuesto de fórmula (III), en la que la línea de trazos representa un enlace, A es C, B está ausente, m es 2, n es 1 y R^3 y R^4 son como se han definido previamente para la fórmula (III), usando ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a aproximadamente la temperatura ambiente.

CATEDRA HOCH MORENO

Como alternativa, cuando P es bencilo, el compuesto (VIII) puede convertirse, en dos etapas, en el mismo compuesto de fórmula (III). Por ejemplo, en la primera etapa, puede realizarse una deshidratación en tolueno a reflujo usando ácido p-toluenosulfónico y un aparato Dean-Stark. La N-desprotección del alqueno resultante (derivado de 1,2,3,6-tetrahidropiridina) en la segunda etapa, puede conseguirse usando cloroformiato de 1-cloroetilo en tolueno a reflujo, seguido por tratamiento de la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, con metanol o etanol.

Esta piperidina insaturada puede convertirse en un compuesto de fórmula (III), en la que la línea de trazos no representa un enlace, A es CH, B está ausente, m es 2, n es 1 y R^3 y R^4 son como se han definido previamente para la fórmula (III) en condiciones catalíticas convencionales, de transferencia catalítica o de hidrogenación. Como alternativa, estas condiciones de hidrogenación pueden emplearse para convertir el N-bencilalqueno descrito previamente (derivado de 1,2,3,6-tetrahidropiridina) en el mismo derivado de piperidina, directamente en una etapa. Además, esta piperidina totalmente saturada también puede conseguirse en una etapa, a partir del compuesto (VIII), cuando P es Boc, mediante hidrogenación iónica convencional, usando, por ejemplo, trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano.

PATRICIA HOCH MORCHO
INGLÉS Y ALEMÁN
C/ [illegible], 113
Tel.: [illegible] MADRID

Pueden obtenerse otras aminas de fórmula (III), cuando no se pueden adquirir en el mercado ni estén descritas más adelante, mediante analogía con los procedimientos descrito en la sección de Preparaciones o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con libros de texto convencionales de química orgánica o con la bibliografía anterior, a partir de materiales de partida fácilmente adquiribles, usando reactivos y condiciones de reacción apropiadas.

Además, las personas especialistas en la técnica conocerán las variaciones y alternativas a estos procedimientos descritos más adelante en la sección de Ejemplos y Preparaciones, que permiten obtener los compuestos definidos por la fórmula (I).

Las sales de bases farmacéutica y veterinariamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse de una forma convencional. Por ejemplo, una solución del ácido hidroxámico se trata con la base apropiada, bien pura o en un disolvente adecuado, y la sal resultante se aísla por filtración o por evaporación del disolvente de reacción al vacío. Las sales de adición de ácidos farmacéutica y veterinariamente aceptables pueden obtenerse de una forma análoga, mediante el tratamiento de una solución de un compuesto básico de fórmula (I) con el ácido apropiado. Ambos tipos de sales pueden formarse e

PATENTES H.CH MORENO

interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se determinaron por los siguientes procedimientos de ensayo, que se basan en la capacidad de los compuestos para inhibir la escisión de diversos péptidos fluorogénicos por las MMP 1, 2, 3, 9, 13 y 14.

Los ensayos para las MMP 2, 3, 9 y 14 se basan en el protocolo original descrito en FEBS, 1992, 296, 263, con las pequeñas modificaciones descritas más adelante.

Inhibición de MMP-1

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-1 se preparó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de MMP-1 (1 μM) mediante la adición de acetato aminofenilmercúrico (APMA), a una concentración final de 1 mM, durante 20 minutos a 37°C. Después, la MMP-1 se diluyó en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnSO_4$ 20 μM y un 0,05% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en este ensayo fue Dnp-Pro-β-ciclohexil-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH_2 como se describió originalmente en Anal. Biochem., 1993, 212,

PATRICIA REY MORENO
MADRID

23

58. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C antes de la determinación de fluorescencia (escisión del sustrato) usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y a una longitud de onda de emisión de 440 nm. La potencia de inhibición se medió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones de compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-2, MMP-3 y MMP-9

Preparación Enzimática

Los dominios catalíticos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 se prepararon en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de MMP-2, MMP-3 o MMP-9 (1 μM)

PE... SR MORENO
... C. ...
Telef. 91 ... MADRID

mediante la adición de APMA. Para MMP-2 y MMP-9, se añadió una concentración final de APMA de 1 mM, seguido de incubación durante 1 hora a 37°C. MMP-3 se activó por la adición de APMA 2 mM, seguido de incubación durante 3 horas a 37°C. Después, las enzimas se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 10 mM y un 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en los ensayos fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) como se describe originalmente en J. Biol. Chem., 1994, 269, 20952. Este sustrato se seleccionó porque tenía una velocidad de hidrólisis equilibrada contra las MMP 2, 3 y 9 (k_{cat}/k_m de 54.000, 59.400 y 55.300 $s^{-1}M^{-1}$, respectivamente). La concentración final del sustrato usada en el ensayo fue de 5 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato.

PATENTES HOCH MORENO
... Y HERMAN
... NO. 113
... MADRID
Tel. ...

215

Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C, antes de la determinación de fluorescencia usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK), a una longitud de onda de excitación de 328 nm y a una longitud de onda de emisión de 393 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-13

Preparación Enzimática

Se preparó una MMP-13 recombinante humana en PanVera Corporation (Madison, Wisconsin) y se caracterizó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de 1,9 mg/ml con APMA 2 mM durante 2 horas a 37°C. Después, la MMP-13 se diluyó en tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnCl_2$ 20 μM y un 0,02% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración 5,3 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1,3 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 μM.

MORENO
Telef. 91 [illegible] 90 - MADRID

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. La adición de sustrato a cada pocillo inició la reacción. La intensidad de fluorescencia se determinó usando un fluorímetro de placas de 96 pocillos (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA) a una longitud de onda de excitación de 360 nm y a una longitud de onda de emisión de 460 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-14

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-14 se preparó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de enzima 10 μM durante 20 minutos a 25°C, después de la adición de 5 μg/ml de tripsina (Sigma, Dorset, UK). Después, la actividad tripsina se neutralizó mediante la adición de 50 μg/ml de inhibidor de tripsina de soja (Sigma, Dorset, UK) antes de la dilución de esta solución madre de

AURID

enzima en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 nM, $CaCl_2$ 10 mM, 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) como se describe en J. Biol. Chem., 1996, 271, 17119.

Determinación de la inhibición enzimática

Esta se realizó como se describe para las MMP 2, 3 y 9.

En la terapia humana, los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos, pueden administrarse solos, pero generalmente se administran mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional.

Pueden administrase por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, bien solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. También pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, y se usan de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias,

Tel. 5

por ejemplo, suficientes sales o monosacáridos como para hacer la solución isotónica con la sangre. Para otras vías de administración parenteral, tales como la bucal o la sublingual, pueden administrase en forma de comprimidos o grageas que pueden formularse de una manera convencional.

Además, los compuestos y sus sales pueden administrarse por vía tópica en forma de cremas estériles, geles, suspensiones, lociones, pomadas, polvos finos, pulverizaciones, vendas con fármacos incorporados o mediante un parche cutáneo. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que consta de una emulsión acuosa o aceitosa de polietilenglicoles o parafina líquida, o pueden incorporarse en una pomada que consta de una base de parafina blanda de cera blanca, o como un hidrogel con derivados de celulosa o de poliacrilato u otros modificadores de la viscosidad, o en forma de un polvo seco, pulverización líquida o aerosol con butano/propano, HFA o CFC como propulsores, o como una venda con fármaco incorporado, bien como una venda de tul, vendas de gasa impregnadas con parafina blanca blanda o con polietilenglicol o vendas de película con hidrogel, hidrocoloides o alginatos. Además, los compuestos y sales pueden administrarse por vía intraocular como una gota ocular con tampones apropiados, modificadores de la viscosidad (por ejemplo, derivados de celulosa), conservantes (por ejemplo, cloruros de benzalconio (BZK)) y agentes para ajustar la

Teléf. 91 [illegible] MADRID

tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico).

Todas tales formulaciones también pueden contener estabilizantes y conservantes.

Dependiendo de la vía de administración a los pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de fórmula (I) y sus sales puede ser de 0,001 a 20 mg/kg, en una sola dosis o en dosis divididas. Así pues, por ejemplo, los comprimidos o las cápsulas pueden contener de 0,02 a 500 mg de compuesto activo para la administración una sola vez o dos ó más veces según sea apropiado.

En cualquier caso, el médico determinará la dosificación real que sea más apropiada para un paciente individual y que variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que sean necesarios intervalos de dosificación mayores o menores y tales casos están dentro del alcance de la invención.

Para uso veterinario, un compuesto de fórmula (I) o una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de las dos entidades, se administra en forma de una formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiada para

PAT... MORENO
... 113
... MADRID
Telé...

un animal particular.

Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las dos entidades, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, proporciona una formulación veterinaria que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de las dos entidades, junto con un diluyente o vehículo veterinariamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las dos entidades, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento humano.

Además, proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una formulación veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso para un medicamento animal.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un

MADRID

compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de MMP.

También proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, para la fabricación de un medicamento animal para el tratamiento curativo o profiláctico de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de MMP.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento curativo o profiláctico de la rotura de placas ateroscleróticas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración tisular, reparación de heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

Telef. 91 [illegible] MADRID

Además proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo o un solvato veterinariamente aceptable que contiene cualquiera de los mismos, para la fabricación de un medicamento animal para el tratamiento curativo o profiláctico de la rotura de placas ateroscleróticas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración tisular, reparación de heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

Además, la invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una afección médica para la que está indicado un inhibidor de MMP, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica o una formulación veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores.

Además, la invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la rotura de placas ateroscleróticas,

PE... MORENO
...MAN
INC. ... no. 113
... MADRID
Telef. 91...

infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración tisular, reparación de heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias, en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica o una formulación veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores.

La invención también incluye cualquier nuevo intermedio descrito en este documento, por ejemplo, los de fórmula (II).

La síntesis del compuesto de la invención y de los intermedios para uso en este documento, se ilustra mediante los siguientes Ejemplos y Preparaciones.

Temperatura ambiente significa de 20 a 25°C.

Cromatografía ultrarrápida se refiere a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kiesegel 60, malla 230-400).

Los puntos de fusión están sin corregir.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H se registraron usando un espectrómetro Bruker AC300, Varian

MARÍA JESÚS MORENO
C/ ... Y L. MAN
... ALBERTO, 113
Tel... MADRID

Unity Inova-300 o Varian Unity Inova-400 y, en todos los casos, fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano, usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete, m, multiplete; a, ancho.

Los espectros de masas se registraron usando un espectrómetro de masas Finnigan Mat. TSQ 7000 o un Fisons Instruments Trio 1000. LRMS significa espectro de masas de baja resolución y los iones calculados y observados mencionados se refieren a la composición isotópica de menor masa.

EJEMPLO 1

N-Hidroxi-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetamida

Se añadió carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 8 (186 mg, 0,5 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1,5 mmoles), tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, se dejó enfriar, se diluyó con agua (15 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla después se calentó brevemente a 100°C, se dejó enfriar y se filtró. El material así obtenido se lavó

PATENTES MORENO
MADRID

secuencialmente con agua y con acetato de etilo y después se secó al vacío proporcionando el compuesto del título (125 mg, 67%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 216-218°C. Encontrado: C, 61,05; H, 5,35; N, 7,41. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$ requiere C, 61,27; H, 5,41; N, 7,52%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,62 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,24 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

LRMS (APCI) (Ionización química a presión atmosférica): 373 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 2

N-Hidroxi-2-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (58%), p.f. 190-191°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 9, usando el procedimiento de Ejemplo 1. Encontrado: C, 62,05; H, 5,74; N, 7,12. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requiere C, 62,16; H, 5,74; N, 7,25%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,30-7,48 (m, 7H), 9,20 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): 388 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 3

N-Hidroxi-2-[4-(4-fenilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (62%), p.f. 200-

PATRICIA ECHE MORENO
INGENIEROS Y ALEMAN
C. Conde de Xiquena, 113
Telef. 91 [illegible] - MADRID

°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 10, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 60,96; H, 5,86; N, 6,97. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ requiere C, 60,94; H, 5,92; N, 7,48%.

δ ($DMSO_{d6}$): 1,63 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,54-7,60 (m, 4H), 9,18 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización); 375 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 4

N-Hidroxi-2-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil)acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (76%), p.f. 175-176°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 11, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 52,41; H, 5,39; N, 9,35. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$ requiere C, 52,69; H, 5,44; N, 9,45%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,58 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,23-7,48 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

EJEMPLO 5

N-Hidroxi-2-(4-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (44%), p.f. 185-187°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 12, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 52,08; H, 6,04; N, 9,23. $C_{13}H_{18}N_2O_4S$ requiere C, 52,33; H, 6,08; N, 9,39%.

ADRID

δ ($DMSO_{d6}$): 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,15-7,33 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 6

N-Hidroxi-2-(4-bencilpiperidin-1-ilsulfonil)acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (35%), p.f. 132-135°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 13, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 53,66; H, 6,43; N, 8,82. $C_{14}H_{20}N_2O_4S$ requiere C, 53,83; H, 6,45; N, 8,97%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,13 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 2,49 (d, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

EJEMPLO 7

N-Hidroxi-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsufonil]pent-4-enamida

Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (100 mg, 0,26 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 15 (70 mg, 0,18 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,03 ml, 0,18 mmoles) en dimetilformamida anhidra (1 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (37 mg, 0,53 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,12 ml, 0,7 mmoles) en dimetilformamida anhidra (0,5 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y después se repartió

PATRICIA VIGIL MORENO
ING. [illegible] MAN
[illegible] 113
MADRID

entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH 7). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol (97:3) como eluyente, dando el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido incoloro amorfo. δ ($DMSO_{d6}$): 2,50-2,80 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,03-5,18 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,23 (s a, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,67 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

LRMS (Termonebulizador): 413 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 8

N-Hidroxi-2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enamida

Obtenida en forma de un sólido (13%) a partir del compuesto del título de la Preparación 17, usando el procedimiento del Ejemplo 7, pero con un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 2,25 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,10-5,22 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,03 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 9

N-Hidroxi-5-fenil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-

ISCH MORENO
LPMAN
113
MADRID

tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pentanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (35%), p.f. 150°C (descomp.), a partir del compuesto del título de la Preparación 18, usando el procedimiento del Ejemplo 1. δ ($DMSO_{d6}$): 1,50 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,10-7,54 (m, 10H), 7,63 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 492 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 10

N-Hidroxi-2-metil-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]propanamida

Obtenida en forma de un sólido amorfo (41%) a partir del compuesto del título de la Preparación 19, usando el procedimiento del Ejemplo 7. δ ($DMSO_{d6}$): 1,50 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,30-7,70 (m, 9H), 9,00 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

EJEMPLO 11

N-Hidroxi-1-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]ciclopentanocarboxamida

Obtenida en forma de un sólido (44%) a partir del compuesto del título de la Preparación 21, usando el procedimiento del Ejemplo 7, pero con diclorometano:metanol (99:1) como eluyente para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,27

Teléf. 91 [illegible] - MADRID

(s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,02 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

EJEMPLO 12

N-Hidroxi-2-etil-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-sulfonil]butanamida

Obtenida en forma de un sólido (56%) a partir del compuesto del título de la Preparación 23, usando el procedimiento del Ejemplo 7. δ ($DMSO_{d6}$): 0,90 (m, 6H), 1,95-2,13 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,[illegible] 4H), 9,03 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

EJEMPLO 13

N-Hidroxi-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]hexanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (72%), p.f. 186-189°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 25, usando el procedimiento del Ejemplo 7, pero con 1-metilpirrolidin-2-ona como disolvente de reacción y con cristalización en una mezcla de éter diisopropílico:acetato de etilo, en lugar de cromatografía ultrarrápida, como técnica de purificación. Encontrado: C, 63,03; H, 6,60; N, 6,43. $C_{23}H_{28}N_2O_4S$; 0,50 H_2O requiere C, 63,13; H, 6,68; N, 6,40%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,83 (t, 3H), 1,10-1,35 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,12 (s a, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,44 (m, 2H),

...RICH MORENO
...Y ALMAN
...Nº. 113
...ADRID
Telef. ...

7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 9,20 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H). LRMS (APCI): 429 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 14

N-Hidroxi-4-metil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (33%), p.f. 170-171°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 27, usando el procedimiento del Ejemplo 7, pero con un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 98:2) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($DMSO_{d6}$): 1,65 (s, 3H), 2,40-2,80 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 6,23 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,22 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 15

N-Hidroxi-2(R,S)-metil-2-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enamida

Obtenida en forma de una goma incolora (20%) a partir del compuesto del título de la Preparación 29, usando el procedimiento del Ejemplo 7, pero con un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 95:5) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 1,60 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,64 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,03 (s a, 1H), 7,20-7,44

Tel. 91 [illegible] - MADRID

232

(m, 8H).

LRMS (APCI): 441 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 16

N-Hidroxi-2-[3-(4-fenilfenoxi)azetidin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (66%) a partir del compuesto del título de la Preparación 32, usando el procedimiento del EJEMPLO 1. δ ($DMSO_{d6}$): 4,03 (s, 2H), 4,05 (dd, 2H), 5,09 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (m, 4H), 9,25 (s, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 364 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 17

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Se añadió carbonato potásico (406 mg, 3 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 41 (429 mg, 1 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (212 mg, 3 mmoles) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 6 horas, se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se evaporó a presión reducida, y después el residuo se trituró con éter diisopropílico y se cristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (148 mg, 34%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 151-152°C. Encontrado: C, 61,01;

PABLO KOCH MORENO
ING. Y ALEMAN
C/ ... 113
... MADRID

233 234

H, 6,04; N, 6,48. $C_{22}H_{26}N_2O_5S$ requiere C, 61,38; H, 6,09; N, 6,51%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,33 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,10 (s a, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 9,20 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 18

N-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetamida

Se añadió carbonato potásico (95 mg, 0,7 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 45 (170 mg, 0,4 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (49 mg, 0,7 mmoles) y metanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas, se dejó enfriar, se diluyó con tampón fosfato (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, y después el residuo se trituró con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (50 mg, 30%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 175-177°C. Encontrado: C, 58,84; H, 5,51; N, 6,70. $C_{20}H_{20}N_2O_5S$; 0,10 CH_2Cl_2 requiere C, 58,75; H, 5,45; N, 6,82%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,63 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,47 (d, 2H), 9,23 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

Telef. 91 5...

234

LRMS (Termonebulización): 420 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 19

N-Hidroxi-2-[4-(3-metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida

Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (274 mg, 0,72 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 50 (200 mg, 0,48 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,08 ml, 0,48 mmoles) en dimetilformamida anhidra (4 ml) en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 1,44 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,33 ml, 1,9 mmoles), la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 3 horas, y después se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH 7). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, y después el residuo se trituró con éter diisopropílico, dando el compuesto del título (71 mg, 36%) en forma de un sólido amorfo incoloro, p.f. 156-158°C. Encontrado: C, 60,80; H, 6,17; N, 6,25. $C_{22}H_{26}N_2O_5S$; 0,10 H_2O requiere C, 61,12; H, 6,11; N, 6,48%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,51 (s, 6H), 2,57 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,25 (s a, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 9,24 (s a, 1H), 10,79 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

...R NUÑEZ
...ALEMANY
...g no. 113
...ADRID
Telef. 91...

EJEMPLO 20

N-Hidroxi-2-[4-(3-fluoro-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (40%), p.f. 184-188°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 47, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 58,39; H, 4,90; N, 6,84. $C_{19}H_{19}FN_2O_4S$ requiere C, 58,45; H, 4,91; N, 7,17%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,61 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 6,35 (s a, 1H), 7,33-7,60 (m, 8H), 9,23 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 408 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 21

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (76%), p.f. 168-170°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 56, usando el procedimiento del Ejemplo 1. δ ($DMSO_{d6}$): 1,34 (t, 3H), 2,61 (m, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,25 (s a, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 9,22 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 434 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 22

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

PAT... ...GH MORENO
... ...MAN
... ... no. 113
... ...ADRID
Telé...

Obtenida en forma de un sólido incoloro (76%), p.f. 162-165°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 61, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 60,26; H, 5,86; N, 6,43. $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ requiere C, 60,56; H, 5,81; N, 6,73%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,20 (s a, 1H), 6,83-6,94 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 9,22 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 416 $(M)^+$.

EJEMPLO 23

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (58%), p.f. 151-154°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 63, usando el procedimiento del Ejemplo 1. Encontrado: C, 62,75; H, 6,24; N, 6,26. $C_{22}H_{26}N_2O_4S$; 0,50 H_2O requiere C, 62,39; H, 6,43; N, 6,61%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,20 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 3,47 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,27-7,38 (m, 3H), 9,22 (s a, 1H), 10,81 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 414 $(M)^+$.

EJEMPLO 24

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxamida

PATENTES HOEH MORENO
INGENIEROS CONSULTORES
MADRID
Telef.

Obtenida en forma de un sólido de color amarillo pálido (47%), p.f. 160-170°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 65, usando el procedimiento del Ejemplo 19. δ ($DMSO_{d6}$): 1,93 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,16 (s a, 1H), 6,83-6,94 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 9,21 (s a, 1H), 11,0 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 487 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 25

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido blanco (82%), p.f. 200-202°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 67, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se cristalizó en metanol. Encontrado: C, 60,02; H, 6,78; N, 5,45. $C_{25}H_{32}N_2O_6S$; CH_3OH requiere C, 59,98; H, 6,97; N, 5,38%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 7,33 (t, 1H), 9,16 (s a, 1H), 10,97 (s a, 1H).

LRMS (APCI) 489 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 26

N-Hidroxi-2-{4-[3-metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

PATENTES SUGRUE MORENO
ALCALA
MADRID

Obtenida en forma de un sólido blanco (47%), p.f. 161-163°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 74, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol:solución acuosa concentrada de amoniaco (90:10:1) como eluyente. Encontrado: C, 59,39; H, 6,58; N, 6,13. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$ requiere C, 59,72; H, 6,54; N, 6,06%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,49 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 3,75 (s, 8H), 6,87 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 8,99 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H). LRMS (Termonebulización): 480 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 27

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metoxifenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido blanco (39%), p.f. 134-136°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 77, usando el procedimiento del Ejemplo 26. Encontrado: C, 60,60; H, 6,80; N, 5,82. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ requiere C, 60,48; H, 6,77; N, 5,88%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,32 (t, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 3,76 (s, 5H), 4,02 (q, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 9,00 (s a, 1H), 10,76 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 494 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 28

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-

PATENTES KARL SIEGERT
MADRID

tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (87%), p.f. 152-154°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 79, usando el procedimiento del Ejemplo 19. Encontrado: C, 61,99; H, 6,47; N, 5,54. $C_{26}H_{32}N_2O_6S$ requiere C, 62,38; H, 6,44; N, 5,60%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,33 (t, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (d, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,21 (dd, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 4H), 6,18 (s a, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 9,22 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 501 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 29

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxamida

Se añadió paladio sobre sulfato de bario (5%, 5 mg) a una solución agitada del compuesto del título del Ejemplo 28 (50 mg, 0,1 mmoles) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (1 ml) y metanol (3 ml), y después la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 345 kPa durante aproximadamente 20 horas. Se añadió una porción adicional de paladio sobre sulfato de bario (5%, 5 mg) y se continuó la hidrogenación durante un período adicional de 20 horas. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en una mezcla de éter-

M. MORENO
AN
113
MADRID

240 240

hexano, produciendo el compuesto del título (34 mg, 66%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 165-167°C. Encontrado: C, 60,81; H, 6,76; N, 5,35. $C_{26}H_{34}N_2O_6S$; 0,50 H_2O requiere C, 61,03; H, 6,89; N, 5,47%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,35 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,40 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (dd, 2H), 3,20 (dd, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,80-6,92 (m, 3H), 7,07-7,17 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 9,18 (s a, 1H), 11,0 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 520 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 30

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (33%), p.f. 116-118°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 81, usando el procedimiento del Ejemplo 19. Encontrado: C, 62,52; H, 6,47; N, 6,00. $C_{24}H_{30}N_2O_5S$ requiere C, 62,86; H, 6,59; N, 6,11%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,34 (t, 3H), 1,52 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 4H), 6,18 (s a, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 9,03 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 459 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 31

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (48%), p.f. 179-

ANTONIO MORENO
Telél.

180°C (cristalizada en éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la Preparación 82, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 60,72; H, 6,49; N, 6,36. $C_{22}H_{28}N_2O_5S$ requiere C, 61,09; H, 6,53; N, 6,48%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,31 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 433 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 32

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (53%), p.f. 172-174°C (cristalizada en éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la Preparación 84, usando el procedimiento del Ejemplo 19. Encontrado: C, 62,20; H, 6,99; N, 6,02. $C_{24}H_{32}N_2O_5S$ requiere C, 62,58; H, 7,00; N, 6,08%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,31 (t, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,30 (dd, 1H), 8,98 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 461 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 33

N-Hidroxi-2-{4-[3-metil-4-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

PA... X'PH MORENO
... C/ ... ns, 113
C. ... Teléf. 519 ... - MADRID

Obtenida en forma de un sólido amorfo incoloro (50%) a partir del compuesto del título de la Preparación 85, usando el procedimiento del Ejemplo 17. δ ($DMSO_{d6}$): 2,33 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,12 (s a, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 34

N-Hidroxi-2-{4-[3-metil-4-(piridin-3-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetami...

Obtenida en forma de un sólido incoloro (57%), p.f. 132-136°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 86, usando el procedimiento del Ejemplo 31. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,12 (s a, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,55 (m, 2H), 9,20 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 35

N-Hidroxi-2-{4-[3-metil-4-(piridin-4-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (20%), p.f. 165-167°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 87, usando el procedimiento del Ejemplo 31. δ ($DMSO_{d6}$): 2,26 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (m,

PETER MAR MORENO

2H), 6,12 (s a, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35-7,42 (m, 4H), 8,62 (d, 2H), 9,20 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 36

N-Hidroxi-2-{4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (30%), p.f. 184-187°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 91, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:etanol (98:2) como eluyente. δ ($DMSO_{d6}$): 1,30 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,30 (q, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 9,00 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H).

HRMS (Espectrometría de masas de alta resolución) (de iones positivos por electromebulización): 462,206 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 37

N-Hidroxi-4-{4-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (68%), p.f. 191-193°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 93, usando el procedimiento del Ejemplo 19, pero con cristalización del residuo en metanol. δ ($DMSO_{d6}$): 1,93 (m,

PABLO ISLA MORENO
ARIAS Y ARIAS, 113
MADRID

244

2H), 2,40 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,11 (s a, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,22 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 443 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 38

N-Hidroxi-4-{4-[4-(4-etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsufonil}tetrahidropiran-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (36%), p.f. 159-161°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 95, usando el procedimiento del Ejemplo 19, pero con cristalización del residuo en una mezcla de diclorometano-éter diisopropílico. δ ($DMSO_{d6}$): 1,35 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,38 (d, 2H), 2,50 (s a, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,98 (s a, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,15 (s a, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).
LRMS (Termonebulización): 515 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 39

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-hidroximetilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (63%), p.f. 174-176°C (cristalizada en una mezcla de metanol-éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la

Tel. 519 05 90 - MADRID

Preparación 97, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 60,35; H, 5,75; N, 6,70. $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ requiere C, 60,56; H, 5,81; N, 6,73%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,22 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 5,19 (t, 1H intercambiable), 6,20 (s a, 1H), 7,15-7,42 (m, 7H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 417 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 40

N-Hidroxi-2-metil-2-{4-[3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}propanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (51%), p.f. 158-160°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 100, usando el procedimiento del Ejemplo 19. δ ($DMSO_{d6}$): 1,50 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,23 (s a, 1H), 7,34-7,48 (m, 3H), 7,63 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,04 (t, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,04 (s a, 1H), 10,8 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 466 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 41

N-Hidroxi-2-{4-[3-metil-4-(3-metiltiofenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (17%), a partir del compuesto del título de la Preparación 102, usando el procedimiento del Ejemplo 1. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (s,

PETRA VIÑAS MORENO
[illegible] MAN
[illegible] nº. 113
[illegible] MADRID
Telef. [illegible]

2H), 6,22 (s a, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 9,22 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 432 $(M)^+$.

EJEMPLO 42

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-metoximetilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (28%), p.f. 151-153°C (cristalizada en una mezcla de acetato de etilo-éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la Preparación 104, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 60,16; H, 6,00; N, 6,28. $C_{22}H_{26}N_2O_5S$; 0,10 H_2O requiere C, 60,11; H, 6,19; N, 6,37%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,22 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 432 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 43

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-[2-metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (64%), p.f. 158-160°C (cristalizada en acetato de etilo), a partir del compuesto del título de la Preparación 107, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 59,78; H, 6,10; N, 6,01. $C_{23}H_{28}N_2O_6S$ requiere C, 59,98; H, 6,13; N, 6,08%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,47 (t,

PATRICIA RUIZ MORENO
INGENIERO INDUSTRIAL
C. [illegible]
Telef. [illegible] MADRID

2H), 3,66 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,20 (s a, 1H), 6,89 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 460 $(M)^+$.

EJEMPLO 44

N-Hidroxi-2-{4-[4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (56%), p.f. 158-162°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 112, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 57,01; H, 5,47; N, 5,26. $C_{22}H_{26}N_2O_5S$; 0,60 CH_2Cl_2 requiere C, 56,61; H, 5,30; N, 5,84%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 6,20 (s a, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 428 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 45

N-Hidroxi-2-{4[3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (50%), p.f. 168-170°C (cristalizada en éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la Preparación 116, usando el procedimiento del Ejemplo 17, con la excepción de que se usó

PATENTES MORENO
ING
C
Tel
MADRID

tetrahidrofurano como disolvente adicional para la reacción. Encontrado: C, 54,96; H, 4,73; N, 5,97. $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$; 0,25 H_2O requiere C, 54,96; H, 4,72; N, 6,10%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,22 (s a, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,68 (m, 4H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 455 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 46

N-Hidroxi-2-[4-(4-fenoxifenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (13%), p.f. 176-179°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 119, usando el procedimiento del Ejemplo 17, con la excepción de que se usó diclorometano como disolvente adicional para la reacción. Encontrado: C, 57,92; H, 5,62; N, 6,97. $C_{19}H_{22}N_2O_5S$; 0,20 H_2O requiere C, 57,91; H, 5,73; N, 7,11%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,96 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 392 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 47

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-[2-metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (42%), p.f. 155-156°C, a partir del compuesto de la Preparación 122, usando

PATENTES MORELLÓN
INGENIEROS
c/ ... 113
Teléf. 91 ... MADRID

249

el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol (97:3) como eluyente, antes de la cristalización en una mezcla de diclorometano-éter diisopropílico. δ ($DMSO_{d6}$): 1,50 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,74 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,80-6,92 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 9,02 (s a, 1H), 10,7 (s a, 1H).

LRMS (Electronebulización): 513 $(M+Na)^+$.

EJEMPLO 48

N-Hidroxi-4-metoxi-2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]butanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (39%), p.f. 135-136°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 124, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol (97:3) como eluyente, antes de la cristalización en éter diisopropílico. δ ($DMSO_{d6}$): 2,10 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,87 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,43 (m, 2H), 9,22 (s a, 1H), 10,95 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 444 $(M)^+$.

EJEMPLO 49

...N MORENO
...RID
Telef. ...

N-Hidroxi-4-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (91%), p.f. 188-190°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 126, usando el procedimiento del Ejemplo 38. Encontrado: C, 61,89; H, 6,15; N, 5,94. $C_{24}H_{28}N_2O_5S$; 0,50 H_2O requiere C, 61,91; H, 6,28; N, 6,02%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,95 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (d, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,87 (dd, 2H), 4,00 (s a, 2H), 6,17 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,42 (m, 2H), 9,22 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 457 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 50

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}indano-2-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (63%), p.f. 199-202°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 130, usando el procedimiento del Ejemplo 19, pero con cristalización del residuo en éter diisopropílico. Encontrado: C, 66,25; H, 6,18; N, 5,18. $C_{29}H_{32}N_2O_5S$; 0,30 H_2O requiere C, 61,21; H, 6,25; N, 5,33%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,55 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,77 (m, 7H), 6,87 (m, 3H), 7,07-7,35 (m, 8H), 9,10 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).

PATENTES Y MARCAS MORENO
JUAN BRAVO, 3B
28006 MADRID
Telef. 91 ...

EJEMPLO 51

N-Hidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclobutanocarboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (52%), p.f. 157-160°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 132, usando el procedimiento del Ejemplo 50. Encontrado: C, 62,79; H, 6,60; N, 5,93. $C_{24}H_{30}N_2O_5S$ requiere C, 62,86; H, 6,59; N, 6,11%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,57 (m, 5H), 2,97 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,87 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 9,10 (s a, 1H), 10,92 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 459 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 52

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-1-metilpiperidino-4-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (13%), a partir del compuesto del título de la Preparación 134, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol:solución acuosa concentrada de amoniaco (90:10:1) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,79 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,91 (d a, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H).

Telél. 91 ... ADRID

LRMS (Termonebulización): 502 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 53

N-Hidroxi-3-fenil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]propanamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (31%), p.f. 202-205°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 136, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se trituró con diclorometano. Encontrado: C, 66,05; H, 5,82; N, 6,15. $C_{26}H_{26}N_2O_4S$; 0,50 H_2O requiere C, 66,22; H, 5,77; N, 5,94%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,60 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,03 (m, 3H), 6,07 (s a, 1H), 7,16-7,36 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 9,17 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 463 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 54

N-Hidroxi-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]indano-2-carboxamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (27%), p.f. 159-161°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 138, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente, seguida de trituración con éter diisopropílico. δ ($DMSO_{d6}$): 2,55 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,34-7,53 (m,

Teléf. 51...ADRID

5H), 7,65 (m, 4H), 9,15 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 463 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 55

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (60%), p.f. 181-183°C (cristalizada en éter), a partir del compuesto del título de la Preparación 142, usando el procedimiento del Ejemplo 17, con la excepción de que se usó tetrahidrofurano como disolvente adicional para la reacción. Encontrado: C, 54,65; H, 4,61; N, 6,13. $C_{20}H_{20}ClFN_2O_4S$ requiere C, 54,73; H, 4,59; N, 6,38%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,24 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,22 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,56 (m, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 439 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 56

N-Hidroxi-2-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (69%), p.f. 165-167°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 146, usando el procedimiento del Ejemplo 45. Encontrado: C, 58,60; H, 5,10; N, 6,01. $C_{21}H_{22}N_2O_6S$ requiere C, 58,59; H, 5,15; N, 6,51%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,22 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,20 (s a,

P... H MORENO
...AN
c. ... 113
Telef. 519 59 90 - MADRID

254

1H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H). LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 57

N-Hidroxi-2-{4-[4-(2-fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (32%), p.f. 160-163°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 150, usando el procedimiento del Ejemplo 17, con la excepción de que se usó tetrahidrofurano como disolvente adicional para la reacción. δ ($DMSO_{d6}$): 2,12 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,21 (s a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (m, 1H). LRMS (APCI): 405 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 58

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (61%), p.f. 172-174°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 151, usando el procedimiento del Ejemplo 57. Encontrado: C, 59,36; H, 6,08; N, 5,87. $C_{22}H_{26}N_2O_6S$ requiere C, 59,18; H, 5,87; N, 6,27%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,25 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,19 (s a, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H),

Tel. 91 359 55 00 - MADRID

10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 447 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 59

N-Hidroxi-2-{4-[4-(indan-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (58%), p.f. 149-152°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 152, usando el procedimiento del Ejemplo 17. δ ($DMSO_{d6}$): 2,03 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,19 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 60

N-Hidroxi-2-{4-[3-metil-4-(3-trifluorometoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (13%), p.f. 154°C (cristalizada en una mezcla de diclorometano-éter diisopropílico), a partir del compuesto del título de la Preparación 153, usando el procedimiento del Ejemplo 17. δ ($DMSO_{d6}$): 2,23 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,22 (s a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,58 (t, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 488 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 61

PATENTES MORENO
ING
Telef. MADRID

N-Hidroxi-2-[4-(4-fenil-3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (43%), p.f. 143-145°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 157, usando el procedimiento del Ejemplo 17. Encontrado: C, 54,63; H, 4,35; N, 5,90. $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4S$ requiere C, 54,54; H, 4,35; N, 6,36%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,66 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 6,38 (s a, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 10,80 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 458 $(M+NH_4)^+$.

EJEMPLO 62

N-Hidroxi-2-{4-[4-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionamida

Obtenida en forma de un sólido incoloro (52%), p.f. 184-186°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 161, usando el procedimiento del Ejemplo 19. δ ($DMSO_{d6}$): 1,47 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,65 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 9,00 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 489 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 63

N-Hidroxi-2-{4-[4-(1,2-dimetilbenzoimidazol-5-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionamida

PATRICIA [illegible] UREÑO
INGL[illegible]AN
c/ [illegible] 113
Telef. 5[illegible] AURID

257 217

Obtenida en forma de un sólido incoloro (22%), p.f. 213-215°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 165, usando el procedimiento del Ejemplo 19. δ ($DMSO_{d6}$): 1,48 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,00 (s a, 1H), 11,75 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 485 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 64

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-cianofenil)-3-metilfenil][illegible]ilsulfonil}-2-metilpropionamida

Se añadió paladio sobre sulfato de bario (5%, 10 mg) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 168 (70 mg, 0,13 mmoles) en metanol (2 ml), y después la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 345 kPa durante aproximadamente 20 horas. Se añadió una porción adicional de paladio sobre sulfato de bario (5%, 10 mg) y se continuó la hidrogenación durante un período adicional de 4 días. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida, usando metanol:diclorometano (5:95) como eluyente, dando el compuesto del título (13 mg, 23%) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,63 (s, 6H), 1,63-1,95 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,04-

ADRID

7,20 (m, 3H), 7,50-7,70 (m, 4H).

IR (KBr) 2240 cm^{-1} para ciano.

EJEMPLO 65

N-Hidroxi-2-{4-[4-(5-etoxipiridin-3-il)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionamida

Obtenida en forma de una espuma incolora (62%), a partir del compuesto de la Preparación 172, usando el procedimiento del Ejemplo 19, con la excepción de que el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol (95:5) como eluyente. δ ($DMSO_{d6}$): 1,32 (t, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,98 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H). LRMS (Termonebulización): 462 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 66

N-Hidroxi-2-{4-[4-(3-[2-hidroxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida

Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametiluronio (510 mg, 1,15 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 178 (530 mg, 0,76 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,20 ml, 0,9 mmoles) en dimetilformamida anhidra (4 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (188 mg, 2,2

259

mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,6 ml, 2,7 mmoles), la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, y después se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH 7). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml), se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,4 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano; 1,4 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH 7). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol:solución acuosa concentrada de amoniaco (90:10:1) como eluyente, seguida de cristalización en una mezcla de metanol-agua, proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (155 mg, 43%), p.f. 147-150°C. Encontrado: C, 60,26; H, 6,81; N, 5,76. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ requiere C, 60,48; H, 6,77; N, 5,88%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,49 (s, 6H), 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,74 (m, 4H), 4,02 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,10 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 9,00 (s a, 1H), 10,75 (s a, 1H).

PREPARACIÓN 1

4-Hidroxi-4-(4-fenilfenil)piperidin-1-carboxilato de t-

PAT.
Tel:
R.D

butilo

Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (8 ml, 20 mmoles) durante aproximadamente 10 minutos, a una mezcla agitada de 4-bromobifenilo (4,66 g, 20 mmoles), éter anhidro (100 ml) y tetrahidrofurano anhidro (10 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 1 hora más, se añadió una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de t-butilo (3,98 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 3 horas y se inactivó con una solución acuosa de cloruro amónico, y después la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. La cristalización del residuo en éter diisopropílico dio el compuesto del título (4,29 g) en forma de un sólido incoloro, p.f. 144-146°C. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 4,06 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,50-7,65 (m, 6H).

LRMS (APCI): 354 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 2

4-(4-Fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 1 (4,2 g, 11,9 mmoles) en diclorometano (20 ml), a temperatura

Tele. ambiente

261

ambiente. Después de 3 horas más, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, y después los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título (2,79 g) en forma de un sólido incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,53 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,20 (s a, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 236 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 3

1-Bencil-4-hidroxi-4-(4-fenilfenil)piperidina

Se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (39 ml, 63 mmoles) a una solución agitada de 4-bromobifenilo (11,7 g, 50 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -50°C, mientras que se aseguraba que la temperatura de reacción se mantenía por debajo de -40°C. Después de 1 hora más, se añadió una solución de 1-bencil-4-oxopiperidina (10,4 g, 55 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -40°C. A continuación se retiró el baño de refrigeración y, después de 1 hora más, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a

ING. ... MADRID
Telef. ...

262 2A

presión reducida, después el residuo se cristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (13,9 g) en forma de un sólido incoloro. δ ($DMSO_{d6}$): 1,80 (d, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 4,33 (d, 2H), 7,28-7,75 (m, 14H), 11,30 (s a, 1H).

PREPARACIÓN 4

1-Bencil-4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Una solución del compuesto del título de la Preparación 3 (13,8 g, 40,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (15,3 g, 80,4 mmoles) en tolueno (100 ml), se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que se retiró todo el agua (aproximadamente 2 horas), después se dejó enfriar y se diluyó con agua (200 ml). La mezcla resultante se basificó con una solución acuosa concentrada de amoniaco y se extrajo con diclorometano (4 x 200 ml), después los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (10,6 g) en forma de un sólido blanquecino. δ ($CDCl_3$): 2,57 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,20-7,60 (m, 14H).

PREPARACIÓN 5

4-(4-Fenilfenil)piperidina

Una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 4 (5,07 g, 15,6 mmoles), formiato amónico (4 g, 62 mmoles), hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) y

PATRICIA ALCÓN MORENO
INDUSTRIAN
c. [illegible], 113
Teléf. 91[illegible] MADRID

metanol (50 ml), se calentó a reflujo durante 4,5 horas, se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre solución 2 M de hidróxido sódico acuoso y diclorometano. La fase orgánica se separó y se combinó con extractos de diclorometano (3 x 100 ml) de la fase acuosa, y después las soluciones de diclorometano reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión, produciendo el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido blanquecino, p.f. 104-107°C. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s a, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,62 (m, [illegible] 2H), 3,19 (d, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,53 (m, 4H).

PREPARACIÓN 6

4-Hidroxi-4-(3-metil-4-fenilfenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (60%), p.f. 142-144°C, a partir de 4-bromo-2-metilbifenil (J. Amer. Chem. Soc., 1926, 48, 1372) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 1. δ ($CDCl_3$): 1,48 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,20-7,42 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 468 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 7

4-(3-Metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un sólido incoloro (90%) a partir del compuesto del título de la Preparación 6, usando el

PATENTES ELZABURU MORENO
ALBAN
MADRID
Telef.

procedimiento de la Preparación 2. δ ($CDCl_3$): 1,85 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,20-7,42 (m, 8H).

LRMS (APCI): 250 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 8

2-[4-(4-Fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de clorosulfonilacetato de metilo (0,35 g, 2 mmoles) en diclorometano (2 ml), a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 2 (470 mg, 2 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,3 ml, 2 mmoles) en diclorometano (8 ml) a aproximadamente 0°C, el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 182-183°C. Encontrado: C, 64,32; H, 5,59; N, 3,77. $C_{20}H_{21}NO_4S$ requiere C, 64,66; H, 5,70; N, 3,77%. δ ($CDCl_3$): 2,66 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,53-7,60

PATENTES MORENO
ING
C
Telef. 91
ADRID

265

(m, 4H).

LRMS (APCI): 372 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 9

2-[4-(3-Metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (30%), p.f. 104-105°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 7 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8. Encontrado: C, 65,18; H, 6,03; N, 3,59. $C_{21}H_{23}NO_4S$ requiere C, 65,43; H, 6,01; N, 3,63%. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,20-7,47 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 386 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 10

2-[4-(4-Fenilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (27%), p.f. 169-170°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 5 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8. Encontrado: C, 63,99; H, 6,18; N, 3,69. $C_{20}H_{23}NO_4S$ requiere C, 64,32; H, 6,21; N, 3,75. δ ($CDCl_3$): 1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,97 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,40 (t, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H).

PREPARACIÓN 11

266

2-(4-Fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil)acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (20%), p.f. 93-94°C, a partir de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8. Encontrado: C, 56,86; H, 5,79; N, 4,76. $C_{13}H_{17}NO_4S$ requiere C, 56,93; H, 5,80; N, 4,74%. δ ($CDCl_3$): 2,62 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,00 (s a, 1H), 7,22-7,35 (m, 5H).

PREPARACIÓN 12

2-(4-Fenilpiperidin-1-ilsulfonil)acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (35%), p.f. 98-100°C, a partir de 4-fenilpiperidina y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8. Encontrado: C, 56,43; H, 6,41; N, 4,64. $C_{14}H_{19}NO_4S$ requiere C, 56,55; H, 6,44; N, 4,71%. δ ($CDCl_3$): 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,15-7,33 (m, 5H).

PREPARACIÓN 13

2-(4-Bencilpiperidin-1-ilsulfonil)acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo (24%) a partir de 4-bencilpiperidina y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8, pero con un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 95:5) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 1,30 (m,

PATENTIA VON MORENO
INGE... Y ... MAN
c ... ...RID
Tele...

267 24

2H), 1,62 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,54 (d, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,24 (m, 2H).

LRMS (APCI): 312 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 14

2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoato de metilo

Se añadió hidruro sódico al 60% en una dispersión de aceite mineral (21 mg, 0,53 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 8 (180 mg, 0,48 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y dimetilformamida anhidra (1 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió bromuro de alilo (0,05 ml, 0,53 mmoles) y se continuó la agitación durante 2 horas más, después la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y tampón fosfato acuoso (pH 7). La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, después el residuo se trituró con éter diisopropílico, produciendo el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido incoloro. δ ($CDCl_3$): 2,60-2,85 (m, 4H), 3,55-3,77 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,10-5,22 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 6,08 (s a, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

LRMS (APCI): 411 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 15

PATENTES Y MARCAS
INGENIEROS
C/ ... Nº 113
Telef. ... MADRID

Ácido 2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,2 ml, 1,2 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 14 (160 mg, 0,39 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (10 ml). La solución resultante se calentó a 50°C durante 3 horas, después se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. Esta solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y la emulsión resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial (100:0:0 a 97:3:0 a 96:3:1), seguida de trituración con hexano, produciendo el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 2,60-2,87 (m, 4H), 3,60-3,72 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 4,12 (s, 2H), 5,10-5,23 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,06 (s a, 1H), 7,30-7,43 (m, 5H), 7,50-7,60 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 415 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 16

2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (67%) a partir del

ADRID

compuesto del título de la Preparación 9 y bromuro de alilo, usando el procedimiento de la Preparación 14, pero con cromatografía ultrarrápida, empleando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (100:0 a 80:20), como etapa de purificación. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,10-5,22 (m, 2H), 5,73 (m, 1H), 6,06 (s a, 1H), 7,20-7,45 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 426 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 17

Ácido 2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il-ilsufonil]pent-4-enoico

Obtenido en forma de un sólido amorfo (46%) a partir del compuesto del título de la Preparación 16, usando el procedimiento de la Preparación 15. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 5,13-5,25 (m, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,04 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 368 $(M+H-CO_2)^+$.

PREPARACIÓN 18

5-Fenil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pentanoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (65%), p.f. 146-148°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 8 y 1-bromo-3-fenilpropano, usando el procedimiento de la

PATENTIA
INO
c
Tel

Preparación 14. δ ($CDCl_3$): 1,70 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 7,10-7,50 (m, 10H), 7,60 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 490 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 19

Ácido 2-metil-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]propanoico

Se añadió hidruro sódico al 60% en una dispersión de aceite mineral (48 mg, 1,2 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 8 (150 mg, 0,4 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y dimetilformamida anhidra (1 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió p-toluenosulfonato de metilo (220 mg, 1,2 mmoles) y se continuó la agitación durante 20 horas más, después la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol:ácido acético glacial (89:10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. δ ($CDCl_3$): 1,70 (s, 6H), 2,63 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,17 (m,

PATENTES M. M. MORENO
AURID
Telef.

2H), 6,08 (s a, 1H), 7,25-7,70 (m, 9H).

PREPARACIÓN 20

1-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]ciclopentanocarboxilato de metilo

Se añadió hidruro sódico al 60% en una dispersión de aceite mineral (43 mg, 1,07 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 9 (380 mg, 0,99 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 1,4-diyodobutano (0,14 ml, 1,06 mmoles) y se continuó la agitación durante 18 horas, después se añadió más dispersión de hidruro sódico al 60% (43 mg, 1,07 mmoles) y se continuó la agitación durante 4 horas más. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, después la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando hexano:acetato de etilo (9:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (340 mg) en forma de un sólido amorfo. δ ($CDCl_3$): 1,64 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,03 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 440 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 21

Ácido 1-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-

PATENTES ... ARGENO
... ADRID

tetrahidropiridin-1-il-ilsulfonil]ciclopentanocarboxílico

Obtenido en forma de un sólido (54%) a partir del compuesto del título de la Preparación 20, usando el procedimiento de la Preparación 15, pero con un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (75:25 a 0:100) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 1,65 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,03 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 426 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 22

2-Etil-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il-ilsulfonil]butanoato de metilo

Éste se obtuvo como en el caso de la Preparación 19 y en la misma escala molar, usando el compuesto del título de la Preparación 18 y yoduro de etilo. Sin embargo, en este caso, no se observó la hidrólisis del éster conjunta y, por lo tanto, el producto deseado se aisló de la fase orgánica durante el tratamiento y se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano como eluyente, dando el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido amorfo de color blanco. δ ($CDCl_3$): 1,04 (t, 6H), 2,08-2,26 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

PREPARACIÓN 23

PATENTES & MARCAS
ING.
C.
Telef.
MADRID

Ácido 2-etil-2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-butanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,5 ml, 1,5 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 22 (120 mg, 0,28 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 70 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. δ ($CDCl_3$): 1,10 (t, 6H), 2,10-2,28 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,58 (m, 4H).

PREPARACIÓN 24

2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]hexanoato de metilo

Éste se obtuvo esencialmente como en el caso de la Preparación 14, usando el compuesto del título de la Preparación 8 y yoduro de n-butilo, pero empleando 1,0 equivalente mol de hidruro sódico, 1-metilpirrolidin-2-ona como disolvente y un tiempo de reacción de alquilación de 70 horas, proporcionando el compuesto del título (78%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 152-154°C. Encontrado: C, 67,09;

274

H, 6,76; N, 3,22. $C_{24}H_{29}NO_4S$ requiere C, 67,42; H, 6,84; N, 3,28%. δ ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,58 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 428 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 25

Ácido 2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-hexanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,5 ml, 1,5 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 24 (220 mg, 0,51 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y metanol (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 45 minutos, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y después el precipitado se recogió y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f. 180-182°C. Encontrado: C, 65,64; H, 6,42; N, 3,30. $C_{23}H_{27}NO_4S$; 0,50 H_2O requiere C, 65,38; H, 6,68; N, 3,32%. δ ($DMSO_{d6}$): 0,83 (t, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 6,22 (s a, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 13,30 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 387 $(M+NH_4-CO_2)^+$.

PREPARACIÓN 26

PATENTES JUAN MORENO
INGENIEROS CONSULTORES
C/ ... MADRID
Tel: ...

4-Metil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido (79%), p.f. 149-151°C después de la cristalización en éter diisopropílico, a partir del compuesto del título de la Preparación 8 y 3-bromo-2-metilprop-1-eno, usando el procedimiento de la Preparación 14. δ ($CDCl_3$): 1,77 (s, 3H), 2,60-2,75 (m, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,10 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 426 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 27

Ácido 4-metil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (94%), p.f. 153-155°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 26, usando el procedimiento de la Preparación 15. δ ($CDCl_3$): 1,79 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,60 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 368 $(M+H-CO_2)^+$.

PREPARACIÓN 28

2(R,S)-Metil-2-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoato de metilo

PATRICIA MARÍN MORENO
ING...
C... ...RID
Tel...

Se añadió hidruro sódico al 60% en una dispersión de aceite mineral (70 mg, 1,75 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 9 (600 mg, 1,56 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió bromuro de alilo (0,145 ml, 1,72 mmoles) y se continuó la agitación durante 2 horas, después se añadió más dispersión de hidruro sódico al 60% (70 mg, 1,75 mmoles), seguido por la adición, después de 20 minutos, de yoduro de metilo (0,11 ml, 1,72 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas más y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano:acetato de etilo (92,5:7,5) como eluyente, produciendo el compuesto del título (263 mg) en forma de una goma incolora. δ ($CDCl_3$): 1,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 6,08 (s a, 1H), 7,20-7,44 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 440 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 29

Ácido 2(R,S)-metil-2-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]pent-4-enoico

Obtenido en forma de una goma incolora (90%) a partir del compuesto del título de la Preparación 28, usando el

PATENTE ... PRECIO ... RD

procedimiento de la Preparación 15, pero con una duración de la reacción de 24 horas. δ ($CDCl_3$): 1,63 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 7,17-7,45 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 382 $(M+H-CO_2)^+$, 426 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 30

1-Benzhidril-3-(4-fenilfenoxi)azetidina

Se añadió carbonato potásico (2,39 g, 17,4 mmoles) a una mezcla agitada de 1-benzhidril-3-metanosulfoniloxiazetidina (J. Org. Chem., 1972, 37, 3953; 5 g, 15,8 mmoles), 4-fenilfenol (2,95 g, 17,4 mmoles) y dimetilformamida anhidra (65 ml), después la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas, se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando hexano:acetato de etilo (95:5) como eluyente, dando el compuesto del título (1,32 g) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 3,17 (dd, 2H), 3,75 (dd, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,55 (m, 17H).

LRMS (Termonebulización): 392 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 31

3-(4-Fenilfenoxi)azetidina

278

Una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 30 (1,03 g, 2,63 mmoles), hidróxido de paladio al 10% sobre carbono activado (100 mg), etanol (100 ml), acetato de etilo (20 ml) y ácido acético glacial (10 ml), se hidrogenó a 345 kPa y 50°C durante 20 horas y después se filtró. La capa de filtro se lavó con etanol, los lavados reunidos y el filtrado se evaporaron a presión reducida, y después el residuo se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico 2 M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título que contenía 1 equivalente mol de difenilmetano* (456 mg) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,75 (s a, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,98 (s, 2H)*, 6,82 (d, 2H), 7,20-7,55 (m, 17H)*.

LRMS (Termonebulización): 226 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 32

2-[3-(4-Fenilfenoxi)azetidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (22%) a partir del compuesto del título de la Preparación 31 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 8. δ ($CDCl_3$): 3,81 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,23 (dd, 2H), 4,42 (dd, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 4H).

PATENTES MADRID

LRMS (APCI): 362 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 33

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

A. Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (3,8 ml, 9,4 mmoles), durante aproximadamente 10 minutos, a una mezcla agitada de 2,5-dibromotolueno (2,35 g, 9,4 mmoles) en éter anhidro (50 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 1 hora más, se añadió una solución de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo (1,7 g, 8,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 1 hora, se dejó calentar a aproximadamente 0°C y se inactivó con una solución acuosa de cloruro amónico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando éter:hexano (50:50) como eluyente, proporcionando dos productos isómeros.

El isómero menos polar (0,6 g, 20%) se aisló en forma de una espuma incolora y se identificó como 4-(4-bromo-2-metilfenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo. δ ($CDCl_3$): 1,46 (s, 9H), 1,55 (s, 1H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,20-7,33 (m, 3H).

PATENTES MORENO

LRMS (Termonebulización): 369/371 $(M+H)^+$.

El isómero más polar, se recogió en forma de una mezcla 4:1 del compuesto del título:4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo (2,15 g), del cual se cristalizó una porción en éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título puro (570 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 102-103°C. Encontrado: C, 55,14; H, 6,58; N, 3,76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ requiere C, 55,14; H, 6,53; N, 3,78%. δ ($CDCl_3$): 1,48 (s, 9H), 1,51 (s, 1H), 1,70 (d, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H). LRMS (Termonebulización): 369/371 $(M+H)^+$.

B. Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (38 ml, 94 mmoles), durante aproximadamente 10 minutos, a una mezcla agitada de 2-bromo-5-yodo-tolueno (28 g, 94 mmoles) en éter anhidro (500 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 15 minutos más, se añadió una solución de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo (17 g, 85 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 1 hora, se dejó calentar a 0°C y se inactivó con una solución acuosa de cloruro amónico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en pentano y la

281

solución resultante se enfrió a 0°C, momento en el que cristalizó el compuesto del título. Éste se recogió y se secó produciendo un sólido incoloro (20,1 g, 64%), idéntico al obtenido en la Preparación 33A.

PREPARACIÓN 34

4-(4-Bromofenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo (74%), a partir de 1,4-dibromobenceno y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 33. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,47 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 357 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 35

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 33 (20 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas más, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó con solución acuosa 2 M de hidróxido sódico a pH>12. La mezcla resultante se extrajo con éter, después los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título (13,6 g) en forma de un sólido con bajo punto de fusión. δ ($CDCl_3$): 1,60 (s a, 1H), 2,40 (m, 5H),

PATENTES Y MARCAS
INSTITUTO DE ... MADRID
Tels. ...

3,10 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 251/253 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 36

4-(4-Bromofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un sólido (87%), p.f. 76-78°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 34 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 35. δ ($CDCl_3$): 2,43 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,53 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 239 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 37

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Se añadió *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (0,9 ml, 4,0 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 35 (2 g, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de clorosulfonilacetato de metilo (1,64 g, 9,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico, y después la fase orgánica se separó, se

PATENTES MORENO
ADRID

283

lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano como eluyente, seguida de cristalización en éter diisopropílico, produciendo el compuesto del título (1,65 g, 55%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 110-112°C. Encontrado: C, 46,32; H, 4,62; N, 3,55. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ requiere C, 46,40; H, 4,67; N, 3,61%. δ ($CDCl_3$): 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,02 (s a, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 404/406 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 38

2-[4-(4-Bromofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (32%), p.f. 100-102°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 36 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 37. Encontrado: C, 44,95; H, 4,26; N, 3,65. $C_{14}H_{16}BrNO_4S$ requiere C, 44,93; H, 4,31; N, 3,74%. δ ($DMSO_{d6}$): 2,47 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 393 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 39

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

PATENTES Nº 284 MORENO
MADRID

284 284

Se añadió bis-2-yodoetil éter (3,9 g, 12 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 37 (3,6 g, 9,3 mmoles), carbonato potásico anhidro (3,8 g, 27,8 mmoles) y dimetilsulfóxido anhidro (50 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua y después la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano:metanol (99:1) como eluyente, seguida de cristalización en éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (3,43 g, 80%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 128-130°C. Encontrado: C, 49,92; H, 5,40; N, 2,90. $C_{19}H_{24}BrNO_5S$ requiere C, 49,78; H, 5,28; N, 3,06%. δ ($CDCl_3$): 2,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 4H), 6,00 (s a, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

LRMS (termonebulización): 477 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 40

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoato de metilo

Se añadió yodometano (2 ml, 32,1 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 37 (5 g, 12,9 mmoles), carbonato potásico anhidro (5,4 g, 39,1 mmoles) y dimetilsulfóxido anhidro (50 ml), en atmósfera de

PATRICIA HOCH MORENO
NOT... C/ ... ADRID
Tel...

285

nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua, y a continuación, la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de éter:pentano (40:60 a 100:0), seguida de cristalización en éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (4,7 g, 87%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 100-101°C. Encontrado: C, 49,00; H, 5,33; N, 3,28. $C_{17}H_{22}BrNO_4S$ requiere C, 49,04; H, 5,33; N, 3,36%. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 6,00 (s a, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

PREPARACIÓN 41

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

A una solución del compuesto del título de la Preparación 37 (776 mg, 2 mmoles) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (20 ml), se añadió ácido 3-etoxifenilborónico (430 mg, 2,6 mmoles), fluoruro de cesio (790 mg, 5,2 mmoles), tri-o-tolilfosfina (61 mg, 0,2 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (91 mg, 0,1 mmoles), y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, después

P.I. ... MORENO
... MADRID

286

se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano como eluyente, seguida de cristalización en éter diisopropílico, produciendo el compuesto del título (665 mg, 78%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 79-81°C. Encontrado: C, 64,40; H, 6,37; N, 3,17. $C_{23}H_{27}NO_5S$ requiere C, 64,31; H, 6,34; N, 3,26%. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (m, 4H), 6,08 (s a, 1H), 6,84-6,93 (m, 3H), 7,20-7,37 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 447 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 42

4-Bromo-2-metoxibifenilo

Se añadió lentamente nitrito de n-amilo (8,1 ml, 60 mmoles) a una mezcla agitada de 4-bromo-2-metoxianilina (J. Med. Chem., 1989, 32, 1936; 8,1 g, 60 mmoles) y benceno (175 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente 50°C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tetrahidrofurano y después con acetato de etilo y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (100:0 a 95:5), dando el compuesto

PATENTES H. CH. MORENO
ING.
C
Telef. Cir... ...ADRID

287

del título (1,66 g), en forma de un sólido incoloro, p.f. 50-52°C. δ ($CDCl_3$): 3,77 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 2H).

PREPARACIÓN 43

4-Hidroxi-4-(3-metoxi-4-fenilfenil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo

Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (4,4 ml, 11 mmoles), durante aproximadamente 10 minutos, a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 42 (2,6 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 1 hora más, se añadió una solución de 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo (2,2 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida, usando hexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente, produjo el compuesto del título (3,4 g) en forma de un semi-sólido incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,27-7,37 (m,

PATENTES Y MARCAS
ING.
C.
Telét. 2H); 7,40 (m, 2H), 7,52 (d, 2H).
MADRID

288

PREPARACIÓN 44

4-(3-Metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 43 (3,4 g, 11,9 mmoles) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 72 horas más, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se basificó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, y después los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (2,79 g) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. δ ($CDCl_3$): 1,73 (s, 1H), 2,51 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,52 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 266 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 45

2-[4-(3-Metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Se añadió gota a gota *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (1,0 ml, 4,4 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 44 (1,95 g, 7,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a temperatura ambiente. La

PATENTES
MADRID

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una solución de clorosulfonilacetato de metilo (1,5 g, 8,8 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y después los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano como eluyente, proporcionando el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 92-95°C. Encontrado: C, 62,24; H, 5,70; N, 3,42. $C_{21}H_{23}NO_5S$ requiere C, 62,82; H, 5,77; N, 3,49%. δ ($CDCl_3$): 2,73 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,56 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 402 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 46

4-(3-Fluoro-4-fenilfenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (67%), a partir de 4-bromo-3-fluorobifenil y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,26 (t,

PATENTES
ING
C
Telef. 91 ... MADRID

2H), 4,05 (m, 2H), 7,27-7,51 (m, 6H), 7,57 (d, 2H).

PREPARACIÓN 47

4-(3-Fluoro-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un sólido incoloro (90%), p.f. 79-82°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 46 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 44. δ ($CDCl_3$): 1,85 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,24 (s a, 1H), 7,12-7,27 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 4H), 7,59 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 253 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 48

2-[4-(3-Fluoro-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (38%) a partir del compuesto del título de la Preparación 47 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 45. δ ($DMSO_{d6}$): 2,60 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,33 (s a, 1H), 7,34-7,57 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 407 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 49

2-[4-(3-Metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoato de metilo

Se añadió yodometano (0,2 ml, 3,4 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 45 (0,54

MADRID
Teléf. 519

291

mmoles), carbonato potásico anhidro (0,56 g, 4,1 mmoles) y dimetilsulfóxido anhidro (5 ml), y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, después la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título (540 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. δ ($CDCl_3$): 1,69 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,54 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 430 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 50

Ácido 2-[4-(3-metoxi-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,2 ml, 1,2 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 49 (250 mg, 0,58 mmoles) en metanol (5 ml). La solución resultante se calentó a 50°C durante aproximadamente 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 M, y después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título (210 mg) en forma de un semi-sólido amarillo pálido. δ ($CDCl_3$): 1,69 (s, 6H), 2,67 (m,

PATENTES ESPAÑOLAS
ANG
Tel:
MADRID

c. 2H), 3,64 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,53 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 433 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 51

Tetrafluoroborato de 4-bromo-2-metoxifenildiazonio

Una solución de 4-bromo-2-metoxianilina (J. Med. Chem,. 1989, 32, 1936; 17,9, 88,6 mmoles) en éter anhidro (350 ml) se añadió durante aproximadamente 1 hora a trifluoruro de boroeterato (27 ml, 212 mmoles) a -15°C. La solución resultante se agitó a -15°C durante aproximadamente 5 minutos y después se añadió lentamente una solución de nitrito de t-butilo (11,4 ml, 106 mmoles) en éter anhidro (100 ml), manteniendo la temperatura interna a aproximadamente -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 15 minutos más y después a 4°C durante aproximadamente 4 horas. Se añadió pentano y el precipitado resultante se recogió, se lavó con pentano y se secó a presión reducida, produciendo el compuesto del título (20,1 g) en forma de un sólido púrpura. δ (CD_3CN): 4,20 (s, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,16 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 301 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 52

4-(3-Etoxifenil)-3-metoxibromobenceno

Se añadió 1,4-dioxano anhidro (80 ml) a una mezcla del

PATENTES MORENO
MADRID

compuesto del título de la Preparación 51 (8,0 g, 26,6 mmoles), ácido 3-etoxifenilborónico (5,3 g, 31,9 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,35 g, 1,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y éter (100 ml), se filtró y el filtrado se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y después se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida, usando pentano:éter (20:1) como eluyente, proporcionó el compuesto del título (6,9 g) en forma de un aceite incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,45 (t, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,27-7,38 (m, 1H). LRMS (APCI): 308 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 53

4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (60%), a partir del compuesto del título de la Preparación 52 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (m, 2H).

PREPARACIÓN 54

PATENTES ESPAÑOLAS
INGRESO
MADRID
TCE

294

4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido (91%), a partir del compuesto del título de la Preparación 53 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 44. δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 6,19 (s a, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,00 (s,1H), 7,07 (m, 3H), 7,31 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 310 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 55

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un semi-sólido amarillo (22%), a partir del compuesto del título de la Preparación 54 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 45. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,08 (m, 4H), 6,10 (s a, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,31 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 446 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 56

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

A una solución del compuesto del título de la

PATRICIA [illegible] MORENO
ING[illegible]
[illegible]MADRID
Tel[illegible]

295

Preparación 38 (250 mg, 0,7 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (8 ml), se añadió ácido 3-etoxifenilborónico (168 mg, 1,0 mmoles), fluoruro de cesio (226 mg, 1,5 mmoles), tri-o-tolilfosfina (21 mg, 0,07 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (31 mg, 0,035 mmoles), después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, y después el residuo se trituró con una mezcla de hexano-éter, proporcionando el compuesto del título (222 mg) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 120-122°C. Encontrado: C, 64,25; H, 6,01; N, 2,99. $C_{17}H_{19}NO_3S$ requiere C, 63,60; H, 6,06; N, 3,37%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,32 (t, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,27 (s a, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H).

LRMS (Termonebulización): 433 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 57

Tetrafluoroborato de 4-bromo-2-metilfenildiazonio

Obtenido en forma de un sólido amarillo (93%), a partir de 4-bromo-2-metilanilina y nitrito de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 51. δ (CD_3CN): 2,70 (s, 3H),

PATRICIA G. G. MORENO
ING. [illegible]
C/ [illegible] MADRID
Tel. [illegible]

7,93 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

PREPARACIÓN 58

4-(3-Metoxifenil)-3-metilbromobenceno

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (25%), a partir del compuesto del título de la Preparación 57 y ácido 3-metoxifenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 52. δ ($CDCl_3$): 2,15 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,79-6,94 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H).

PREPARACIÓN 59

4-Hidroxi-4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (63%), a partir del compuesto del título de la Preparación 58 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,38 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 399 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 60

4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un semi-sólido amarillo pálido (93%), a partir del compuesto del título de la Preparación 59 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la

MORENO
MAN
113
MADRID
Telél.

297

Preparación 44. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,18 (s a, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,16-7,36 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 280 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 61

2-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Una solución de clorosulfonilacetato de metilo (0,65 g, 3,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 60 (0,92 g, 3,3 mmoles) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,76 g, 4,9 mmoles) en diclorometano (20 ml), a aproximadamente 0°C, el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano como eluyente, proporcionando el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 83-85°C. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,09 (s a, 1H), 6,83-6,97 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 416 $(M+H)^+$.

PAT. ... INO ... Teléf. ... MADRID

PREPARACIÓN 62

Ácido 3-etilfenilborónico

Se añadió n-butil-litio (11 ml de una solución 2,5 M en hexano, 28 mmoles) a una solución agitada de 3-etilbromobenceno (Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 2456; 4,6 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), mientras que se mantenía la temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla se agitó a aproximadamente -70°C durante 1 hora y después se añadió gota a gota borato de trimetilo (4,4 ml, 38 mmoles), manteniendo de nuevo la temperatura interna por debajo de -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 30 minutos y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 2 M, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y los extractos reunidos se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en éter (50 ml), la solución se extrajo con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 x 30 ml), la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y después se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,9 g, 24%). δ ($DMSO_{d6}$): 1,17 (t, 3H), 2,57 (q, 2H), 7,22 (t, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (s, 2H).

PREPARACIÓN 63

2-[4-[4-(3-Etilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-

PATENTES L. DE MORENO
MAN
ORID

299

tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amarillo (75%), p.f. 58-60°C, a partir de los compuestos del título de la Preparación 62 y de la Preparación 37, usando el procedimiento de la Preparación 41. δ ($CDCl_3$): 1,27 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 (m, 4H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,14-7,37 (m, 7H).

LRMS (Termonebulización): 431 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 64

4-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido vítreo (20%), a partir del compuesto del título de la Preparación 61 y bis-2-yodoetil éter, usando el procedimiento de la Preparación 39. δ ($CDCl_3$): 2,20-2,34 (m, 5H), 2,45 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,91 (m, 3H), 7,23-7,36 (m, 4H).

LRMS (APCI): 486 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 65

Ácido 4-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido amarillo pálido (93%),

PATRICIA RUIZ MORENO
...AN
...13
...ORID
Tel...

p.f. 180-190°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 64, usando el procedimiento de la Preparación 50. δ ($CDCl_3$): 2,20-2,33 (m, 5H), 2,43 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,04 (s a, 1H), 6,88 (m, 3H), 7,21-7,36 (m, 4H).

PREPARACIÓN 66

4-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 64 (315 mg, 0,65 mmoles), formiato amónico (200 mg, 3,2 mmoles), paladio al 10% sobre carbono (50 mg) y metanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, y después el residuo se cristalizó en metanol, produciendo el compuesto del título (215 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 137-139°C. δ ($CDCl_3$): 1,75-1,94 (m, 4H), 2,19 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 3,07 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,32 (m, 1H).

LRMS (APCI): 486 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 67

Ácido 4-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-

PATENTES [illegible] MORENO
[illegible]

ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido blanco (84%), p.f. 225-228°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 66, usando el procedimiento de la Preparación 50, pero con una mezcla de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) como disolvente. Encontrado: C, 63,04; H, 6,59; N, 2,91. $C_{25}H_{31}NO_6S$ requiere C, 63,40; H, 6,60; N, 2,96%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,93 (dt, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 6,86 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 13,80 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 474 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 68

3-Metoxi-4-(3-metoxifenil)bromobenceno

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (78%), a partir del compuesto del título de la Preparación 51 y ácido 3-metoxifenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 52. Encontrado: C, 57,77; H, 4,51. $C_{14}H_{13}BrO_2$ requiere C, 57,36; H, 4,47. δ ($CDCl_3$): 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,03-7,39 (m, 6H).

LRMS (Termonebulización): 311 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 69

4-Hidroxi-4-[3-metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]piperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (67%), a partir

PATENTES MORENO

del compuesto del título de la Preparación 68 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,83 (s, 6H), 4,06 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 436 $(M+Na)^+$.

PREPARACIÓN 70

4-[3-Metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 69 (6,7 g, 16,2 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (6,17 g, 32,5 mmoles) en tolueno (70 ml), se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que retiró todo el agua (aprox. 4 horas), después se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3 x 50 ml), y después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (3,3 g) en forma de un aceite amarillo. δ ($CDCl_3$): 1,80 (s a, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 6,20 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,98-7,36 (m, 6H).

LRMS (Termonebulización): 296 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 71

303

2-{4-[3-Metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un semi-sólido amarillo (40%), a partir del compuesto de la Preparación 70 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 45. Encontrado: C, 58,87; H, 5,65; N, 3,11. $C_{22}H_{25}NO_6S$; 1,00 H_2O requiere C, 58,78; H, 6,05; N, 3,12%. δ ($CDCl_3$): 2,71 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 4,02 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,32 (m, 2H).
LRMS (Termonebulización): 449 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 72

2-{4-[3-Metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un semi-sólido incoloro (40%), a partir del compuesto del título de la Preparación 71 y yodometano, usando el procedimiento de la Preparación 49. Encontrado: C, 62,30; H, 6,29; N, 3,00. $C_{24}H_{29}NO_6S$ requiere C, 62,73; H, 6,36; N, 3,05%. δ ($CDCl_3$): 1,68 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 2H).
LRMS (Termonebulización): 460 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 73

304
209

[illegible] MADRID
Teléf. [illegible]

2-{4-[3-Metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (80%), p.f. 140-142°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 72, usando el procedimiento de la Preparación 66. Encontrado: C, 62,31; H, 6,87; N, 2,91. $C_{24}H_{31}NO_6S$ requiere C, 62,45; H, 6,77; N, 3,03%. δ ($CDCl_3$): 1,66 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,29 (m, 2H). LRMS (Termonebulización): 462 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 74

Ácido 2-{4-[3-metoxi-4-(3-metoxifenil)fenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (80%), p.f. 164-165°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 73, usando el procedimiento de la Preparación 50. Encontrado: C, 61,64; H, 6,53; N, 3,06. $C_{23}H_{29}NO_6S$ requiere C, 61,73; H, 6,53; N, 3,13%. δ ($CDCl_3$): 1,69 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,27 (m, 2H). LRMS (Termonebulización): 465 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 75

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

305
205

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (29%), a partir del compuesto del título de la Preparación 55 y yodometano, usando el procedimiento de la Preparación 49. Encontrado: C, 62,99; H, 6,64; N, 2,88. $C_{25}H_{31}NO_6S$ requiere C, 63,40; H, 6,60; N, 2,96%. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 2,66 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,07 (q, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,31 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 474 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 76

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un semi-sólido incoloro (83%) a partir del compuesto del título de la Preparación 75, usando el procedimiento de la Preparación 66. Encontrado: C, 62,86; H, 7,12; N, 2,68. $C_{25}H_{33}NO_6S$ requiere C, 63,14; H, 6,99; N, 2,95%. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,86 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,97 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 476 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 77

Ácido 2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metoxifenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (95%), a partir

PATENTES ... MADRID

del compuesto del título de la Preparación 76, usando el procedimiento de la Preparación 50. Encontrado: C, 61,92; H, 7,00; N, 2,72. $C_{24}H_{31}NO_6S$ requiere C, 62,45; H, 6,77; N, 3,03. δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,87 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,27 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): 479 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 78

4-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de una espuma incolora (86%), a partir del compuesto del título de la Preparación 39 y ácido 3-etoxifenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero con metanol:diclorometano (1:99) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,44 (d, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,34 (dd, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00-4,15 (m, 6H), 6,03 (s a, 1H), 6,83-6,92 (m, 3H), 7,20-7,36 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 500 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 79

Ácido 4-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxílico

Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,3

PATRICIA ... NORIEGA
ING. ...
C. ...
Tel. ... C.D

ml, 2,3 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 78 (290 mg, 0,58 mmoles) en una mezcla de metanol (10 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). La solución resultante se calentó a 80°C durante aproximadamente 5 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo, y después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 203-205°C. Encontrado: C, 64,14; H, 6,47; N, 2,87. $C_{26}H_{31}NO_6S$ requiere C, 64,31; H, 6,44; N, 2,89%. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,42 (d, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,00-4,18 (m, 6H), 6,04 (s a, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 4H). LRMS (Termonebulización): 486 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 80

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (80%), p.f. 75-76°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 41 y yodometano, usando el procedimiento de la Preparación 40. Encontrado: C, 65,55; H, 6,82; N, 2,98. $C_{25}H_{31}NO_5S$ requiere C, 65,62; H, 6,83; N, 3,06. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,68 (s,

308

6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (q, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H), 6,83-6,92 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 458 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 81

Ácido 2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (50%), a partir del compuesto del título de la Preparación 80, usando el procedimiento de la Preparación 79, pero con purificación por cromatografía ultrarrápida usando metanol:diclorometano (2:98). δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,03 (s a, 1H), 6,78-6,90 (m, 3H), 7,20-7,35 (m, 4H).

LRMS (APCI): 444 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 82

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (99%), a partir del compuesto del título de la Preparación 41, usando el procedimiento de la Preparación 66. δ ($CDCl_3$): 1,43 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,05-7,34 (m, 4H).

PATENTES ELZABURU MORENO
ABOGADOS
Tel. ... MADRID

LRMS (Termonebulización): 432 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 83

2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de una goma incolora (91%), a partir del compuesto del título de la Preparación 82 y yodometano, usando el procedimiento de la Preparación 40. δ ($CDCl_3$): 1,42 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,82-6,90 (m, 3H), 7,06-7,35 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 460 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 84

Ácido 2-{4-[4-(3-Etoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (72%), p.f. 125-128°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 83, usando el procedimiento de la Preparación 79, con la excepción de que el producto bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida usando metanol:diclorometano (3:97), antes de la cristalización en éter diisopropílico. Encontrado: C, 64,14; H, 7,01; N, 3,06. $C_{24}H_{31}NO_5S$ requiere C, 64,69; H, 7,01; N, 3,14%. δ ($CDCl_3$): 1,41 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,77-1,97 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 4H), 6,80-6,90 (m, 3H), 7,03-7,35 (m, 4H).

LRMS (APCI): 446 $(M+H)^+$.

PRIETO
INV
C
Tel. MADRID

310

PREPARACIÓN 85

2-{4-[3-Metil-4-(piridin-2-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 37 (206 mg, 0,53 mmoles), 2-(tri-n-butilestannil)piridina (Tetrahedron, 1997, 53, 859; 295 mg, 0,80 mmoles), tri-o-tolilfosfina (50 mg, 0,16 mmoles), acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmoles) y trietilamina (0,2 ml, 1,44 mmoles) en acetonitrilo anhidro (6 ml), en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 6 horas. Se añadieron porciones adicionales de tri-o-tolilfosfina (50 mg, 0,16 mmoles) y acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmoles), y después se continuó el reflujo durante 24 horas más. La mezcla resultante fría se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico, después la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (100:0 a 55:45), produciendo el compuesto del título (20 mg, 10%) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 2,39 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PATENTES ... MADRID

311

PREPARACIÓN 86

2-{4-[3-Metil-4-(piridin-3-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de una espuma incolora (78%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y 3-(tri-n-butilestannil)piridina, usando el procedimiento de la Preparación 85, con la excepción de que el tiempo de reacción fue de 5 horas a reflujo seguido de 72 horas a temperatura ambiente. Encontrado: C, 62,07; H, 5,78; N, 7,09. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requiere C, 62,16; H, 5,74; N, 7,25%. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 8,60 (m, 2H).

LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 87

2-{4-[3-Metil-4-(piridin-4-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de una espuma incolora (54%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y 4-(tri-n-butilestannil)piridina, usando el procedimiento del título de la Preparación 85. Encontrado: C, 61,98; H, 5,80; N, 7,13. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requiere C, 62,16; H, 5,74; N, 7,25%. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 8,66 (d, 2H).

312

3/12

PATENTES ... MADRID
... 113
... MADRID
Telef. 51...

LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 88

6-Etoxi-2-(tri-n-butilestannil)-piridina

Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (4,5 ml, 11,3 mmoles) a una solución agitada de 2-bromo-6-etoxipiridina (Rec. Trav. Chim., 1965, 84, 53, 2,1 g, 11,3 mmoles) en éter anhidro (25 ml), en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente 40°C. Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (3,1 ml, 11,4 mmoles) y después de 15 minutos más, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó por la adición de una solución acuosa de cloruro amónico, después la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de elución de pentano:diclorometano (100:0 a 80:20), dando el compuesto del título (1,6 g, 34%) en forma de un aceite incoloro. δ ($CDCl_3$): 0,90 (t, 9H), 1,08 (t, 6H), 1,30-1,42 (m, 9H), 1,58 (m, 6H), 4,40 (q, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 89

2-{4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

PATENTES GLOBENO
ABOGADOS
MADRID

Una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 40 (500 mg, 1,2 mmoles) y de la Preparación 88 (745 mg, 1,8 mmoles), tri-o-tolilfosfina (109 mg, 0,36 mmoles), acetato de paladio(II) (30 mg, 0,13 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (30 mg, 0,025 mmoles), trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmoles) y acetonitrilo anhidro (15 ml), en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico, y después la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de pentano:éter (95:5 a 80:20), produciendo el compuesto del título (290 mg, 52%) en forma de una espuma incolora. δ ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

LRMS (APCI): 459 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 90

2-{4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 89 (280 mg, 0,6 mmoles) en metanol (12 ml), se hidrogenó a una presión de 345 kPa sobre paladio al 10% sobre

314
3/21

carbono (50 mg) durante 18 horas, y después la mezcla resultante se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de pentano:éter (90:10 a 70:30), proporcionando el compuesto del título (70 mg, 25%) en forma de una espuma incolora. δ ($CDCl_3$): 1,40 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (d a, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

LRMS (APCI): 461 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 91

Ácido 2-{4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Una solución del compuesto del título de la Preparación 91 (68 mg, 0,15 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,26 ml, 0,26 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución resultante se diluyó con agua (20 ml), se acidificó con ácido acético glacial a pH ~ 4 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (60 mg, 87%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 178-179°C. Encontrado: C, 61,53; H, 6,81; N, 6,09. $C_{23}H_{30}N_2O_5S$ requiere C, 61,86; H, 6,77; N, 6,27%. δ ($CDCl_3$): 1,39 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,82

PATENTES MORENO
MADRID

(m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (d a, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

PREPARACIÓN 92

4-[4-(4-Fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (67%), p.f. 203-206°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 8 y bis-2-yodoetil éter, usando el procedimiento de la Preparación 39. δ ($CDCl_3$): 2,25 (m, 2H), 2,44 (d, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,01 (dd, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,30-7,62 (m, 9H).

LRMS (Termonebulización): 442 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 93

Ácido 4-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (66%), p.f. 214°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 92, usando el procedimiento de la Preparación 79. δ ($CDCl_3$): 2,27 (m, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,04 (dd, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,30-7,48 (m, 5H), 7,58 (m, 4H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 94

4-{4-[4-(4-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-

316

tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (66%), 140-141°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 39 y ácido 4-etoxifenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero con acetato de etilo:hexano (30:70) como eluyente. Encontrado: C, 64,59; H, 6,60; N, 2,74. $C_{37}H_{33}NO_6S$ requiere C, 64,91; H, 6,66; N, 2,80%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,34 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 2,55 (s a, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,50 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (dd, 2H), 3,99 (s a, 2H), 4,06 (q, 2H), 6,17 (s a, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 500 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 95

Ácido 4-{4-[4-(4-Etoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}tetrahidropiran-4-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (56%), p.f. 212-214°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 94, usando el procedimiento de la Preparación 79. δ ($CDCl_3$): 1,34 (t, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,55 (s a, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,90 (dd, 2H), 4,01 (s a, 2H), 4,04 (q, 2H), 6,17 (s a, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (s, 1H).

317

LRMS (Termonebulización): 486 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 96

2-{4-[4-(3-Formilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de una goma incolora (86%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y ácido 3-formilfenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero con metanol:diclorometano (1:99) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 10,08 (s, 1H).

LRMS (APCI): 414 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 97

2-{4-[4-(3-Hidroximetilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

El compuesto del título de la Preparación 96 (303 mg, 0,73 mmoles) se disolvió en una mezcla de metanol (15 ml) y 1,2-dimetoxietano (5 ml), se añadió borohidruro soportado en polímero sobre Amberlite™ IRA-400 (360 mg, 0,91 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La resina se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de una espuma incolora (270 mg, 90%). δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s,

318

3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,77 (s a, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,20-7,50 (m, 7H).

LRMS (Termonebulización): 416 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 98

Ácido quinolin-3-ilborónico

Una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (4,4 ml, 11 mmoles) se añadió lentamente a una solución de 3-bromoquinolina (2,08 g, 10 mmoles) en éter anhidro (20 ml), en atmósfera de nitrógeno, a -75°C. Después de 20 minutos más a -75°C, se añadió borato de trimetilo (1,46 ml, 13 mmoles), tras lo cual el color rojo cambió a amarillo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con agua, seguida de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió ácido acético glacial hasta que se consiguió un pH ~ 5-6, que generó un precipitado gomoso. A esta mezcla se añadió éter diisopropílico, se continuó la agitación durante 1 hora y después las fases transparentes acuosa y orgánica se separaron del sólido por decantación y se desecharon. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (580 mg, 34%). Encontrado: C, 62,74; H, 4,11; N, 7,92. $C_9H_8BNO_2$ requiere C, 62,49; H, 4,66; N, 8,10%. δ ($DMSO_{d6}$): 7,59 (t,

PAT. [illegible] INO. [illegible] MADRID Telef. [illegible]

319

1H), 7,76 (t, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,42 (s a, 2H, intercambiable), 8,70 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

PREPARACIÓN 99

2-Metil-2-{4-[3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}propanoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (82%), p.f. 149-151°C, a partir de los compuestos del título de la Preparación 40 y de la Preparación 98, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero usando un 25% de 1-metilpirrolidin-2-ona en 1,2-dimetoxietano como disolvente de la reacción y éter:pentano (80:20) como eluyente para la cromatografía ultrarrápida. Encontrado: C, 67,02; H, 6,20; N, 5,78. $C_{26}H_{28}N_2O_4S$ requiere C, 67,22; H, 6,08; N, 6,03%. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,93 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 465 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 100

Ácido 2-metil-2-{4-[3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}propiónico

Una solución del compuesto del título de la Preparación 99 (500 mg, 1,08 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml), metanol (10 ml) y solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3,2 ml, 3,2 mmoles) se agitó a reflujo durante 30 minutos.

PATENTES H SH MORENO
ING
C
Telef. 5
MADRID

320
320

La solución resultante se dejó enfriar, se acidificó con ácido acético glacial hasta pH ~ 4, se diluyó con agua (15 ml) y la mezcla resultante se evaporó parcialmente a presión reducida hasta que se produjo la cristalización. El sólido se recogió y se secó, produciendo el compuesto del título (440 mg, 90%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 222-224°C. Encontrado: C, 66,17; H, 5,77; N, 6,15. $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ requiere C, 66,64; H, 65,82; N, 6,22%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,51 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,26 (s a, 1H), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,05 (t, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 13,4 (s a, 1H).
LRMS (APCI): 451 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 101

Ácido 3-metiltiofenilborónico

Una solución de 3-bromotioanisol (10,3 g, 50,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de limaduras de magnesio (1,86 g, 75 mmoles) y un cristal de yodo en atmósfera de nitrógeno. Una vez que se inició la reacción, se añadió el resto de la solución a una velocidad tal como para mantener la mezcla de reacción a reflujo. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora más, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió a una solución de borato de trimetilo (5,8 ml, 51 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml), mientras que se mantenía la temperatura

PATENTES ... IBAÑEZ
INGENIEROS ... 113
... MADRID
Telef. ...

interna a aproximadamente -10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a aproximadamente 0°C, se agitó durante 30 minutos y después se inactivó con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla resultante se extrajo con éter y después se extrajeron los extractos reunidos, a su vez, con solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con éter. Los extractos de éter reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (7,8 g, 100%) en forma de un sólido blanco. δ ($DMSO_{d6}$): 2,45 (s, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,05 (s a, 2H).

PREPARACIÓN 102

2-{4-[3-Metil-4-(3-metiltiofenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (83%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 101 y de la Preparación 37, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero usando diclorometano:hexano (3:1) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,20-7,36 (m, 6H).

LRMS (APCI): 432 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 103

Ácido 3-metoximetilfenilborónico

322

Obtenido en forma de un sólido amarillo (100%), a partir de 1-bromo-3-metoximetilbenceno (J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 6311; Tetrahedron 1985, 41, 1435) y borato de trimetilo, usando el procedimiento de la Preparación 101. δ ($DMSO_{d6}$): 3,27 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,98 (s a, 2H).

PREPARACIÓN 104

2-{4-[4-(3-Metoximetilfenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (35%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 103 y de la Preparación 37, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero usando éter:hexano (60:40) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,20-7,32 (m, 7H).

LRMS (Termonebulización): 430 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 105

1-Bromo-3-(2-metoxietoxi)benceno

Se añadió carbonato potásico anhidro (4,2 g, 30,4 mmoles) a una solución agitada de 3-bromofenol (5,0 g, 28,9 mmoles) en dimetilformamida anhidra (100 ml). Después de 5 minutos, se añadió 1-yodo-2-metoxietano (Annalen, 1967, 710, 59; 5,9 g, 31,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. En

PATRICIA [illegible] MORENO
[illegible] AN
[illegible] RID
Tel[illegible]

este momento, la mezcla se calentó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 72 horas, después de haber añadido 1-cloro-2-metoxietano (1,8 ml, 19,8 mmoles), y se continuó el calentamiento durante 24 horas más. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron hasta que se obtuvo un aceite rojo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hexano:acetato de etilo (3:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 25%). δ ($CDCl_3$): 3,43 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,10 (m, 3H).

PREPARACIÓN 106

Ácido 3-(2-metoxietoxi)fenilborónico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (74%), p.f. 101-103°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 105 y borato de trimetilo, usando el procedimiento de la Preparación 101. Encontrado: C, 55,09; H, 6,70. $C_9H_{13}BO_4$ requiere C, 55,15; H, 6,69%. δ ($DMSO_{d6}$): 3,30 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,98 (s a, 2H).

LRMS (Termonebulización): 214 $(M+NH_4)^+$.

PATENTES ... AURID

PREPARACIÓN 107

2-{4-[4-(3-[2-Metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (59%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 106 y de la Preparación 37, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero usando éter:hexano (1:1) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,07 (s a, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19-7,34 (m, 4H).

PREPARACIÓN 108

Ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilborónico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (38%), p.f. >240°C (descomp.), a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano (Synthesis, 1988, 952) y borato de trimetilo, usando el procedimiento de la Preparación 101. δ ($DMSO_{d6}$): 3,33 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,70 (s a, 2H).

PREPARACIÓN 109

5-(4-Bromo-2-metilfenil)-2,3-dihidrobenzofurano

Se añadió en porciones el compuesto del título de la Preparación 108 (2,0 g, 12,2 mmoles) durante 5 minutos, a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 57 (3,4 g, 12,0 mmoles) y acetato de paladio(II) (0,15 g, 0,6 mmoles) en metanol anhidro (30 ml) y la mezcla de reacción

ADRID

325

se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, después el filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando hexano como eluyente, proporcionando el compuesto del título (1,7 g) en forma de un aceite naranja pálido. δ ($CDCl_3$): 2,25 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

LRMS (APCI): 289 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 110

4-[4-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilfenil]-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanco (66%), a partir del compuesto del título de la Preparación 109 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,36 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 432 $(M+Na)^+$.

PREPARACIÓN 111

4-[4-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

ADRID

376

Obtenida en forma de un aceite viscoso incoloro (98%), a partir del compuesto del título de la Preparación 110 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 44. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,17 (s a, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,26 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 292 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 112

2-{4-[4-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido (45%), p.f. 118-122°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 111 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 61. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 428 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 113

3-Metil-4-(3-trifluorometilfenil)bromobenceno

Obtenido en forma de un aceite incoloro (66%), a partir del compuesto del título de la Preparación 57 y ácido 3-trifluorometilfenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 109. δ ($CDCl_3$): 2,23 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,40-

327

7,64 (m, 6H).

PREPARACIÓN 114

4-Hidroxi-4-[3-metil-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]piperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (54%), a partir del compuesto del título de la Preparación 113 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43, pero con hexano:acetato de etilo (85:15) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,55 (m, 4H). LRMS (Termonebulización): 436 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 115

4-[3-Metil-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un aceite incoloro (98%), a partir del compuesto del título de la Preparación 114 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 44. Encontrado: C, 70,90; H, 5,84; N, 4,38. $C_{19}H_{18}F_3N$; 0,25 H_2O requiere C,70,90; H, 5,79; N, 4,35%. δ ($CDCl_3$): 2,26 (s, 3H), 2,49 (s a, 2H), 3,12 (s a, 2H), 3,56 (s a, 2H), 6,20 (s a 1H), 7,18 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,55 (m, 4H).
LRMS (APCI): 318 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 116

328

2-{4-[3-Metil-4-(3-trifluorometilfenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (31%), a partir del compuesto del título de la Preparación 115 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 61, pero con diclorometano:hexano (80:20) como eluyente. Encontrado: C, 56,38; H, 4,77; N, 2,96. $C_{22}H_{22}F_3NO_4S$; 0,25 CH_2Cl_2 requiere C, 56,30; H, 4,78; N, 2,95%. δ ($CDCl_3$): 2,27 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,55 (m, 4H).

LRMS (APCI): 453 $(M)^+$.

PREPARACIÓN 117

4-Hidroxi-4-(4-fenoxifenil)piperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de una espuma blanca (54%), a partir de 4-fenoxibromobenceno y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43, pero con una mezcla de éter anhidro y tetrahidrofurano anhidro como disolvente y éter:hexano (60:40) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,44 (d, 2H).

PREPARACIÓN 118

4-(4-Fenoxifenil)piperidina

ADRID

Se añadió trietilsilano (3,0 ml, 18,9 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 117 (775 mg, 2,1 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml), la solución resultante se enfrió a aproximadamente 0°C y después se añadió lentamente ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. La mezcla resultante se evaporó a presión reducida, después el residuo se disolvió en metanol y esta solución se basificó con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida.

Este residuo se disolvió en ácido acético glacial (20 ml) y la solución se hidrogenó sobre paladio sobre carbono (60 mg) a 345 kPa y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. Esta solución después se basificó con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo y los extractos reunidos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (550 mg, 100%). δ ($CDCl_3$): 1,63 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,00 (d,2H), 7,07 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (m, 2H).
LRMS (Termonebulización): 254 $(M+H)^+$.

330

PREPARACIÓN 119

2-[4-(4-Fenoxifenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (38%), a partir del compuesto del título de la Preparación 118 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 45. δ ($CDCl_3$): 1,80 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,95 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,33 (m, 2H).

LRMS (Termonebulización): 407 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 120

2-{4-[4-(3-[2-Metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionato de metilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (97%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 106 y de la Preparación 40, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero con acetato de etilo:hexano (1:3) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,13 (m, 4H), 6,06 (s a, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19-7,35 (m, 4H).

PREPARACIÓN 121

2-{4-[4-(3-[2-Metoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

331

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (83%), a partir del compuesto del título de la Preparación 120, usando el procedimiento de la Preparación 90. δ ($CDCl_3$): 1,66 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 490 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 122

Ácido 2-{4-[4-(3-[2-Metoxietoxi]fenil)-2-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropiónico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (78%), p.f. 140-141°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 121, usando el procedimiento de la Preparación 79. Encontrado: C, 62,89; H, 7,06; N, 2,85. $C_{25}H_{33}NO_6S$ requiere C, 63,14; H, 6,99; N, 2,95%. δ ($CDCl_3$): 1,68 (s, 6H), 1,78-188 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 475 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 123

4-Metoxi-2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]butanoato de metilo

Se añadió dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (23 mg, 0,57 mmoles) a una solución agitada del

PATENTES 24 MORENO
ING. ... 113
... MADRID

compuesto del título de la Preparación 9 (200 mg, 0,52 mmoles) en 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra (3 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 1-yodo-2-metoxietano (101 mg, 0,57 mmoles) y se continuó la agitación durante 16 horas más, y después la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando diclorometano como eluyente, seguida de trituración con éter diisopropílico, produciendo el compuesto del título (148 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 95-96°C. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (s a, 2H), 4,17 (dd, 1H), 6,07 (s a, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (m, 2H).

LRMS (APCI): 444 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 124

Ácido 4-Metoxi-2(R,S)-[4-(3-metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]butanoico

Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,0 ml, 1,0 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 123 (148 mg, 0,33 mmoles) en una mezcla de metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). La solución resultante se calentó a 80°C durante aproximadamente 4 horas

PAT... ...ORENZO
INV... ...ALRID
Tel: ...

333

y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, después la mezcla resultante se acidificó con ácido acético glacial y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (145 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 108-109°C. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,53-3,73 (m, 5H), 4,12 (s a, 2H), 4,20 (dd, 1H), 6,07 (s a, 1H), 7,19-7,47 (m, 8H).

LRMS (APCI): 429 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 125

4-[4-(3-Metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo

Se añadió una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (34 mg, 0,86 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 9 (300 mg, 0,78 mmoles) en 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra (3 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió bis-2-yodoetil éter (380 mg, 0,78 mmoles) y se continuó la agitación durante 4 horas más, después se añadió más dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (34 mg, 0,86 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, después la fase orgánica se separó,

PA... 3 ... MENO
INV... ...AN
C. ... ..., 113
Telé... ...- MADRID

se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título (188 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 117-119°C. Encontrado: C, 65,70; H, 6,44; N, 2,98. $C_{25}H_{29}NO_5S$ requiere C, 65,91; H, 6,42; N, 3,08%. δ ($CDCl_3$): 2,22 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (dd, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 7,20-7,43 (m, 8H).

LRMS (Termonebulización): 456 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 126

Ácido 4-[4-(3-Metil-4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidropiran-4-carboxílico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,4 ml, 1,4 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 125 (160 mg, 0,35 mmoles) en una mezcla de metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). La solución resultante se calentó a 80°C durante 4 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y el precipitado así obtenido se recogió, se lavó con agua y se secó, produciendo el compuesto del título (135 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 211-213°C. Encontrado: C, 64,89; H, 6,14; N,

MADRID

3,07. $C_{34}H_{27}NO_5S$ requiere C, 65,28; H, 6,14; N, 3,17%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,96 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,92 (dd, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28-7,43 (m, 7H), 13,7 (s a, 1H).

LRMS (APCI): 442 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 127

4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidina

Obtenida en forma de un aceite rosa (74%), a partir del compuesto del título de la Preparación 59, usando el procedimiento de la Preparación 118. δ ($CDCl_3$): 1,67 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 282 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 128

2-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (47%), p.f. 96-98°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 127 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 45. δ ($CDCl_3$): 1,83 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 3,83 (s, 6H), 4,01 (m, 4H), 6,89 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (t, 1H).

PE... ...N MORENO
ING ... L ...AN
... ...113
... ...AURID
Tel...

336 376

LRMS (Termonebulización): 418 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 129

2-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}indano-2-carboxilato de metilo

Se añadió 1,2-di(bromometil)benceno (409 mg, 1,55 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 128 (500 mg, 1,2 mmoles) y carbonato potásico anhidro (497 mg, 3,6 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se había producido una pequeña reacción, de forma que el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 1-metilpirrolidin-2-ona (5 ml) y la solución se calentó a 100°C durante 2 horas. Esta mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre éter y agua, después la fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, dando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (10:1 a 3:1), produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino (160 mg), p.f. 174-176°C. Encontrado: C, 68,95; H, 6,48; N, 2,56. $C_{30}H_{33}NO_5S$ requiere C, 69,34; H, 6,40; N, 2,70%. δ ($CDCl_3$): 1,74 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,89 (t, 2H), 3,73-3,86 (m, 4H), 3,83 (s, 6H), 3,96 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18-7,33 (m, 6H).

337

LRMS (Termonebulización): 520 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 130

Ácido 2-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}indano-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (83%), p.f. 204-206°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 129, usando el procedimiento de la Preparación 79. Encontrado: C, 68,17; H, 6,22; N, 2,74. $C_{29}H_{31}NO_5S$; 0,30 H_2O requiere C, 68,16; H, 6,23; N, 2,74%. δ ($DMSO_{d6}$): 1,54 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,[illegible] (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 13,65 (s a, 1H).

LRMS (Termonebulización): 520 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 131

1-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclobutanocarboxilato de metilo

Se añadió 1,3-diyodopropano (513 mg, 1,73 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 128 (557 mg, 1,33 mmoles), carbonato potásico anhidro (553 mg, 4,0 mmoles) y 1,2-dimetoxietano anhidro (8 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a reflujo durante 72 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua, después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y

PATENTES DERECHO
INO
c
Telef. 91
RID

se evaporó a presión reducida, dando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida, usando pentano:acetato de etilo (3:1) como eluyente, produjo el compuesto del título (472 mg) en forma de un sólido blanco cristalino, p.f. 97-101°C. δ ($CDCl_3$): 1,75-2,02 (m, 5H), 2,13 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,59-2,75 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 458 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 132

Ácido 1-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclobutanocarboxílico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (100%), p.f. 155-160°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 131, usando el procedimiento de la Preparación 79. δ ($CDCl_3$): 1,80 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,18 (d,1H), 7,32 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 444 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 133

4-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-1-metilpiperidino-4-carboxilato de metilo

Se añadieron el compuesto del título de la Preparación 128 (500 mg, 1,2 mmoles) y carbonato potásico anhidro (553

ADRID

mg, 4,0 mmoles), seguida de 1,2-dimetoxietano anhidro (8 ml), a clorhidrato de N-metil-bis(2-cloroetil)amina (231 mg, 1,2 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa al 5% de ácido cítrico, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida dando un aceite amarillo. El aceite residual se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico/solución acuosa de hidróxido sódico (pH 12) y solución acuosa de cloruro sódico, después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla (175 mg). δ ($CDCl_3$): 1,87 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,88 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 501 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 134

Clorhidrato del ácido 4-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-1-metilpiperidino-4-carboxílico

Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,4 ml, 1,4 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 133 (172 mg, 0,34 mmoles) en una

PATENTES EN VIGENO
[illegible] 113
[illegible] MADRID
Tel. [illegible]

mezcla de metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La solución de reacción se calentó a 80°C durante 10 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, se lavó con diclorometano y se evaporó a presión reducida, después el residuo se lavó con agua produciendo el compuesto del título (143 mg) en forma de un sólido incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,67 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,62-2,90 (m, 7H), 3,12 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,77 (s a, 6H), 6,88 (m, 3H), 7,10 (s a, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,32 (t, 1H).

LRMS (Termonebulización): 523 $(M+HCl)^+$.

PREPARACIÓN 135

3-Fenil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]propanoato de metilo

Se añadió una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (34 mg, 0,77 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 8 (288 mg, 0,77 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0,1 ml, 0,82 mmoles) y se continuó la agitación durante 16 horas más, y después la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron

PATENTES MODERNO
MADRID

secuencialmente con agua y solución acuosa de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter diisopropílico, dando el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 137-138°C. δ ($CDCl_3$): 2,68 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,21 (dd, 1H), 6,10 (s a, 1H), 7,18-7,37 (m, 6H), 7,44 (m, 4H), 7,59 (m, 4H).

LRMS (Termonebulización): 462 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 136

Ácido 3-fenil-2(R,S)-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]propanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (50%), p.f. 164-165°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 135, usando el procedimiento de la Preparación 79. δ ($CDCl_3$): 2,68 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,14 (s a, 2H), 4,24 (dd, 1H), 6,08 (s a, 1H), 7,20-7,37 (m, 6H), 7,43 (m, 4H), 7,59 (m, 4H).

LRMS (APCI): 447 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 137

2-[4-(4-Fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]indano-2-carboxilato de metilo

Se añadió una dispersión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (30 mg, 0,73 mmoles), a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 8 (250 mg, 0,67

PATENTES KOCH MORENO
Tele. 91

342

mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml), en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 1,2-di(bromometil)benceno (267 mg, 1,0 mmoles) y se continuó la agitación durante 16 horas más. Después, se añadió una cantidad adicional de dispersión de hidruro sódico en aceite mineral (30 mg, 0,73 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua y solución acuosa de cloruro sódico, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando pentano:éter (3:1) como eluyente, seguida de trituración con éter diisopropílico, produciendo el compuesto del título (154 mg) en forma de un sólido incoloro, p.f. 186-188°C. δ ($CDCl_3$): 2,60 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 4,07 (s a, 2H), 6,05 (s a, 1H), 7,19-7,28 (m, 4H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,59 (m, 4H).

LRMS (APCI): 474 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 138

Ácido 2-[4-(4-fenilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]indano-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (67%), a partir

AJRID

del compuesto del título de la Preparación 137, usando el procedimiento de la Preparación 50, con la excepción de que el residuo se trituró con éter diisopropílico. δ ($CDCl_3$): 2,60 (m, 2H), 3,56-3,84 (m, 6H), 4,07 (s a, 2H), 6,05 (s a, 1H), 7,19-7,60 (m, 13H).

PREPARACIÓN 139

4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-metilbromobenceno

Obtenido en forma de un aceite incoloro (20%), a partir del compuesto del título de la Preparación 57 y ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 109. δ ($CDCl_3$): 2,22 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,42 (s, 1H).

PREPARACIÓN 140

4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-metilfenil]-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de una goma incolora (39%), a partir del compuesto del título de la Preparación 139 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. Encontrado: C, 65,96; H, 6,64; N, 3,36. $C_{23}H_{27}ClFNO_3$ requiere C, 65,79; H, 6,48; N, 3,34%. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 3H).

LRMS (APCI): 420 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 141

PATENTES Y M. MORENO
MADRID

344

4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un aceite amarillo pálido (99%), a partir del compuesto del título de la Preparación 140 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 35. δ ($CDCl_3$): 2,26 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 6,16 (s a, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (d, 1H).

LRMS (APCI): 302 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 142

2-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (37%), p.f. 125-126°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 141 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 61. Encontrado: C, 57,46; H, 4,83; N, 3,14. $C_{21}H_{21}ClFNO_4S$ requiere C, 57,60; H, 4,83; N, 3,20%. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,36 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 438 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 143

4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-metilbromobenceno

Obtenido en forma de un aceite incoloro (34%), a partir del compuesto del título de la Preparación 57 y ácido 1,3-

PATRICIA M. MORENO
AN
113
MADRID

345

benzodioxol-5-ilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 109. δ ($CDCl_3$): 2,22 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 (s, 1H).

PREPARACIÓN 144

4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (39%), p.f. 135-138°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 143 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. Encontrado: C, 69,82; H, 7,15; N, 3,44. $C_{24}H_{29}NO_5$ requiere C, 70,05; H, 7,10; N, 3,40%. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (s, 1H).

LRMS (APCI): 412 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 145

4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un sólido amarillo pálido (96%), p.f. 105-108°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 144 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 35. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,17

PATENTES ... MORENO
ING ... AN
C ... ADRID
Telét. ...

(s a, 1H), 6,75-6,82 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H).

LRMS (APCI): 294 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 146

2-{4-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (57%), p.f. 133-134°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 145 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 61. Encontrado: C, 61,15; H, 5,41; N, 3,15. $C_{22}H_{23}NO_6S$ requiere C, 61,52; H, 5,40; N, 3,26%. δ ($CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,26 (m, 1H).

LRMS (APCI): 430 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 147

4-(2-Fluorofenil)-3-metilbromobenceno

Obtenido en forma de un aceite incoloro (33%), a partir del compuesto del título de la Preparación 57 y ácido 3-fluorofenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 109. δ ($CDCl_3$): 2,20 (s, 3H), 7,06-7,25 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,43 (s, 1H).

PREPARACIÓN 148

4-[4-(2-Fluorofenil)-3-metilfenil]-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de t-butilo

PATENTES ESTEVE MORENO
ALCALA 35 - 3º - 28014 MADRID

Obtenido en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (53%), a partir del compuesto del título de la Preparación 147 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. Encontrado: C, 71,39; H, 7,37; N, 3,69. $C_{23}H_{28}FNO_3$ requiere C, 71,67; H, 7,32; N, 3,63%. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

LRMS (APCI): 386 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 149

4-[4-(2-Fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenida en forma de un aceite amarillo pálido (93%), a partir del compuesto del título de la Preparación 148 y ácido trifluoroacético, usando el procedimiento de la Preparación 35. δ ($CDCl_3$): 1,80 (s a, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,19 (s a, 1H), 7,10-7,38 (m, 7H).

LRMS (APCI): 268 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 150

2-{4-[4-(2-Fluorofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido incoloro (30%), p.f. 128-130°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 149 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento

PATENTES VON HOREN
MADRID

de la Preparación 61. Encontrado: C, 62,57; H, 5,71; N, 3,32. $C_{21}H_{22}FNO_4S$ requiere C, 62,52; H, 5,50; N, 3,47%. δ ($CDCl_3$): 2,21 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,09 (s a, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,17-7,30 (m, 5H), 7,35 (m, 1H).

LRMS (APCI): 404 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 151

2-{4-[4-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de una goma incolora (76%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico, usando el procedimiento de la Preparación 41. Encontrado: C, 61,71; H, 6,10; N, 2,91. $C_{23}H_{27}NO_6S$ requiere C, 62,01; H, 6,11; N, 3,14%. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 6,83-6,97 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 3H).

LRMS (APCI): 446 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 152

2-{4-[4-(Indan-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amarillo pálido (75%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y ácido indan-5-ilborónico (documento WO-A-97/32853), usando el procedimiento de la Preparación 41. δ ($CDCl_3$): 2,10 (m,

PATENTES DE INVENCIÓN

2H), 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,08 (s a, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H).

LRMS (Termonebulización): 443 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 153

2-{4-[3-Metil-4-(3-trifluorometoxifenil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}acetato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo (28%), a partir del compuesto del título de la Preparación 37 y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (documento WO-A-96/[illegible], usando el procedimiento de la Preparación 41. δ ($CDCl_3$): 2,30 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 7,15-7,30 (m, 6H), 7,43 (t, 1H).

LRMS (APCI): 471 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 154

4-Fenil-3-trifluorometilbromobenceno

Obtenido en forma de un aceite naranja (37%), a partir de 4-bromo-2-trifluorometilanilina, usando el procedimiento de la Preparación 42. Encontrado: C, 51,70; H, 2,61. $C_{13}H_8BrF_3$ requiere C, 51,86; H, 2,68%. δ ($CDCl_3$): 7,19 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

PREPARACIÓN 155

4-Hidroxi-4-(4-fenil-3-trifluorometilfenil)piperidino-1-carboxilato de t-butilo

PATRICIA M. DEL MORENO

Obtenido en forma de un sólido incoloro (53%), p.f. 153-155°C (en hexano), a partir del compuesto del título de la Preparación 154 y 4-oxopiperidino-1-carboxilato de t-butilo, usando el procedimiento de la Preparación 43. Encontrado: C, 65,34; H, 6,22; N, 3,26. $C_{23}H_{26}F_3NO_3$ requiere C, 65,55; H, 6,22; N, 3,32%. δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,78 (d, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,66 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 422 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 156

4-(4-Fenil-3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Obtenido en forma de un aceite pardo pálido (90%), a partir del compuesto del título de la Preparación 155 y ácido p-toluenosulfónico, usando el procedimiento de la Preparación 70. δ ($CDCl_3$): 2,50 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,27 (s a, 1H), 7,25-7,42 (m, 6H), 7,56 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 304 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 157

2-[4-(4-Fenil-3-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo pálido (59%), a partir del compuesto del título de la Preparación 156 y clorosulfonilacetato de metilo, usando el procedimiento de la Preparación 37. δ ($CDCl_3$): 2,71 (m, 2H), 3,66 (t, 2H),

PATENTES H CH MORENO
MADRID

3,82 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,18 (s a, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,55 (d, 1H), 7,72 (s, 1H).

LRMS (APCI): 440 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 158

Ácido 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-ilborónico

Obtenido en forma de un sólido verde (47%), p.f. 174-176°C, a partir de 5-bromo-2,2-dimetil-1,3-benzodioxol (documento GB-A-2187452) y borato de trimetilo, usando el procedimiento de la Preparación 101. δ ($DMSO_{d6}$): 1,60 (s, 6H), 6,77 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,80 (s, 2H).

PREPARACIÓN 159

2-{4-[4-(2,2-Dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (33%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 158 y de la Preparación 40, usando el procedimiento de la Preparación 41, pero con éter:hexano (1:4) como eluyente. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 1,73 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,05 (s a, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 3H).

LRMS (Termonebulización): 486 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 160

2-{4-[4-(2,2-Dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de

PATENTES Y MARCAS

metilo

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (96%), a partir del compuesto del título de la Preparación 159, usando el procedimiento de la Preparación 90. δ ($CDCl_3$): 1,64 (s, 6H), 1,72 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 6,68-6,77 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 7,17 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 488 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 161

Ácido 2-{4-[4-(2,2-Dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de un sólido amorfo incoloro (47%), a partir del compuesto del título de la Preparación 160, usando el procedimiento de la Preparación 79. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 1,72 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,68-6,77 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,16 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 474 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 162

1,2-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoimidazol

Una mezcla de 5-bromo-1,2-dimetilbenzoimidazol (J. Chem. Soc., 1931, 1143; 2 g, 8,88 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,06 ml, 14 mmoles), trietilamina (3,9 ml, 28 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro

PATENTES VON HERENO
INGENIEROS CONSULTORES
MADRID

paladio(II) (224 mg, 0,27 mmoles) y 1,4-dioxano anhidro (35 mg), en atmósfera de nitrógeno, se agitó a reflujo durante 44 horas, después se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo y agua. Esta mezcla se filtró para retirar los restos de paladio, las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando metanol:diclorometano (1:3) como eluyente, seguida de trituración con éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (356 mg, 15%) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,37 (s, 12H), 2,60 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 273 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 163

2-{4-[4-(1,2-dimetilbenzoimidazol-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

A una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 40 (400 mg, 0,96 mmoles) en 1,2-dimetoxietano desgasificado (20 ml) se añadió el compuesto del título de la Preparación 162 (351 mg, 1,29 mmoles), fluoruro de cesio (380 mg, 2,5 mmoles), tri-o-tolilfosfina (31 mg, 0,1 mmoles) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (47 mg, 0,05

354

mmoles), después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3 horas, en atmósfera de nitrógeno. A causa de la solubilidad limitada, se añadió una porción de 1-metilpirrolidin-2-ona (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 9 horas, después, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de metanol:diclorometano (0:100 a 2:98), seguido por cristalización en éter diisopropílico, proporcionando el compuesto del título (261 mg, 56%) en forma de un sólido incoloro, p.f. 148-151°C. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,07 (s a, 1H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 482 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 164

2-{4-[4-(1,2-dimetilbenzoimidazol-5-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de una goma amarilla pálida (32%), a partir del compuesto del título de la Preparación 163, usando el procedimiento de la Preparación 90, con la excepción de que la hidrogenación se realizó a 414 kPa y a 70°C durante

355

24 horas y se usó metanol:diclorometano (3:97) como eluyente de la cromatografía. δ ($CDCl_3$): 1,65 (s, 6H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 7,05-7,32 (m, 5H), 7,61 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 484 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 165

Ácido 2-{4-[4-(1,2-Dimetilbenzoimidazol-5-il)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (88%, p.f. 123-127°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 164, usando el procedimiento de la Preparación 91. δ ($DMSO_{d6}$): 1,50 (s, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

LRMS (Termonebulización): 471 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 166

Ácido 2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (4,2 ml, 4,2 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 40 (500 mg, 1,2 mmoles) en una mezcla de metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La solución resultante se calentó a 50°C durante 2 horas, y después se

PETER H. CH MORENO
AN
ARID

dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 2 M, después la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título (439 mg, 91%) en forma de un sólido amorfo incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,11 (m, 2H), 6,00 (s a, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,48 (d, 1H).

LRMS (Electronebulización): 425 $(M+Na)^+$.

PREPARACIÓN 167

N-Benciloxi-2-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metilpropionamida

Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (274 mg, 1,43 mmoles) a una mezcla agitada del compuesto del título de la Preparación 166 (439 mg, 1,19 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,3 mmoles), clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (200 mg, 1,25 mmoles), N-metilmorfolina (0,29 ml, 2,62 mmoles) y diclorometano anhidro (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso diluido, agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de metanol:diclorometano (1:99 a 2:98), dando el compuesto

PATENTIA HERR MORENO

del título (553 mg, 91%) en forma de un aceite incoloro. δ ($CDCl_3$): 1,60 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,95 (s a, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 9,20 (s a, 1H).

LRMS (Electronebulización): 531 $(M+Na)^+$.

PREPARACIÓN 168

N-Benciloxi-2-{4-[4-(3-cianofenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionamida

Obtenida en forma de un sólido amorfo (30%), a partir del compuesto del título de la Preparación 167 y ácido 3-cianofenilborónico (Arch. Pharm. 1996, 329, 73), usando el procedimiento de la Preparación 41, pero usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (10:90 a 50:50) para la etapa de purificación cromatográfica. δ ($CDCl_3$): 1,60 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,03 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 9,20 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 530 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 169

3-Etoxi-5-(tri-n-butilestannil)piridina

Una mezcla agitada de 3-bromo-5-etoxipiridina (Rec. Trav. Chim., 1948, 67, 377; 930 mg, 4,6 mmoles), bis-(tri-n-butilestaño) (3,46 ml, 6,9 mmoles), tri-o-tolilfosfina (420 mg, 1,37 mmoles), acetato de paladio(II) (78 mg, 0,35 mmoles), trietilamina (1,23 ml, 8,84 mmoles) y acetonitrilo

PATENTES X CH MADRID

(15 ml), en atmósfera de nitrógeno, se calentó a reflujo durante 18 horas y después se dejó enfriar. La solución se separó del residuo alquitranado negro por decantación y se evaporó a presión reducida, después el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (0:100 a 5:95), produciendo el compuesto del título (600 mg, 32%) en forma de un aceite incoloro. δ ($CDCl_3$): 0,90 (t, 9H), 1,08 (t, 6H), 1,30-1,42 (m, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,58 (m, 6H), 4,08 (q, 2H), 7,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

PREPARACIÓN 170

2-{4-[4-(3-Etoxipiridin-5-il)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de una goma (30%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 169 y de la Preparación 40, usando el procedimiento de la Preparación 89. δ ($CDCl_3$): 1,46 (t, 3H), 1,68 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 6,08 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

LRMS (APCI): 459 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 171

2-{4-[4-(3-Etoxipiridin-5-il)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

PATRICIA ALCÓN MORENO

Obtenido en forma de un sólido incoloro (88%), p.f. 110-112°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 170, usando el procedimiento de la Preparación 66. Encontrado: C, 62,24; H, 6,96; N, 5,97. $C_{24}H_{32}N_2O_5S$ requiere C, 62,59; H, 7,00; N, 6,08%. δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,67 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H).

LRMS (Electronebulización): 461 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 172

Ácido 2-{4-[4-(3-Etoxipiridin-5-il)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de un sólido incoloro (98%), p.f. 202-203°C, a partir del compuesto del título de la Preparación 171, usando el procedimiento de la Preparación 91. δ ($CDCl_3$): 1,44 (t, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,80 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,26 (oscurecido por $CHCl_3$, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

LRMS (Termonebulización): 447 $(M+H)^+$.

PREPARACIÓN 173

3-(2-Hidroxietoxi)bromobenceno

Se añadió carbonato potásico anhidro (18,0 g, 130 mmoles) a una solución agitada de 3-bromofenol (6,0 ml, 52 mmoles) en dimetilformamida anhidra (120 ml), la mezcla se

PATRICIO JOSE MORENO

360

calentó a reflujo durante 45 minutos y después se dejó enfriar a aproximadamente 50°C. Se añadió 2-bromoetanol (3,1 ml, 43 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas más, antes de dejarla enfriar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en éter, la mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,4 g, 57%). δ ($CDCl_3$): 1,98 (t, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H).

PREPARACIÓN 174

3-(2-t-Butildifenilsililoxietoxi)bromobenceno

Se añadió trietilamina (1,7 ml, 9,2 mmoles) a una solución agitada del compuesto del título de la Preparación 173 (1,8 g, 8,2 mmoles) en dimetilformamida anhidra (30 ml) y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió cloruro de t-butildifenilsililo (2,4 ml, 9,2 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas, y después se vertió en éter. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y después los líquidos de lavado acuosos se volvieron a extraer con éter. Las

361

PREPARACIÓN 176

2-{4-[4-(3-[2-t-Butildifenilsililoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metilpropionato de metilo

Obtenido en forma de un aceite (73%), a partir de los compuestos del título de la Preparación 175 y de la Preparación 40, usando el procedimiento de la Preparación 41, con la excepción de que la purificación por cromatografía ultrarrápida implicó una elución en gradiente de pentano:acetato de etilo (10:1 a 5:1). δ ($CDCl_3$: 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,08-4,16 (m, 4H), 6,08 (s a, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,19-7,42 (m, 10H), 7,71 (d, 4H).

LRMS (Termonebulización): 438 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 177

2-{4-[4-(3-[2-t-Butildifenilsililoxietoxi]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (88%), a partir del compuesto del título de la Preparación 176, usando el procedimiento de la Preparación 66. δ ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,86 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,34-7,47 (m, 6H), 7,71 (d, 4H).

PATENTES S.M. ... AN
INO... ... 113
c. ... ... MADRID
Telef. 91... ...

LRMS (Termonebulización): 438 $(M+NH_4)^+$.

PREPARACIÓN 178

Ácido 2-{4-[4-(3-[2-t-Butildifenilsililoxietoxil]fenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico

Obtenido en forma de una espuma incolora (88%), a partir del compuesto del título de la Preparación 177, usando el procedimiento de la Preparación 79, pero llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente. ($CDCl_3$): 1,07 (s, 9H), 1,67 (s, 6H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,86 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,34-7,43 (m, 6H), 7,71 (d, 4H).

Actividad biológica

La siguiente Tabla ilustra las actividades in vitro para un intervalo de los compuestos de la invención como inhibidores de MMP.

TABLA

EJEMPLO NO.	CI_{50} (nM)		
	MMP-3	MMP-2	MMP-13
2	16	315	28
3	26	38	25

PATENTES Y DE MODELOS
ING
Tele
MADRID

5	15	177	173	NR
	28	20	432	NR
	40	24	525	NR
	50	18	1907	NR
	56	23	387	NR
		15		NR

NR = sin resultado

363

342

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible] ns, 113
Telér. [illegible] - MADRID

364

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 22 MAY 2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMÁN
c/ [illegible] ns, 113
Telér. [illegible] - MADRID

The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.

Signed R. Mahoney

Dated 18 February 2000

366

For official use

3 JUN 1999

04JUN99 E452086-1 D01298
P01/7700 0.00 - 9912961.1

THE PATENT OFFICE
D
-3 JUN 1999
RECEIVED BY HAND

Your reference
PCS10322KRM-PROV

9912961.1

Notes
Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters. A prescribed fee is payable for a request for grant of a patent. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Rule 16 of the Patents Rules 1990 is the main rule governing the completion and filing of this form.

2 Do not give trading styles, for example, 'Trading as XYZ company', nationality or former names, for example, 'formerly (known as) ABC Ltd' as these are not required.

Warning
After an application for a Patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977 and will inform the applicant if such prohibition or restriction is necessary. Applicants resident in the United Kingdom are also reminded that under Section 23, applications may not be filed abroad without written permission unless an application has been filed not less than 6 weeks previously in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction revoked.

The Patent Office

Request for grant of a Patent

Form 1/77

Patents Act 1977

1 Title of Invention

1 Please give the title of the invention

METALLOPROTEASE INHIBITORS

2 Applicant's details

☐ First or only applicant

2a If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name
PFIZER LIMITED

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*
UNITED KINGDOM

2b If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2c In all cases, please give the following details:

Address
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT

UK postcode CT13 9NJ
(if applicable)

Country UNITED KINGDOM

ADP number
(if known) 6892673001

2d, 2e and 2f:
If there are further applicants please provide details on a separate sheet of paper.

☐ **Second applicant (if any)**

2d If you are applying as a corporate body please give:

Corporate name

Country *(and State of incorporation, if appropriate)*

2e If you are applying as an individual or one of a partnership please give in full:

Surname

Forenames

2f In all cases, please give the following details:

Address

UK postcode
(if applicable)

Country

ADP number
(if known)

3
An address for service in the United Kingdom must be supplied.
Please mark correct box

3 Address for service details

3a Have you appointed an agent to deal with your application?

Yes [X] No [ ] ➡ *go to 3b*

⬇ *Please give details below*

Agent's name
DR. K.R. MOTION
Agent's address
PFIZER LIMITED
RAMSGATE ROAD
SANDWICH
KENT
Postcode CT13 9NJ

Agent's ADP number 7169584001

3b:
If you have appointed an agent, all correspondence concerning your application will be sent to the agent's United Kingdom address.

3b If you have not appointed an agent please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name

Address

Postcode
ADP number
(if known)

Daytime telephone number *(if available)*

367

4 Reference number

4 Agent's or applicant's reference number *(if applicable)* PCS10322KRM-PROV

5 Claiming an earlier application date

5 Are you claiming that this application be treated as having been filed on the date of filing of an earlier application?

Please mark correct box

Yes ☐ No ☒ ➡ *go to 6*

⬇ *please give details below*

☐ number of earlier application or patent number

☐ filing date *(day month year)*

☐ and the Section of the Patents Act 1977 under which you are claiming:

Please mark correct box

15(4) (Divisional) ☐ 8(3) ☐ 12(6) ☐ 37(4) ☐

6 Declaration of priority

6

If you are declaring priority from a PCT Application please enter 'PCT' as the country and enter the country code (for example, GB) as part of the application number.

Please give the date in all number format, for example, 31/05/90 for 31 May 1990.

6 If you are declaring priority from previous application(s), please give:

Country of filing	Priority application number *(if known)*	Filing date *(day,month,year)*

7

The answer must be 'No' if:
- *any applicant is not an inventor*
- *there is an inventor who is not an applicant, or*
- *any applicant is a corporate body.*

7 Inventorship

7 Are you (the applicant or applicants) the sole inventor or the joint inventors?

Please mark the correct box

Yes ☐ No ☒ ➡

A statement of inventorship on Patents Form 7/77 will need to be filed (see Rule 15).

8

Please supply duplicates of claim(s), abstract, description and drawing(s).

8 Checklist

8a Please fill in the number of sheets for each of the following types of document contained in this application.

Continuation sheets for this Patents Form 1/77			
Claim(s)		Description	24924
Abstract		Drawing(s)	

8b Which of the following documents also accompanies the application?

Please mark correct box(es)

Priority document *(please state how many)*	
Translation(s) of Priority document *(please state how many)*	
Patents Form 7/77 - Statement of Inventorship and Right to Grant *(please state how many)*	
Patents Form 9/77 - Preliminary Examination/Search	
Patents Form 10/77 - Request for Substantive Examination	

9

You or your appointed agent (see Rule 90 of the Patents Rules 1990) must sign this request.

9 Request

I/We request the grant of a patent on the basis of this application.

Please sign here ➡ Signed [signature] Date 03/06/1999
(day month year)

A completed fee sheet should preferably accompany the fee.

Please return the completed form, attachments and duplicates where requested, together with the prescribed fee to:

☐ ***The Comptroller***
The Patent Office
Cardiff Road
NEWPORT
Gwent
NP9 1RH

The Comptroller
The Patent Office
25 Southampton Buildings
London
WC2A 1AY

368

METALLOPROTEASE INHIBITORS

This invention relates to a series of substituted α-aminosulphonyl-acetohydroxamic acids which are inhibitors of zinc-dependent metalloprotease enzymes. In particular, the compounds are inhibitors of certain members of the matrix metalloprotease (MMP) family.

Matrix metalloproteases (MMPs) constitute a family of structurally similar zinc-containing metalloproteases, which are involved in the remodelling and degradation of extracellular matrix proteins, both as part of normal physiological processes and in pathological conditions. Since they have high destructive potential, MMPs are usually under close regulation and failure to maintain MMP regulation has been implicated as a component of a number of diseases and conditions including pathological conditions, such as atherosclerotic plaque rupture, heart failure, restenosis, periodontal disease, tissue ulceration, wound repair, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells.

Another important function of certain MMPs is to activate various enzymes, including other MMPs, by cleaving the pro-domains from their protease domains. Thus some MMPs act to regulate the activities of other MMPs, so that over-production of one MMP may lead to excessive proteolysis of extracellular matrix by another. Moreover, MMPs have different substrate preferences (shown in the following Table for selected family members) and different functions within normal and pathological conditions. For recent reviews of MMPs, see Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 and Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

TABLE

Enzyme	Other Names	Preferred Substrates
MMP-1	collagenase-1; interstitial collagenase	collagens I, II, III, VII, X; gelatins
MMP-2	gelatinase A; 72kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V, VII, X; elastin; fibronectin; activates pro-MMP-13
MMP-3	stromelysin-1	proteoglycans; laminin; fibronectin; gelatins
MMP-8	collagenase-2; neutrophil collagenase	collagens I, II, III
MMP-9	gelatinase B; 92kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V; elastin

MMP-13	collagenase-3	collagens I, II, III; gelatins
MMP-14	MT-MMP-1	activates pro-MMP-2 & 13; gelatins

Excessive production of MMP-3 is thought to be responsible for pathological tissue breakdown which underlies a number of diseases and conditions. For example, MMP-3 has been found in the synovium and cartilage of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients, thus implicating MMP-3 in the joint damage caused by these diseases: see Biochemistry, 1989, 28, 8691 and Biochem. J., 1989, 258, 115. MMP-13 is also thought to play an important role in the pathology of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: see Lab. Invest., 1997, 76, 717 and Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391. The compounds of the present invention inhibit both MMP-3 and MMP-13 and thus may be of utility in treating these diseases.

The over-expression of MMP-3 has also been implicated in the tissue damage and chronicity of chronic wounds, such as venous ulcers, diabetic ulcers and pressure sores: see Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52.

Furthermore, the production of MMP-3 may also cause tissue damage in conditions where there is ulceration of the colon (as in ulcerative colitis and Crohn's disease: see J. Immunol., 1997 158, 1582 and J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) or of the duodenum (see Am. J. Pathol., 1996, 148, 519).

Moreover, MMP-3 is also thought to be involved in skin diseases such as dystrophic epidermolysis bullosa (see Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) and dermatitis herpetiformis (see J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

Rupture of atherosclerotic plaques by MMP-3 has also been described (see e.g. Circulation, 1997, 96, 396). Thus, MMP-3 inhibitors may find utility in the treatment of conditions caused by or complicated by embolic phenomena such as cardiac or cerebral infarctions.

Studies of human cancers have shown that MMP-2 is activated on the invasive tumour cell surface (see J. Biol.Chem., 1993, 268, 14033) and BB-94, a non-selective peptidic hydroxamate MMP inhibitor, has been reported to decrease the tumour burden and prolong the survival of mice carrying human ovarian carcinoma xenografts (see Cancer Res., 1993, 53, 2087).

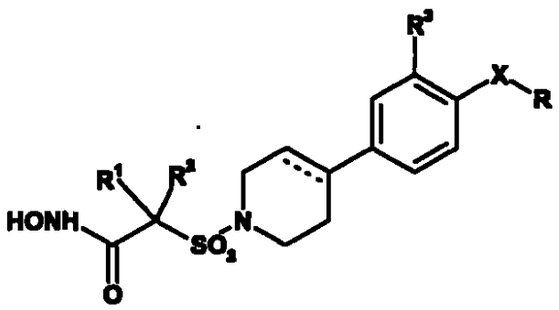
369

Various series of MMP inhibitors have appeared in the literature which have a carbonyl moiety (CO) and a sulphone moiety (SO_2) with a two atom "spacer" interposed between them. For example, α-arylsulphonamido-substituted acetohydroxamic acids are disclosed in EP-A-0606046, WO-A-9627583 and WO-A-9719068, whilst EP-A-0780386 discloses certain related sulphone-substituted hydroxamic acids.

The compounds of the present invention represent a new class of compounds, and are inhibitors of some of the members of the MMP family. In particular, they are potent inhibitors of MMP-3 and MMP-13, with certain compounds exhibiting varying degrees of selectivity over other MMPs, such as MMP-1, MMP-2 and MMP-9.

A series of substances related to the instant invention were disclosed in International Patent Application number PCT/EP 98/06640, herein incorporated by reference. A copy of the text for said application (ref:PCS9470AITB) is herewith submitted with this provisional application.

According to one aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I):



(I)

and pharmaceutically-acceptable salts thereof,

wherein

the dotted line represents an optional bond,

X is a monocyclic aromatic linker moiety selected from phenylene, pyridinylene, pyrazolylene, thiazolylene, thienylene, furylene, pyrimidinylene, pyrazinylene, pyridazinylene, pyrrolylene, oxazolylene, isoxazolylene, oxadiazolylene, thiadiazolylene, imidazolylene, triazolylene, or tetrazolylene;

R is H;

C_{1-4} alkyl optionally substituted by C_{1-4} alkoxy, NR^4R^5 or OH; or

C_{1-4} alkoxy optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from (C_{1-4} alkyl optionally substituted by OH), C_{1-4} alkoxy, OH and NR^4R^5;

R^1 and R^2 are each independently H;

C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH or C_{1-4} alkoxy; or

C_{2-6} alkenyl;

or R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a 3- to 7-membered ring optionally incorporating a hetero- moiety selected from O, S, SO, SO_2 and NR^6, and which 3- to 7-membered ring is optionally substituted by one or more OH;

R^3 is H, halo, methyl, or methoxy;

R^4 and R^5 are each independently H or C_1 to C_6 alkyl optionally substituted by OH, C_1 to C_4 alkoxy or aryl,

or R^4 and R^5 can be taken together with the N atom to which they are attached , to form a 3- to 7-membered ring, optionally incorporating a further hetero- moiety selected from O, S, SO_2 and NR^7,

R^6 and R^7 are each independently H or C_1 to C_4 alkyl.

In the above definitions, unless otherwise indicated, alkyl, alkenyl, alkoxy, etc. groups having three or more carbon atoms may be straight chain or branched chain.

The compounds of formula (I) may contain one or more chiral centres and therefore can exist as stereoisomers, i.e. as enantiomers or diastereoisomers, as well as mixtures thereof. The invention includes both the individual stereoisomers of the compounds of formula (I) and any mixture thereof. Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation or chromatography (including HPLC) of a diastereoisomeric mixture of a compound of formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of formula (I) may be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, either by HPLC of the racemate using a suitable chiral support

370

or, where appropriate, by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the racemate with a suitable optically active base or acid, as appropriate to the specific compound to be resolved. Furthermore, compound of formula (I) which contain alkenyl groups can exist as cis- or trans- geometric isomers. Again, the invention includes both the separated individual geometric isomers as well as mixtures thereof.

Also included in the invention are radiolabelled derivatives of compounds of formula (I) which are suitable for biological studies.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition and the base salts thereof. The term "pharmaceutically acceptable" means suitable for use in human or non-human animal medicine.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulphate, hydrogen sulphate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate, benzoate, methanesulphonate, benzenesulphonate and p-toluenesulphonate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the aluminium, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, zinc and diethanolamine salts.

For a review on suitable salts see for example Berge et al, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Preferably X is phenylene, pyridinylene, pyrazolylene or thiazolylene.
More preferably X is 1,3-phenylene, 2,6-pyridinylene, 1,3-pyrazolylene or 2,5-thiazolylene.

Another preferred group of compounds (a) is where X is pyrazolylene, thiazolylene, pyrazinylene, pyridazinylene, pyrrolylene, oxazolylene, isoxazolylene, oxadiazolylene, thiadiazolylene, imidazolylene, triazolylene or tetrazolylene.

Preferably R is H, methoxy, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morpholinomethyl, 2-morpholinoethoxy, 2R-2,3-dihydroxy-1-propyloxy, 2S-2,3-dihydroxy-1-propyloxy or 1,3-dihydroxy-2-propyloxy.
Most preferably R is $O(CH_2)_2OH$ or $O(CH_2)_2NH_2$.

A further group of preferred compounds (b) are those in which R is

C_{1-4} alkyl substituted by NR^4R^5; or

C_{1-4} alkoxy substituted by 1 or 2 substituents selected from C_{1-4} alkyl (substituted by OH) and NR^4R^5.

Preferably R^1 and R^2 are each independently C_{1-4} alkyl optionally substituted by OH, or R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a 3- to 7-membered ring optionally incorporating a hetero- moiety selected from O, S, SO, SO_2 and NR^6, and which 3- to 7-membered ring is optionally substituted by one or more OH.

More preferably R^1 and R^2 are each CH_3, or R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a tetrahydropyran-4-ylidene, piperidin-4-ylidene, 1-methylpiperidin-4-ylidene, or 3,4-dihydroxycyclopentylidene moiety.

Yet more preferably R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a tetrahydropyran-4-ylidene, *cis*-3,4-dihydroxycyclopentylidene, *trans*-3,4-dihydroxycyclopentylidene or piperidin-4-ylidene moiety.

Most preferably R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a tetrahydropyran-4-ylidene, piperidin-4-ylidene, or *cis*-3,4-dihydroxycyclopentylidene where the hydroxy substituents have a *cis*-relationship to the hydroxamate moiety.

Preferably R^3 is methyl.

A preferred group of substances are those where R, R^1, R^2, R^3 and X have the values exemplified in the Examples below.

A further preferred group of substances are those where R^3 is CH_3, the optional double bond is absent, X is 1,3-phenylene, 2,6-pyridylene, 1,3-pyrazolylene or 2,5-thiazolylene, R is H, methoxy, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morpholinomethyl, 2-morpholinoethoxy, 2R-2,3-dihydroxy-1-propyloxy, 2S-2,3-dihydroxy-1-propyloxy or 1,3-dihydroxy-2-propyloxy, and R^1 and R^2 are each independently CH_3,

or R^1 and R^2 are taken together, with the C atom to which they are attached, to form a tetrahydropyran-4-ylidene, piperidin-4-ylidene, 1-methylpiperidin-4-ylidene or 3,4-dihydroxycyclopentylidene moiety.

A preferred group of substances are those selected from the compounds of the Examples and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further provides synthetic methods for the production of compounds, salts and solvates of the invention, which are described below and in the Examples. The skilled man will appreciate that the compounds and salts of the invention could be made by methods other than those herein described, by adaptation of the methods herein described and/or adaptation of methods known in the art, for example the art described herein.

Where desired or necessary, the compound of formula (I) can be converted into a pharmaceutically acceptable salt thereof, conveniently by mixing together solutions of a compound of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may be precipitated from solution and collected by filtration, or may be collected by other means such as by evaporation of the solvent. In some cases, the salt may be the direct product of a reaction to make a compound or salt of the invention in a solvent, in which case no further transformation step would be necessary.

Solvates of the compounds and salts of the invention are included in the invention. In some cases, the solvate may be the direct product of a reaction to make a compound or salt of the invention, in which case no further transformation step would be necessary. In other cases, solvates may be made by methods known in the art.

It is to be understood that the synthetic transformation methods mentioned herein may be carried out in various different sequences in order that the desired compounds can be efficiently assembled. The skilled chemist will exercise his judgement and skill as to the most efficient sequence of reactions for synthesis of a given target compound.

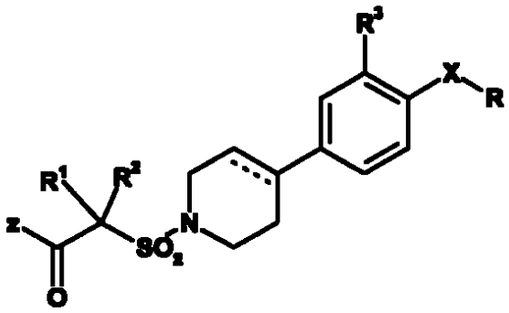
It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a compound of the invention. This may be

achieved by conventional methods, for example as described in "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1991).

The following reaction schemes are illustrative of the general synthetic procedures which may be adopted in order to obtain the compounds of the invention.

In the Methods below, unless otherwise specified, the substituents are as defined above with reference to the compounds of formula (I).

A compound of formula (I) may be prepared directly from an acid or acid derivative of formula (II):



(II)

where Z is chloro, bromo, iodo, C_{1-3} alkyloxy or HO.

When prepared directly from the ester of formula (II), where Z is C_{1-3} alkyloxy, the reaction may be carried out by treatment of the ester with hydroxylamine, preferably up to a 3-fold excess of hydroxylamine, in a suitable solvent at from about room temperature to about 85°C. The hydroxylamine is conveniently generated in situ from a suitable salt such as its hydrochloride salt by conducting the reaction in the presence of a suitable base such as an alkali metal carbonate or bicarbonate, e.g. potassium carbonate. Preferably the solvent is a mixture of methanol and tetrahydrofuran and the reaction is temperature is from about 65 to 70°C.

Alternatively, the ester (II, where Z is C_{1-3} alkyloxy) may be converted by conventional hydrolysis to the corresponding carboxylic acid (II, Z is HO) which is then transformed to the required hydroxamic acid of formula (I). [If the R, R^1 or R^2 moieties contain any free hydroxyl

groups, these should be protected with groups inert to this functional group interconversion reaction sequence, and released following it, using standard methodology.]

Preferably the hydrolysis of the ester is effected under basic conditions using about 2- to 6-fold excess of an alkali metal hydroxide in aqueous solution, optionally in the presence of a co-solvent, at from about room temperature to about 85°C. Typically the co-solvent is a mixture of methanol and tetrahydrofuran or a mixture of methanol and 1,4-dioxan and the reaction temperature is from about 40 to about 70°C.

The subsequent coupling step may be achieved using conventional amide-bond forming techniques, e.g. via the acyl halide derivative (II, Z is Cl, I or Br) and hydroxylamine hydrochloride in the presence of an excess of a tertiary amine such as triethylamine or pyridine to act as acid-scavenger, optionally in the presence of a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as dichloromethane, at from about 0°C to about room temperature. For convenience, pyridine may also be used as the solvent. Such acyl halide substrates are available from the corresponding acid via conventional methods.

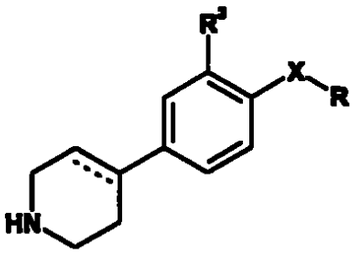
In particular, any one of a host of amino acid coupling variations may be used. For example, the acid of formula (II) wherein Z is HO may be activated using a carbodiimide such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (often referred to as "water-soluble carbodiimide" or "WSCDI") optionally in the presence of 1-hydroxybenzotriazole or 1-hydroxy-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazole (HOAt) and/or a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine, or by using HOAt or a halotrisaminophosphonium salt such as bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate. Either type of coupling is conducted in a suitable solvent such as dichloromethane, N-methylpyrrolidine (NMP)or dimethylformamide (DMF), optionally in the presence of pyridine or a tertiary amine such as N-methylmorpholine or N-ethyldiisopropylamine (for example when either the hydroxylamine or the activating reagent is presented in the form of an acid addition salt), at from about 0°C to about room temperature. Typically, from 1.1 to 2.0 molecular equivalents of the activating reagent and from 1.0 to 4.0 molecular equivalents of any tertiary amine present are employed.

Preferred reagents for mediating the coupling reaction are HOAt, WSCDI and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU).

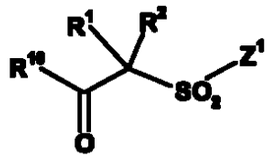
Preferably a solution of the acid (II, Z is HO) and N-ethyldiisopropylamine in a suitable solvent such as anhydrous dimethylformamide or anhydrous 1-methylpyrrolidin-2-one, under nitrogen, is treated with up to a 1.5-fold excess of HATU at about room temperature followed, after about 15 to 30 minutes, with up to about a 3-fold excess of hydroxylamine hydrochloride and up to about a 4-fold excess of N-ethyldiisopropylamine, optionally in the same solvent, at the same temperature.

More preferably the acid (II, Z is HO) is reacted with a carbodiimide, HOBt and hydroxylamine hydrochloride in pyridine in a suitable co-solvent such as dichloromethane.

An ester of formula (II, Z is C_{1-3} alkyloxy) may be prepared from an amine of formula (III) by sulphonylation with a compound of formula (IV), wherein R^{10} is C_{1-3} alkyloxy and Z^1 is a leaving group such as Br, I or Cl.



(III)



(IV)

Preferably, Z^1 is chloro.

The reaction may be effected in the presence of an appropriate base in a suitable solvent at from about 0°C to about room temperature. For example, when both R^1 and R^2 are hydrogen, an appropriate base is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and a suitable solvent is dichloromethane. Alternatively, the base can be sodium imidazolide.

An alternative method is to make a N-trialkylsilyl dervative of (III), and mix with (IV) at room temperature in tetrahydrofuran (THF) in the presence of a catalytic amount of benzenesulphonic acid (BSA).

Certain esters of formula (II, Z is C_{1-3} alkyloxy) wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen may be conveniently obtained from the α-carbanion of an ester of formula (II)

wherein at least one of R^1 and R^2 is hydrogen by conventional C-alkylation procedures using an alkylating agent of formula (VA) or (VB):

R^1Z^1 or R^2Z^1 (VA)

$Z^2(CH_2)_qZ^3$ (VB), where the $(CH_2)_q$ moiety of (VB) optionally incorporates a hetero- moiety selected from O, S, SO, SO_2 and NR^6, and is optionally substituted by one or more optionally protected OH, and which NR^6 group may be optionally protected,

wherein R^1 and R^2 are not hydrogen, Z^2 and Z^3 may be the same or different and are suitable leaving groups such as chloro, bromo, iodo, C_1-C_4 alkanesulphonyloxy, trifluoromethanesulphonyloxy or arylsulphonyloxy (e.g. benzenesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy), and q is 3, 4, 5, 6 or 7. Other conditions are outlined below - sections vii) and x).

Preferably, Z^2 and Z^3 are selected from bromo, iodo and p-toluenesulphonyloxy.

The carbanion may be generated using an appropriate base in a suitable solvent, optionally in the presence of a phase transfer catalyst (PTC). Typical base-solvent combinations may be selected from lithium, sodium or potassium hydride, lithium, sodium or potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide and butyllithium, potassium carbonate, sodium or potassium t-butoxide, together with toluene, ether, DMSO, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1-methylpyrrolidin-2-one and any mixture thereof.

Preferably the base is sodium hydride and the solvent is dimethylformamide, optionally with tetrahydrofuran as co-solvent, or 1-methylpyrrolidin-2-one. For monoalkylation up to about a 10% excess of base is employed whilst, for dialkylation, from about 2 to about 3 molar equivalents are generally appropriate.

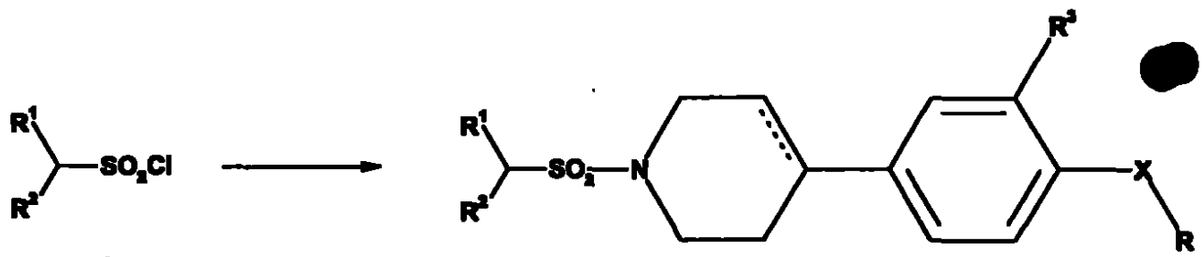
Typically, the carbanion is generated at about room temperature, under nitrogen, and subsequently treated with the required alkylating agent at the same temperature.

Clearly, when dialkylation is required and R^1 and R^2 are different, the substituents may be introduced in tandem in a "one-pot reaction" or in separate steps.

An amine of formula (III) may be obtained by standard chemical procedures.

Other amines of formula (III), when neither commercially available nor subsequently described, can be obtained either by analogy with the processes described in the Preparations section below or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard textbooks on organic chemistry or literature precedent, from readily accessible starting materials using appropriate reagents and reaction conditions.

Another way of making compounds of formula (II) where ZCO is an ester moiety, is via the reaction sequence



(V) (VI)

The sulphonyl chloride (V) is reacted with compound (III - see above) optionally in the presence of a base and in a suitable solvent. The resulting sulphonamide (VI) is reacted with a suitable base such as n-butyllithium, sodium hydride or potassium t-butoxide in a suitable anhydrous non-protic solvent to generate the carbanion α to the sulphonamide moiety, which is then reacted with for example dimethyl carbonate or methyl chloroformate, in suitable conditions, either of which reagent would give the compound (II) where Z is methoxy.

Compounds of formula (I) which contain a free NH or OH group (apart from on the hydroxamic acid moiety) may conveniently be prepared from the corresponding N- or O-protected species. Suitable protection / deprotection regimes are well known in the art, such as those mentioned in "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1991).

An example of a suitable OH-protecting group is the trimethylsilyl (TMS) group and the protection, reaction, deprotection sequence can be summarised by steps a) to c) below:

a) $ClSiMe_3$ (1.1 equiv per OH), WSCDI (1.1 to 1.2 equiv), HOBT or HOAT (1 to 1.1 equiv),

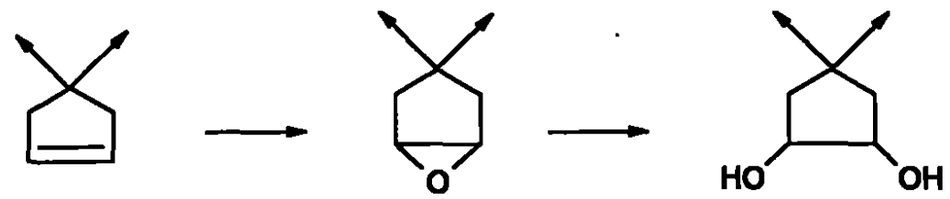
374

b) $NH_2OH.HCl$ (3 equiv) in DMF/pyridine or CH_2Cl_2/pyridine (3/1 to 1/1) at rt for between 4 and 20 hours.

c) TMS group removed by acid work-up.

An example of a suitable NH-protecting group is the t-butoxycarbonyl (Boc) group. This group can be introduced in standard ways, such as those delineated in the Examples and Preparations section below. After the hydroxamic acid unit has been introduced, the Boc group can be removed for example by treatment of the N-Boc compound in methanol or dichloromethane saturated with HCl gas, at room temeperature for 2 to 4 hours.

Compounds of formula (I) where R^1 and R^2 are taken together as 3,4-dihydroxycyclopentylidene can be made via the corresponding intermediacy of the corresponding cyclopent-3-enylidene moiety, viz.:

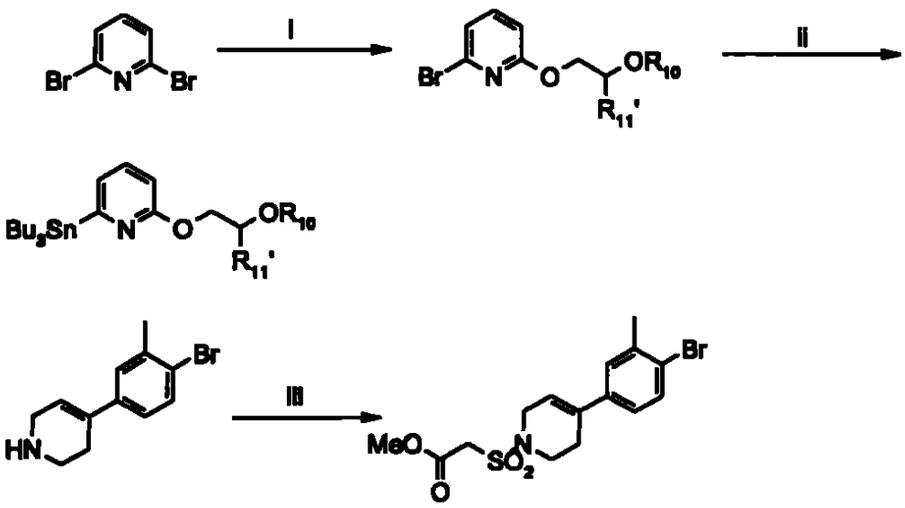


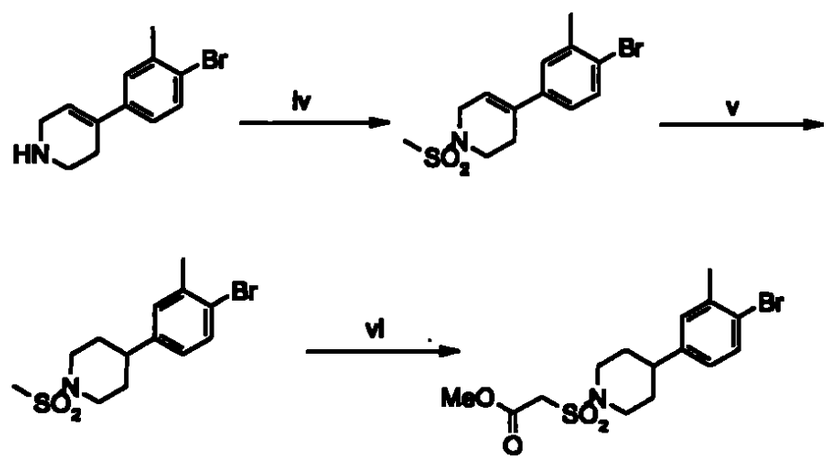
Cyclopentylidene intermediates can be epoxidised to give the corresponding epoxide using standard methods. The epoxide can be reacted in a number of different methods to give the diol product. By suitable choice of reagents, conditions etc., the skilled chemist can make diols with any desired stereochemistry, using well-known methods.

Moreover, persons skilled in the art will be aware of variations of, and alternatives to, those processes described hereinafter in the sections below, such as the Examples and Preparations sections, which allow the compounds defined by formula (I) to be obtained, such as carrying out certain bond-forming or functional group interconversion reactions in different sequences.

Examples of the preparation of a number of intermediates and final compounds are outlined in the following synthetic schemes. Routine variation of these routes can give all the required intermediates.

Route 1 (Pyridyl alcohols)





i = NaH (1.1 equiv), $HOCH_2CHR11'OR10$ (1 equiv) in toluene, reflux for 2 to 5 hours

ii = n-BuLi (1.1 equiv), Bu_3SnCl (1.1 equiv), THF, -70°C to room temperature.
Or, $Pd(PPh_3)_4$ (0.01 to 0.05 equiv), $[SnMe_3]_2$ (1.1 equiv), dioxan, reflux for 2 to 5 hrs.

iii = BSA (0.5 equiv), $MeCO_2CH_2SO_2Cl$ (1.2 equiv), THF, rt for 18 hours.

iv = $MeSO_2Cl$ (1.2 equiv), Et_3N (1.4 equiv), CH_2Cl_2, rt, for an hour.

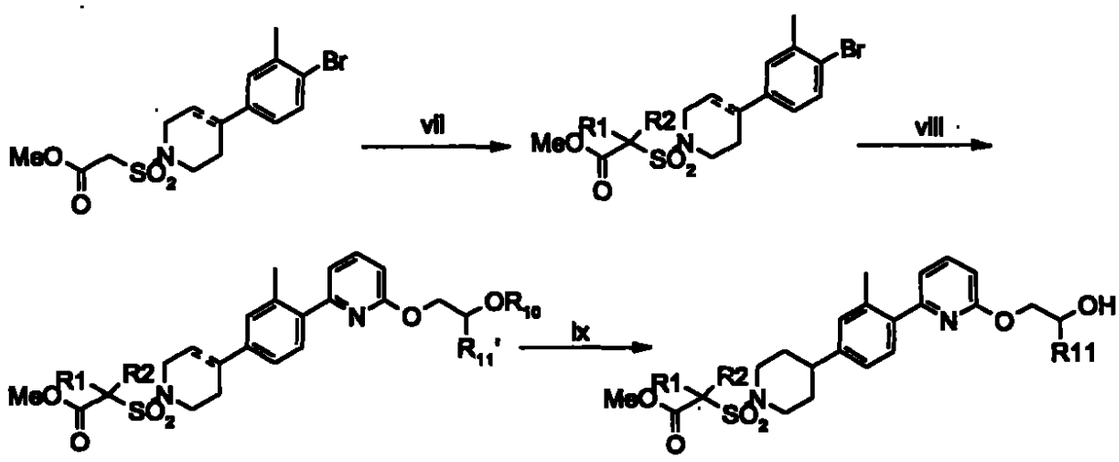
v = Et_3SiH (3 equiv), CF_3SO_3H (0.1 equiv), TFA:CH_2Cl_2 (1:1), rt, for 1-24 hrs.

375

vi = NaH (2 equiv), Me_2CO_3 (4 equiv), toluene, reflux for 2 hours.

R10-alcohol protecting group- e.g. benzyl or dioxalane (for diols)

R11'-H or a protected alcohol



vii = (VB), (1.3 equiv), K_2CO_3 (3 equiv), DMSO, rt, 18-24 hours,
or KOtBu (2.5 equiv), (VA) or (VB) (excess), in THF, rt for 72 hours.

viii = Stille coupling-$Pd(PPh_3)_4$ (0.05 equiv), stannane (1.5 equiv), toluene, reflux for 4 to 20 hours.
OR $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.05 equiv), stannane (1.1 equiv), THF, reflux for 17 hours.

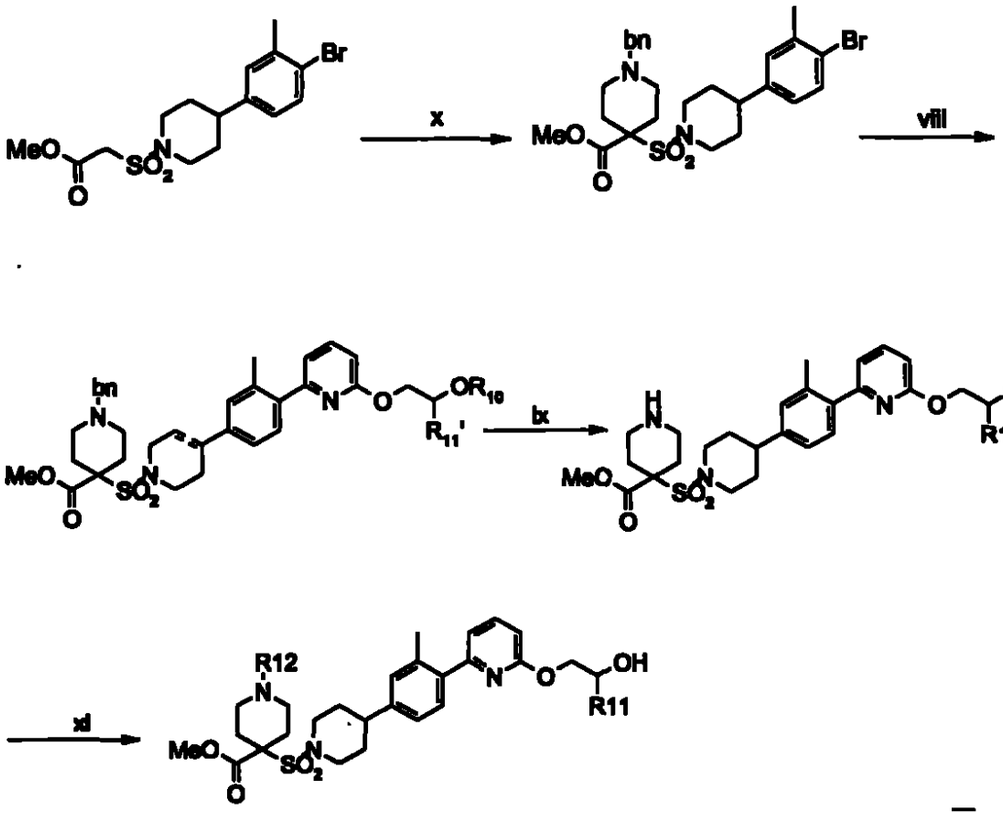
ix = NH_4^+ HCO_3^- (excess) $Pd(OH)_2/C$, AcOH, MeOH, reflux for 20 hours,
OR 10% Pd/C, in MeOH or EtOH, 3.3 atmospheres, room temperature, for 6 to 17 hours,-both methods also deprotect any benzyl group. (2N HCl, dioxan (3:1), rt, 75 mins at rt- deprotects the dioxalane)

OR $Pd(OH)_2/C$, NH_4^+ HCO_3^- (excess), in MeOH:dioxan (2.5:1), 60°C for 2 hours.

R11 = H or deprotected alcohol

Similarly

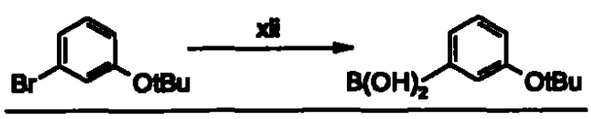
when R1R2 when taken together, are a piperidine group:



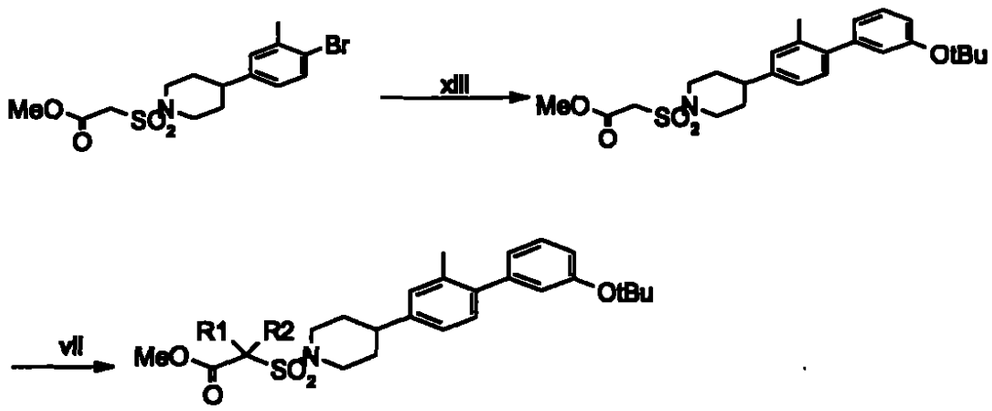
x = NaH (3 equiv), tetra-nBuNH$_4$Br (1 equiv), BnN(CH$_2$CH$_2$Cl)$_2$ (0.95 equiv), NMP, 60°C for 6 hours.

xi = When R12 is Me, formaldehyde (4 equiv), Na(OAc)$_3$BH (2 equiv), CH$_2$Cl$_2$, 20 hrs at rt.
When R12 is Boc, (Boc)$_2$O (1.05 equiv), Et$_3$N (1.1 equiv), CH$_2$Cl$_2$, rt for an hour.

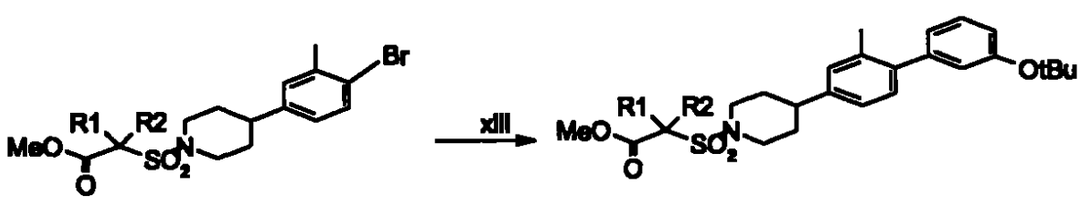
Route 2 (*Phenyl alcohols*)

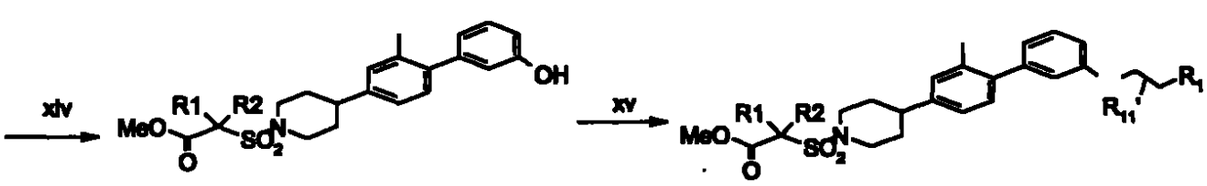


376



Or





xii = nBuLi (1.1 equiv), $B[OCH(CH_3)_2]_3$ (1.5 equiv), THF, -70°C to rt.

xiii = Suzuki coupling- arylboronic acid (1.2 to 1.5 equiv), CsF (2 to 2.6 equiv), $P(o\text{-}tol)_3$ (0.1 equiv), $Pd_2(dba)_2$ (0.005 equiv), DME, reflux for 6 to 50 hours.

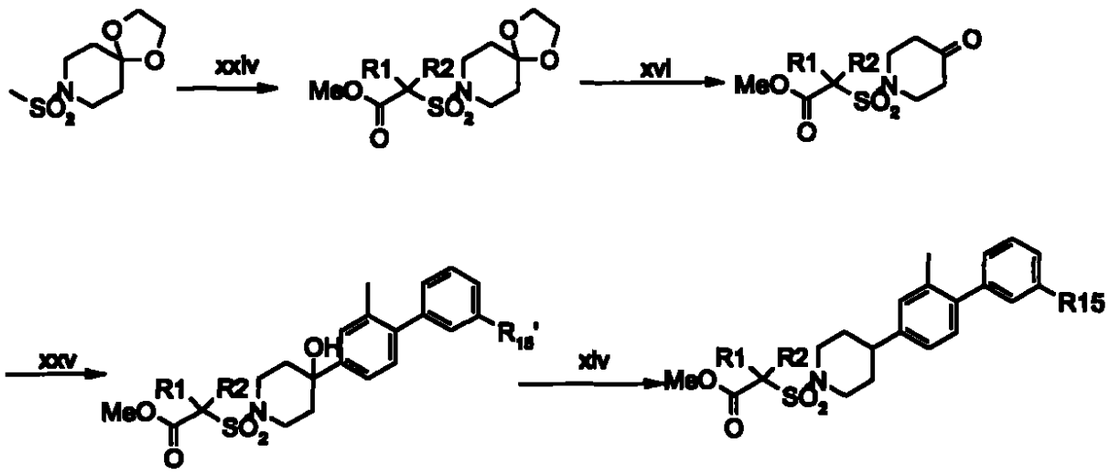
xiv = Et_3SiH (3 equiv), TFA:CH_2Cl_2 (1:1), rt for 2 to 24 hours.

xv = R/S glycidol (1 equiv), Et_3N (catalytic), MeOH, reflux for 20 hours.
OR, Mitsunobu reaction -DEAD (1.5 equiv), PPh_3 (1.5 equiv), HOCH(R11')CH_2OR13' (1.5 equiv) in THF, rt for 3 hours.

R11' is H or optionally protected alcohol
and R13' is optionally protected alcohol

For preparation 50 to 51, requires Bn deprotection using the conditions described in ix.

Alternative route

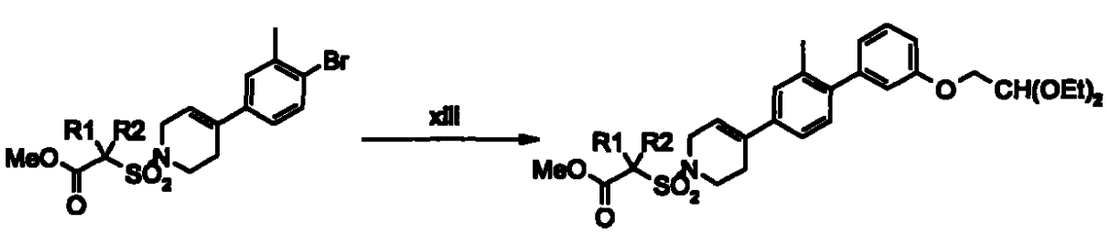


xxiv = *i*- NaH (2.2 equiv), Me_2CO_3 (5 equiv), toluene, MeOH (catalytic), 90°C, overnight.
ii- $O(CH_2CH_2Br)_2$ (1.3 equiv), NMP, 90°C, 20 hrs.

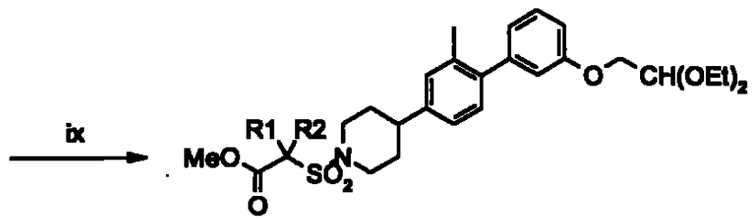
xxv = Grignard reagant (1.1equiv), THF, -78°C to rt over approx hr.

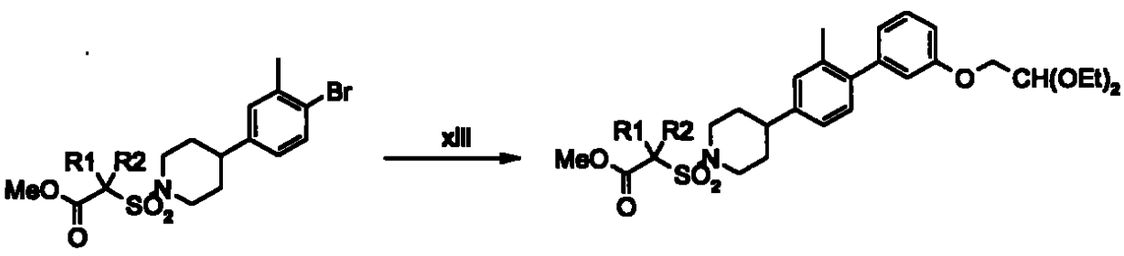
R15'-optionally protected alcohol, in prep 48 this is a t-butyl ether.
R15-OH, for prep 48.

Route 3 (*Phenyl aminoalcohols*)

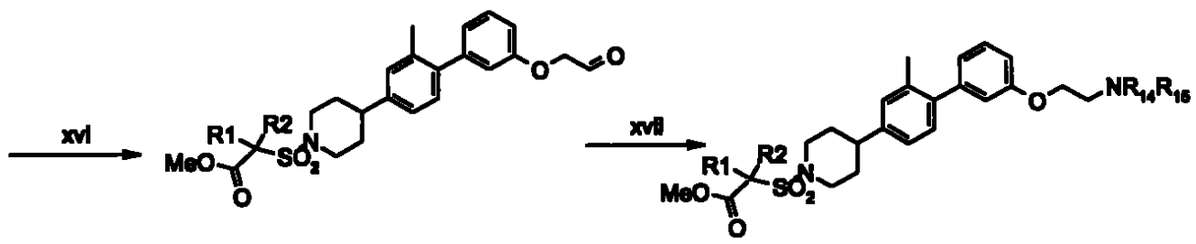


377

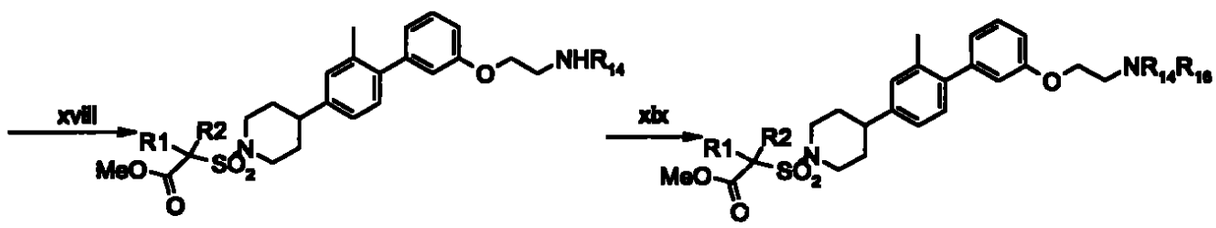




5



When R15 is a protecting group, eg. benzyl, deprotection, followed by protection using an alternative group eg Boc, can be used as shown below:



xvi = 1N HCl (1 to 2.3 equiv), acetone:dioxan (1:1), 70°C for 2 to 6 hours.

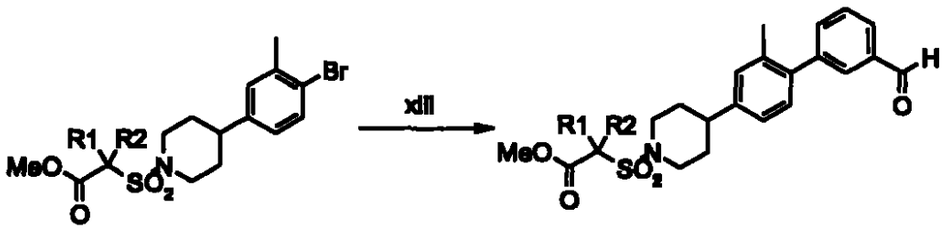
xvii = Reductive amination-amine (5.5 equiv), $Na(OAc)_3BH$ (3 to 4 equiv), CH_2Cl_2, rt, overnight.

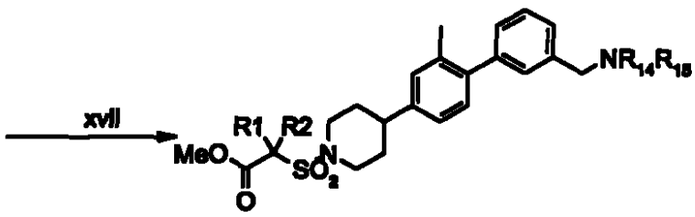
xviii = $Pd(OH)_2/C$, MeOH, 50 psi, rt, 18 hrs.

xix = When R16 is Boc,

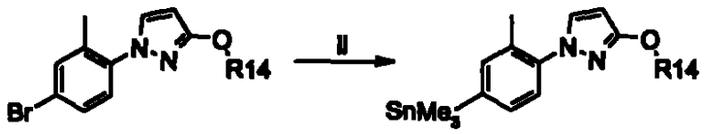
$(Boc)_2O$ (1 to1.1 equiv), Et_3N (optional, 1 equiv), DMAP (optional, cat), CH_2Cl_2, rt, 3 hrs.

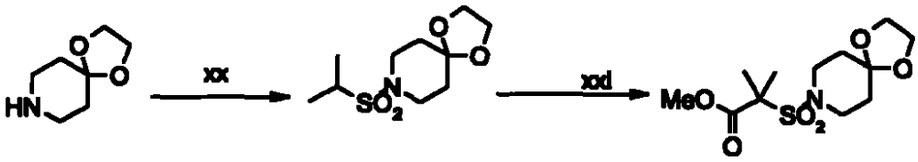
Route 4 (*aminoalkyl phenyls*)



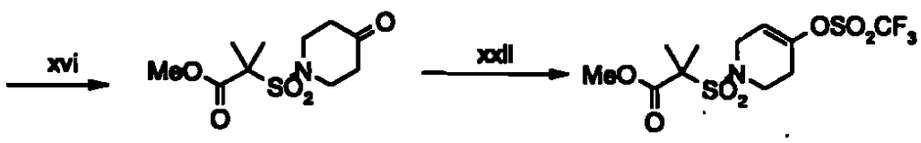


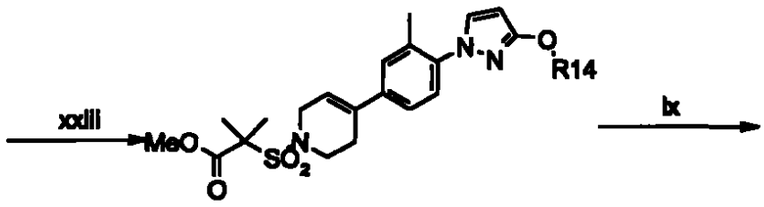
Route 5 (*Heterocycles*)

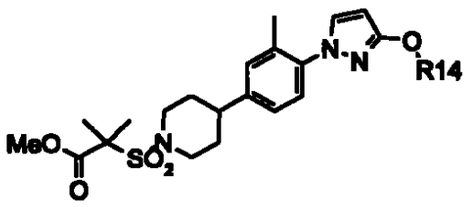




398







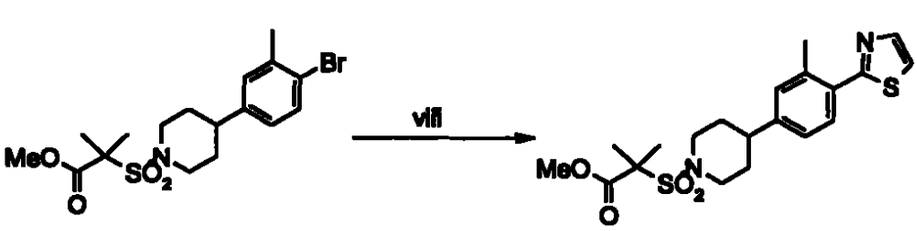
xx = iso-$PrSO_2Cl$ (1 equiv), Et_3N (1.1 equiv), CH_2Cl_2, 3hours at rt.

xxi = n-BuLi (1.1 equiv), MeOCOCl (1.2 equiv), THF -78° to rt.

xxii = 2,6-di-t-Bu-4-Me pyridine (2.5 equiv), $(CF_3SO_2)_2O$ (2.5 equiv), CH_2Cl_2, 4°C to rt, 5 days.

xxiii = $Pd_2(dba)_3$ (0.02 equiv), vinyl triflate (1.1 equiv), Ph_3As (0.21 equiv), CuI (0.1 equiv) in NMP, 75°C for 5 hrs.

Thiazoles



Test Methods

The biological activities of the compounds of the present invention were determined by the following test methods, which are based on the ability of the compounds to inhibit the cleavage of various fluorogenic peptides by MMPs 1, 2, 3, 9, 13 and 14.

The assays for MMPs 2, 3, 9 and 14 are based upon the original protocol described in fed.Euro.Biochem.Soc., 1992, 296, 263, with the minor modifications described below.

Inhibition of MMP-1

Enzyme Preparation

Catalytic domain MMP-1 was prepared in Pfizer Central Research laboratories. A stock solution of MMP-1 (1μM) was activiated by the addition of aminophenylmercuric acetate (APMA), at a final concentration of 1mM, for 20 minutes at 37°C. MMP-1 was then diluted in Tris-HCl assay buffer (50mM Tris, 200mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, 20μM $ZnSO_4$ and 0.05% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this assay was Dnp-Pro-β-cyclohexyl-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH_2 as originally described in Anal. Biochem., 1993, 212, 58. The final substrate concentration used in the assay was 10μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate and allowed to equilibrate for 15 minutes at 37°C in an orbital shaker prior to the addition of substrate. Plates were then incubated for 1 hour at 37°C prior to determination of fluorescence (substrate cleavage) using a fluorimeter (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK) at an excitation wavelength of 355 nm and emission wavelength of 440 nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate

379

cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50} value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-2, MMP-3 and MMP-9

Enzyme Preparation

Catalytic domains MMP-2, MMP-3 and MMP-9 were prepared in Pfizer Central Research laboratories. A stock solution of MMP-2, MMP-3 or MMP-9 (1μM) was activated by the addition of APMA. For MMP-2 and MMP-9, a final concentration of 1mM APMA was added, followed by incubation for 1 hour at 37°C. MMP-3 was activated by the addition of 2mM APMA, followed by incubation for 3 hours at 37°C. The enzymes were then diluted in Tris-HCl assay buffer (100mM Tris, 100mM NaCl, 10mM $CaCl_2$ and 0.16% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assays was 1nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) as originally described in J.Biol.Chem., 1994, 269, 20952. This substrate was selected because it has a balanced hydrolysis rate against MMPs 2, 3 and 9 (k_{cat}/k_m of 54,000, 59,400 and 55,300 $s^{-1} M^{-1}$ respectively). The final substrate concentration used in the assay was 5μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate and allowed to equilibrate for 15 minutes at 37°C in an orbital shaker prior to the addition of substrate. Plates were then incubated for 1 hour at 37°C, prior to determination of fluorescence using a fluorimeter (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK) at an excitation wavelength of 328nm and emission wavelength of 393nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50}

value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-13

Enzyme Preparation

Human recombinant MMP-13 was prepared by PanVera Corporation (Madison, Wisconsin) and characterised at Pfizer Central Research laboratories. A 1.9 mg/ml stock solution was activated with 2mM APMA for 2 hours at 37°C. MMP-13 was then diluted in assay buffer (50mM Tris, 200mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, 20μM $ZnCl_2$ and 0.02% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 5.3nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1.3nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2. The final substrate concentration used in the assay was 10μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate. The addition of substrate to each well initiated the reaction. Fluorescence intensity was determined using a 96 well plate fluorimeter (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA) at an excitation wavelength of 360nm and emission wavelength of 460nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50} value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-14

Enzyme Preparation

380

Catalytic domain MMP-14 was prepared in Pfizer Central Research laboratories. A 10μM enzyme stock solution was activated for 20 minutes at 25°C following the addition of 5μg/ml of trypsin (Sigma, Dorset, UK). The trypsin activity was then neutralised by the addition of 50μg/ml of soyabean trypsin inhibitor (Sigma, Dorset, UK), prior to dilution of this enzyme stock solution in Tris-HCl assay buffer (100mM Tris, 100nM NaCl, 10mM $CaCl_2$, 0.16% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) as described in J.Biol.Chem., 1996, 271, 17119.

Determination of enzyme inhibition

This was performed as described for MMPs 2, 3 and 9.

For use in mammals, including humans, the compounds of formula (I) or their salts or solvates of such compounds or salts, can be administered alone, but will generally be administered in admixture with a pharmaceutically or veterinarily acceptable diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. For example, they can be administered orally, including sublingually, in the form of tablets containing such excipients as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solutions or suspensions containing flavouring or colouring agents. The compound or salt could be incorporated into capsules or tablets for targetting the colon or duodenum via delayed dissolution of said capsules or tablets for a particular time following oral administration. Dissolution could be controlled by susceptibility of the formulation to bacteria found in the dudodenum or colon, so that no substantial dissolution takes places before reaching the target area of the gastrointestinal tract. The compounds or salts can be injected parenterally, for example, intravenously, intramuscularly or subcutaneously. For parenteral administration, they are best used in the form of a sterile aqueous solution or suspension which may contain other substances, for example, enough salt or glucose to make the solution isotonic with blood. They can be administered topically, in the form of sterile creams, gels, suspensions, lotions, ointments, dusting powders,

sprays, drug-incorporated dressings or via a skin patch. For example they can be incorporated into a cream consisting of an aqueous or oily emulsion of polyethylene glycols or liquid paraffin, or they can be incorporated into an ointment consisting of a white wax soft paraffin base, or as hydrogel with cellulose or polyacrylate derivatives or other viscosity modifiers, or as a dry powder or liquid spray or aerosol with butane/propane, HFA or CFC propellants, or as a drug-incorporated dressing either as a tulle dressing, with white soft paraffin or polyethylene glycols impregnated gauze dressings or with hydrogel, hydrocolloid, alginate or film dressings. The compound or salt could also be administered intraocularly as an eye drop with appropriate buffers, viscosity modifiers (e.g. cellulose derivatives), preservatives (e.g. benzalkonium chloride (BZK)) and agents to adjust tenicity (e.g. sodium chloride). Such formulation techniques are well-known in the art.

For veterinary use, a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

All such formulations may also contain appropriate stabilisers and preservatives.

Reference to treatment includes prophylaxis as well as alleviation of established conditions, or the symptoms thereof.

For oral and parenteral administration to animal (inc. human) patients, the daily dosage level of the compounds of formula (I) or their salts will be from 0.001 to 20, preferably from 0.01 to 20, more preferably from 0.1 to 10, and most preferably from 0.5 to 5 mg/kg (in single or divided doses). Thus tablets or capsules of the compounds will contain from 0.1 to 500, preferably from 50 to 200, mg of active compound for administration singly or two or more at a time as appropriate.

For topical administration to animal (inc. human) patients with chronic wounds, the daily dosage level of the compounds, in suspension or other formulation, could be from 0.001 to 30mg/ml, preferably from 0.01 to 10 mg/ml.

381

The physician or veterinary surgeon in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for a an individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case; there can of course be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such are within the scope of this invention.

Thus the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

The invention also provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for use as a human medicament.

In yet another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a human medicament for the treatment of a condition mediated by one or more MMPs.

Moreover, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a human medicament for the treatment of atherosclerotic plaque rupture, myocardial infarction, heart failure, restenosis, stroke, periodontal disease, tissue ulceration, wounds, skin diseases, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells.

Additionally, the invention provides a method of treating a medical condition for which a MMP inhibitor is indicated, in an animal such as a mammal (including a human being), which comprises administering to said animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing.

Still further, the invention provides a method of treating atherosclerotic plaque rupture, myocardial infarction, heart failure, restenosis, stroke, periodontal disease, tissue ulceration, wounds, skin diseases, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular

degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells, in a animal (including a human being), which comprises administering to said animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing.

The invention also includes any novel intermediates described herein.

The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples and Preparations.

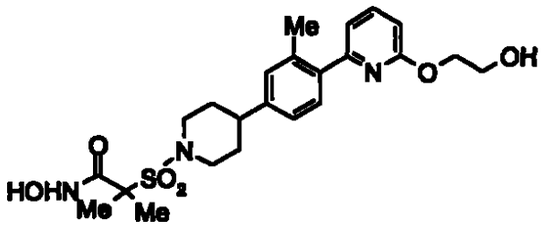
EXAMPLES AND PREPARATIONS

Room temperature (rt) means 20 to 25°C. Flash chromatography refers to column chromatography on silica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh). Melting points are uncorrected. ^{1}H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using a Bruker AC300, a Varian Unity Inova-300 or a Varian Unity Inova-400 spectrometer and were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. Mass spectra were recorded using a Finnigan Mat. TSQ 7000 or a Fisons Intruments Trio 1000 mass spectrometer. LRMS means low resolution mass spectrum and the calculated and observed ions quoted refer to the isotopic composition of lowest mass. Hexane refers to a mixture of hexanes (hplc grade) b.p. 65-70°C. Ether refers to diethyl ether. Acetic acid refers to glacial acetic acid. 1-Hydroxy-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazole (HOAt), N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-ylmethylene]-N-methylmethaninium hexafluorophosphate N-oxide (HATU) and 7-azabenzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (PyAOP) were purchased from PerSeptive Biosystems U.K. Ltd. "Me" is methyl, "Bu" is butyl, "Bn" is benzyl. Other abbreviations and terms are used in conjunction with standard chemical practice.

382

Example 1

N-Hydroxy 2-[(4-{4-[6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl]-3-methylphenyl}piperidin-1-yl)sulphonyl]-2-methylpropanamide



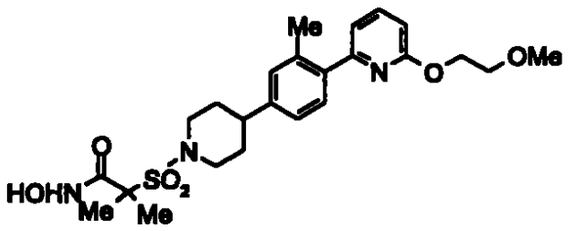
N,N-Dimethylformamide (10ml) was added to a solution of the acid from preparation 70 (430mg, 0.93mmol) in pyridine (5ml), followed by chlorotrimethylsilane (130µl, 1.03mmol) and the solution stirred for 1 ½ hours. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (215mg, 1.11mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (130mg, 0.93mmol) were added, and the reaction stirred for a further 2 hours. Hydroxylamine hydrochloride (195mg, 2.8mmol) was then added, and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was acidified to pH 1 using 2N hydrochloric acid, stirred for an hour, and then the pH re-adjusted to pH 4. Water (50ml) was added, the resulting precipitate filtered, washed with water and dried under vacuum. This solid was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) as eluant to afford the title compound as a white solid, (220mg, 49%).

mp 137-140°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.50 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Example 2

N-Hydroxy 2-{[4-(4-{6-[2-(methoxy)ethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-2-methylpropanamide



O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (425mg, 0.95mmol) and N-ethyldiisopropylamine (150µl, 0.70mmol) were added to a solution of the acid from preparation 71 (300mg, 0.63mmol) in N,N-dimethylformamide (10ml), and the solution stirred at room temperature for 30 minutes. Hydroxylamine hydrochloride (158mg, 1.9mmol) and additional N-ethyldiisopropylamine (410µl, 1.9mmol) were added, and the reacton stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water (20ml), and pH 7 buffer solution (20ml), and then extracted with ethyl acetate (3x30ml). The combined organic extracts were washed with brine (3x), water (2x), then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with di-isopropyl ether to afford the title compound as an off-white solid, (220mg, 71%).

mp 134-138°C

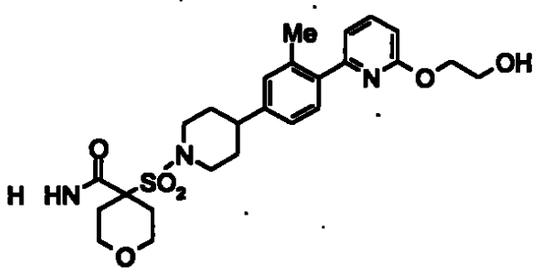
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.61 (m 2H), 1.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.62 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (m, 1H).

Anal. Found: C, 59.65; H, 7.12; N, 7.69. $C_{24}H_{33}N_3O_6S$;0.2i-Pr_2O requires C, 59.59; H, 7.04; N, 8.04%.

Example 3

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

383



Chlorotrimethylsilane (2.1ml, 16.46mmol) was added to a solution of the acid from preparation 72 (7.55g, 14.96mmol) in N,N-dimethylformamide (150ml), and pyridine (150ml), and the solution stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.44g, 17.95mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (2.04g, 14.96mmol) were added, and stirring was continued for a further 45 minutes. Hydroxylamine hydrochloride (3.12g, 44.8mmol) was then added and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. The reaction mixture was acidified to pH 2 using hydrochloric acid, stirred for 30 minutes, and the pH then re-adjusted to pH 4 using 1N sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic extracts washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant, and recrystallised from methanol/ethyl acetate to afford the title compound as a white solid, (3.75g, 48%).

mp 193-194°C

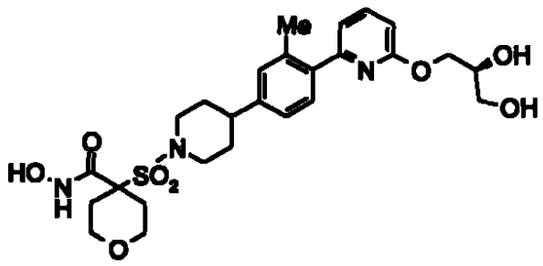
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.36 (m 5H), 2.62 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (br, t, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.94 (s, 1H).

LRMS : m/z 520 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 57.73; H, 6.39; N, 7.99. $C_{25}H_{33}N_3O_7S$ requires C, 57.79; H, 6.40; N, 8.09%.

Example 4

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide



Chlorotrimethylsilane (168µl, 1.32mmol) was added to a solution of the acid from preparation 73 (318mg, 0.60mmol) in dichloromethane (6ml), and pyridine (2ml), and the solution stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (138mg, 0.72mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (90mg, 0.66mmol) were added, and stirring was continued for a further hour. Hydroxylamine hydrochloride (124mg, 1.80mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was evaporated in vacuo, the residue dissolved in methanol, the solution acidified to pH 1 using hydrochloric acid (2M), then stirred for 10 minutes. The solution was diluted with water, the pH adjusted to 6, and the resulting precipitate filtered and dried. The solid was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (90:10) as eluant, and recrystallised from methanol/di-isopropyl ether to give the title compound as a white solid, (200mg, 60%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.36 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.08-3.31 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.68-3.89 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.56 (br, s, 1H), 4.80 (br, s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).

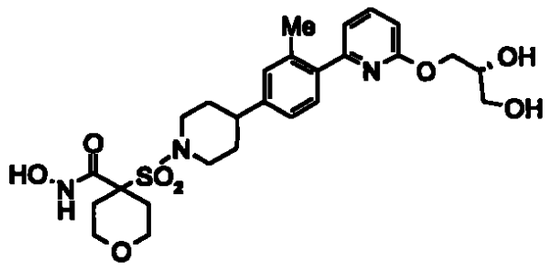
LRMS : m/z 550 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 50.70; H, 6.00; N, 6.93. $C_{26}H_{35}N_3O_8S;0.6H_2O$ requires C, 50.97; H, 6.21; N, 6.86%.

Example 5

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

384



The title compound was prepared from the acid from preparation 74, following the procedure described in example 4. The crude product was purified by crystallisation from ethyl acetate to give an off-white solid (180mg, 58%).

mp 125-130°C

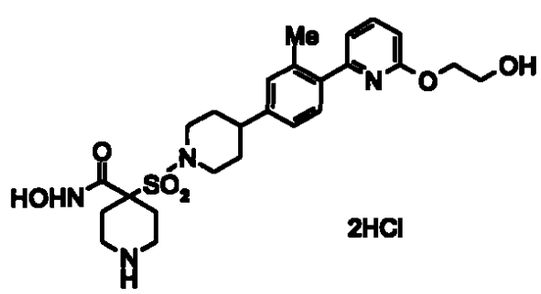
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.36 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d 1H), 7.75 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

LRMS : m/z 572 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 55.32; H, 6.57; N, 7.28. $C_{28}H_{35}N_3O_6S;H_2O$ requires C, 55.02; H, 6.57; N, 7.40%.

Example 6

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-piperidine-4-carboxamide dihydrochloride



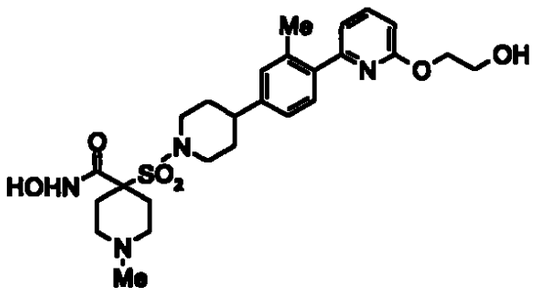
Hydrogen chloride gas was bubbled through an ice-cold solution of the hydroxamic acid from preparation 87 (135mg, 0.22mmol) in methanol (20ml), and the solution was stirred at room temperature. The reaction mixture was evaporated in vacuo, and the residue azeotroped with methanol. The solid was recrystallised from methanol/ether to afford the title compound as a white solid, (88mg, 64%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.63 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.72 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 4.24 (t, 2H), 4.44-4.67 (br, s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.97 (m, 1H), 9.18 (m, 1H).

LRMS : m/z 519 $(M+1)^+$

Example 7

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-1-methyl-piperidine-4-carboxamide



The title compound was prepared from the acid from preparation 75 and hydroxylamine hydrochloride following a similar procedure to that described in example 1. The reaction mixture was acidified to pH 2 using hydrochloric acid, this mixture stirred for 45 minutes, then basified to pH 8 using sodium hydroxide solution (2N). This solution was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic extracts washed with water, then brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was dried at 60°C, under vacuum to afford the title compound (39mg, 8%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 4.75 (t, 1H),

385

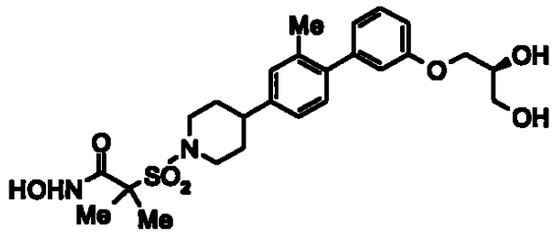
6.75 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 9.06 (br, s, 1H), 10.88 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 533 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 57.91; H, 6.82; N, 10.24. $C_{26}H_{36}N_4O_6S;0.3H_2O$ requires C, 58.04; H, 6.86; N, 10.41%.

Example 8

N-Hydroxy 2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide



The title compound was prepared from the acid from preparation 77, following a similar procedure to that described in example 3. The crude product was recrystallised from methanol/di-isopropyl ether, to give the desired product (75mg, 24%) as a white solid. The mother liquors were evaporated in vacuo, and purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (98:2 to 95:5) to give an additional (38mg, 12%) of the desired product.

mp 152-154°C

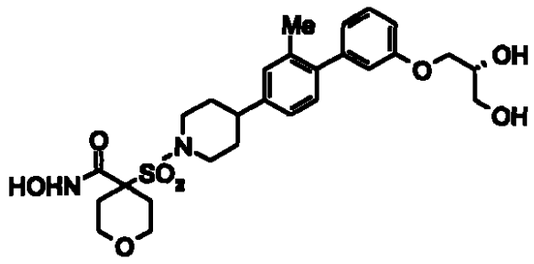
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.44 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).

LRMS : m/z 529 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 58.10; H, 6.70; N, 5.09. $C_{25}H_{34}N_2O_7S;0.5MeOH$ requires C, 58.60; H, 6.94; N, 5.36%.

Example 9

N-Hydroxy 4-{4-[4-(3-[(2R)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-piperidin-1-ylsulphonyl}-tetrahydro-(2H)-pyran-4-carboxamide



Chlorotrimethylsilane (45µl, 0.37mmol) was added to a solution of the acid from preparation 79 (90mg, 0.17mmol) in dichloromethane (2ml), and pyridine (1ml), and the solution stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (40mg, 0.21mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (26mg, 0.19mmol) were added, and stirring was continued for a further hour. Hydroxylamine hydrochloride (36mg, 0.51mmol) was then added and the reaction stirred at room temperature for a further 2 hours. The reaction mixture was diluted with methanol (5ml), acidified to pH 1 using hydrochloric acid, and the mixture stirred vigorously for an hour. The mixture was extracted with dichloromethane (3x30ml), the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (90:10) as eluant to afford the title compound as an off-white solid, (40mg, 43%).

mp 141-145°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.66-3.90 (m, 6H), 4.01 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.98 (1H, s).

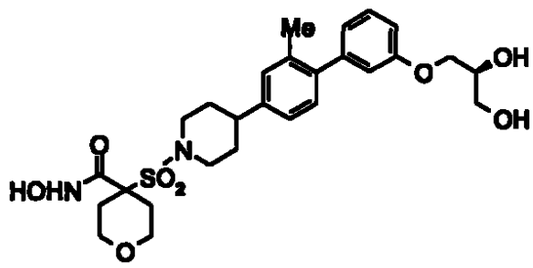
LRMS : m/z 571 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 59.22; H, 6.80; N, 5.11. $C_{27}H_{36}N_2O_8S$ requires C, 59.11; H, 6.61; N, 5.11%.

Example 10

386

N-Hydroxy 4-{4-[4-(3-{(2S)-2-hydroxy-2-hydroxymethyl}ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-piperidin-1-ylsulphonyl}-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide



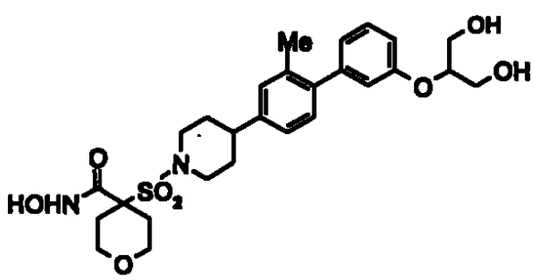
The title compound was prepared, from the acid from preparation 80, following a similar procedure to that described in example 9. The crude product was triturated with methanol/di-isopropyl ether, and the resulting precipitate filtered and dried to afford the title compound as a buff-coloured solid, (158mg, 45%).

mp 132-134°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (dd, 2H), 3.68-3.90 (m, 6H), 4.00 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).

Example 11

N-Hydroxy 4-{4-[4-(3-{1,3-dihydroxy-2-propoxyphenyl)-3-methylphenyl]-piperidin-1-ylsulphonyl}-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide



The title compound was obtained (25%) as a white solid, from the acid from preparation 78 and hydroxylamine hydrochloride, using a similar procedure to that described in example 9.

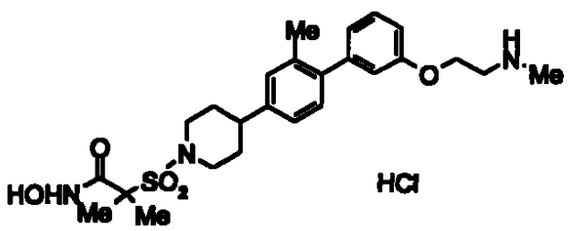
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 9.18 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 570 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 56.98; H, 6.65; N, 5.15. $C_{27}H_{38}N_2O_5S;H_2O$ requires C, 57.22; H, 6.76; N, 4.94%.

Example 12

N-Hydroxy 2-{[4-(4-{3-[2-(methylamino)ethoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-yl]sulphonyl}-2-methylpropanamide hydrochloride



Dichloromethane saturated with hydrogen chloride (12ml) was added to a solution of the hydroxamic acid from preparation 88 (120mg, 0.2mmol) in dichloromethane (1ml), and the reaction stirred at room temperature for 4 hours. The resulting precipitate was filtered, then washed with, dichloromethane, ether, then dried under vacuum at 60°C, to afford the title compound as a solid, (90mg, 85%).

mp 180-184°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.44 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.59 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.83 (br s, 2H), 10.80 (s, 1H).

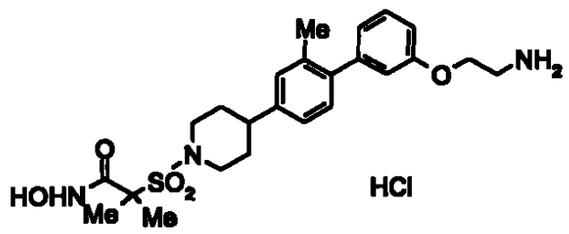
LRMS : m/z 490 $(M+1)^+$

387

Anal. Found: C, 54.25; H, 6.93; N, 7.44. $C_{25}H_{33}N_3O_5S;HCl;H_2O;0.1CH_2Cl_2$ requires C, 54.56; H, 6.97; N, 7.60%.

Example 13

N-Hydroxy 2-[4-(4-{3-(2-aminoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide hydrochloride



The title compound was obtained as a solid (76%), from the hydroxamic acid from preparation 89, following the procedure described in example 12.

mp 204-206°C

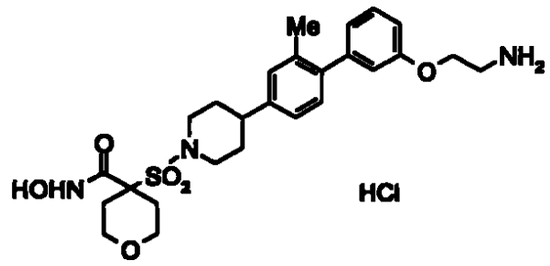
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H).

LRMS : m/z 476 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 55.21; H, 6.74; N, 7.83. $C_{24}H_{33}N_3O_5S;HCl;0.5H_2O$ requires C, 55.32; H, 6.77; N, 8.06%.

Example 14

N-Hydroxy 4-{[4-(-4-{6-[2-aminoethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide hydrochloride



A saturated solution of hydrogen chloride in dichloromethane (250ml) was added to a solution of the hydroxamic acid from preparation 90 (4.5g, 7.28mmol) in dichloromethane (30ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 ½ hours. The mixture was cooled in an ice-bath, the resulting precipitate filtered off, and washed with dichloromethane, then ether. The solid was then dried under vacuum at 70°C to afford the title compound (3.1g, 77%).

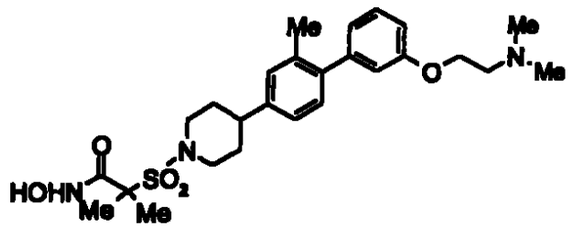
mp 208-210°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.19 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.06 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.12 (s, 1H).

LRMS : m/z 518 $(M+1)^+$

Example 15

N-Hydroxy 2-[4-(4-{3-(2-N,N-dimethylaminoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (130mg, 0.68mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (80mg, 0.59mmol) were added to a solution of the acid from preparation 83 (270mg, 0.55mmol) in pyridine (6ml) and dichloromethane (6ml) under a nitrogen atmosphere, and the suspension stirred for 30 minutes. N,N-dimethylformamide (5ml), was added, and the reaction warmed to 50°C to obtain a solution. Hydroxylamine

388

hydrochloride (115mg, 1.65mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100ml) and pH 7 buffer solution (30ml), and the phases separated. The organic layer was washed with water (2x30ml), brine (30ml), dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was azeotroped with toluene (3x), and ethyl acetate (2x), and dried under vacuum at 60°C, to afford the title compound as a solid, (180mg, 65%).

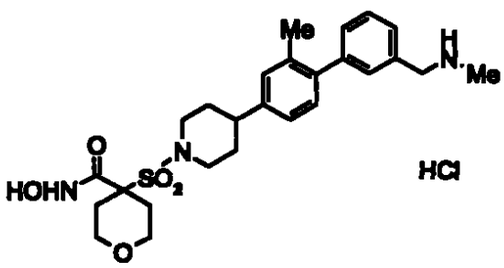
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.19 (s, 9H), 2.60 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.28 (m, 1H).

LRMS : m/z 504 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 60.43; H, 7.50; N, 8.08. $C_{28}H_{37}N_3O_5S;0.75H_2O$ requires C, 60.38; H, 7.50; N, 8.12%.

Example 16

N-Hydroxy 4-{[4-(4-{3-(methyl)aminomethyl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide hydrochloride



A solution of dichloromethane saturated with hydrogen chloride (20ml) was added to a solution of the hydroxamic acid from preparation 91 (347mg, 0.58mmol) in dichloromethane (10ml), and the solution stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residue triturated with hot methanol/di-isopropyl ether to give the title compound as a white solid, (202mg, 64%).

mp 213-214°C

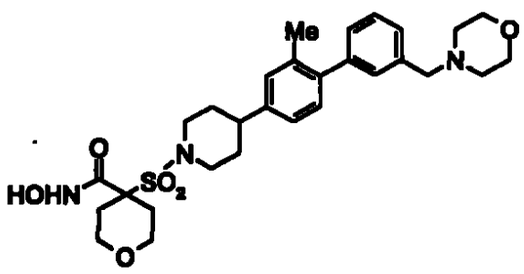
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 9.10 (br, s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS: m/z 502 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 57.16; H, 6.72; N, 7.64. $C_{26}H_{33}N_3O_5S;HCl;0.5H_2O$ reqires C, 57.08; H, 6.82; N, 7.68%.

Example 17

N-Hydroxy 4-{[4-(3-methyl-4-{3-[4-morpholinylmethyl]}phenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (265mg, 1.38mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (157mg, 1.15mmol) were added to a solution of the acid from preparation 86 (625mg, 1.15mmol) in pyridine (6ml) and N,N-dimethylformamide (6ml) under a nitrogen atmosphere, and the suspension stirred for 1 hour. Hydroxylamine hydrochloride (210mg, 3.45mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and pH 7 buffer solution, the phases separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic solutions were washed with water, brine, then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant, and recrystallised from ethyl acetate to give the desired product as a white solid, (398mg, 62%).

mp 177-179°C

389

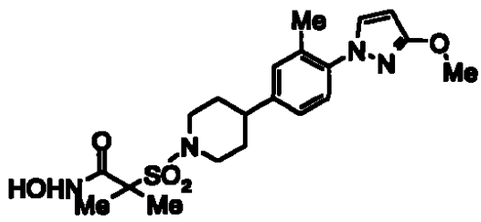
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.36 (m, 6H), 2.60 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.06 (m, 7H), 9.10 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS : m/z 558 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 62.15; H, 7.01; N, 7.40. $C_{29}H_{39}N_5O_6S$ requires C, 62.46; H, 7.05; N, 7.53%.

Example 18

N-Hydroxy 2-({4-[4-(3-methoxy-1H-pyrazol-1-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-yl}sulphonyl)-2-methylpropanamide



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (129mg, 0.67mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (76mg, 0.56mmol) were added to a solution of the acid from preparation 103 (235mg, 0.56mmol) in pyridine (1.5ml) and dichloromethane (3ml) under a nitrogen atmosphere, and the suspension stirred for 30 minutes. Hydroxylamine hydrochloride (78mg, 1.12mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was poured into ethyl acetate (100ml), washed with pH 7 buffer solution (2x50ml) then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residual white solid was recrystallised from hot ethyl acetate, to afford the title compound as a white solid, (156mg, 64%).

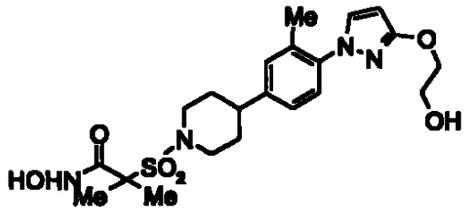
mp 172-173°C

^{1}H nmr (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.58 (s, 6H), 1.74 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 5.84 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (s, 1H).

Anal. Found: C, 55.04; H, 6.42; N, 12.77. $C_{20}H_{32}N_4O_5S$ requires C, 55.03; H, 6.47; N, 12.83%.

Example 19

N-Hydroxy 2-[(4-{4-[3-(2-hydroxyethoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-3-methylphenyl}piperidin-1-yl)sulphonyl]-2-methylpropanamide



Pyridine (6ml) was added to a suspension of the acid from preparation 104 (325mg, 0.72mmol) in dichloromethane (6ml), and the solution purged with nitrogen. Chlorotrimethylsilane (858mg, 0.79mmol) was added, the solution stirred for an hour, then 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (98mg, 0.72mmol) was added, followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (166.8mg, 0.87mmol), and the solution was stirred for a further hour. Hydroxylamine hydrochloride (150mg, 2.16mmol) was then added and the reaction stirred at room temperature for 17 hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate and pH 7 buffer solution, and the pH of the mixture carefully adjusted to 3 using hydrochloric acid (2N). The layers were separated, the organic phase dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo, and the residue triturated with ether. The resulting white solid was filtered, then dissolved in a solution of acetic acid (10ml), water (10ml), and methanol (10ml), and this mixture stirred at room temperature for 45 minutes. The solution was poured into pH 7 buffer (300ml), extracted with ethyl acetate (3x100ml), and the combined organic extracts dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was azeotroped with toluene and ethyl acetate, and triturated several times with ether to give the title compound as a white solid, (141mg, 42%).

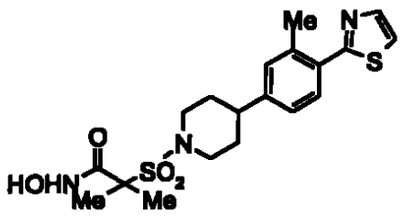
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.43 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 4.72 (br, t, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

Anal. Fond: C, 53.85; H, 6.49; N, 11.86. $C_{21}H_{30}N_4O_6S$ requires C, 54.06; H, 6.48; N, 12.01%.

Example 20

N-Hydroxy 2-methyl-2-({4-[3-methyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]piperidin-1-yl}sulphonyl)propanamide

390



The title compound was prepared from the acid from preparation 105, following the procedure described in example 18. The crude product was crystallised from a minimum volume of methanol to give the desired product as a white solid, (58mg, 35%).

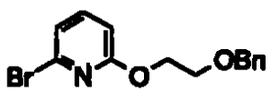
mp 199-201°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.45 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.82 (br, s, 1H), 10.60 (s, 1H).

Anal. Found: C, 53.51; H, 5.92; N, 9.75. $C_{19}H_{25}N_3O_4S_2$ requires C, 53.88; H, 5.95; N, 9.92%.

Preparation 1

2-[2-(Benzyloxy)ethoxy]-6-bromopyridine

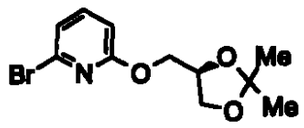


Sodium hydride (900mg, 60% dispersion in mineral oil, 22.5mmol) was added portionwise to an ice-cold solution of 2-(benzyloxy)ethanol (3.0g, 20.0mmol) in toluene (100ml), and the solution stirred for 30 minutes. 2,6-Dibromopyridine (4.75g, 20.0mmol) was added, and the reaction heated under reflux for 2 hours. The cooled mixture was diluted with water (100ml), and extracted with ethyl acetate (3x100ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give the title compound as a yellow oil, (quantitative).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 3.82 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H).

Preparation 2

2-Bromo-6-{[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}pyridine

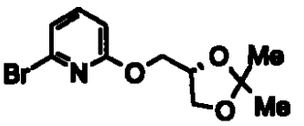


Sodium hydride (1.62g, 60% dispersion in mineral oil, 40.5mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of (R)-(-)-1,2-O-isopropylideneglycerol (4.86g, 36.8mmol) in toluene (100ml), and once addition was complete, the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minutes. 2,6-Dibromopyridine (8.72g, 36.8mmol) was added, and the reaction heated under reflux for 5 hours. The cooled mixture was diluted with water, the layers separated, and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to afford the title compound as a yellow oil (quantitative).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

Preparation 3

2-Bromo-6-{[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}pyridine

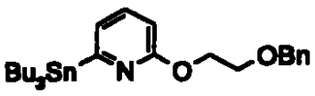


The title compound was obtained as a yellow oil (quantitative), from (S)-(-)-1,2-O-isopropylideneglycerol and 2,6-dibromopyridine, following the procedure described in preparation 2.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.41 (m/dd, 1H).

Preparation 4

2-[2-(Benzyloxy)ethoxy]-6-(tributylstannyl)pyridine



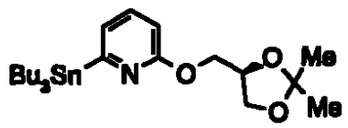
391

n-Butyllithium (13.8ml, 1.6M solution in hexanes, 22.0mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the bromide from preparation 1 (20.0mmol) in anydrous THF (100ml), so as to maintain the internal temperature <-70°C, and the solution stirred for 20 minutes. Tri-n-butyltin chloride (6.0ml, 22.0mmol) was added slowly to maintain the temperature <-70°C, and the reaction then allowed to warm to room temperature over 1 hour. The reaction was diluted with water, the mixture extracted with Et_2O (2x100ml), and the combined organic extracts dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using pentane:Et_2O (98:2) as eluant, to afford the title compound as a colourless oil, (7.0g, 67%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 0.88 (t, 9H), 1.06 (m, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.58 (m, 6H), 3.83 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H).

Preparation 5

2-{[(4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-6-(tributylstannyl)pyridine

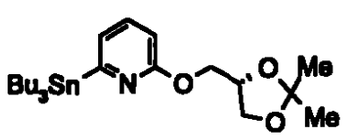


The title compound was prepared as an oil (quantitative) from the bromide of preparation 2, using a similar procedure to that described in preparation 4.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 0.88 (t, 9H), 1.06 (t, 6H), 1.25-1.40 (m, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 6H), 3.83 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

Preparation 6

2-{[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-6-(tributylstannyl)pyridine

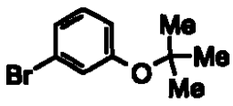


The title compound was obtained as a colourless oil (71%), from the bromide from preparation 3, following a similar procedure to that described in preparation 5.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 0.89 (t, 9H), 1.07 (t, 6H), 1.35 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.58 (m, 6H), 3.83 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

Preparation 7

3-Bromo-1-(tert-butoxy)benzene

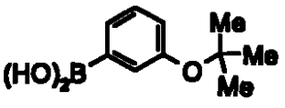


Condensed isobutylene (100ml) was added via a dry ice/acetone cold finger, to dichloromethane (70ml) at -30°C, followed by a solution of 3-bromophenol (21.5g, 125mmol) in dichloromethane (30ml). Trifluoromethanesulphonic acid (1.5g, 10.0mmol) was added dropwise, the reaction cooled to -75°C, and stirred for 2 hours. Triethylamine (1.4ml, 10.0mmol) was then added, the solution allowed to warm to room temperature and then concentrated in vacuo to remove the isobutylene. The remaining solution was washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to give the desired product as a pale yellow oil, (33g, slightly impure).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.37 (s, 9H), 6.89 (d, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H).

Preparation 8

3-(tert-Butoxy)-phenylboronic acid



n-Butyllithium (40ml, 2.5M in hexanes, 100mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the bromide from preparation 7 (23.9g, 90mmol) in tetrahydrofuran (300ml), so as to maintain the temperature below -70°C. The resulting solution was stirred for 1 hour, and triisopropyl borate (30.6ml, 135mmol) was added dropwise over 10 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature, diluted with ether (150ml) then extracted with sodium hydroxide solution (1N). The combined aqueous layers were washed with ether and then re-acidified to pH 2 using hydrochloric acid (2N). This aqueous mixture was extracted with dichloromethane (3x200ml), the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), filtered and

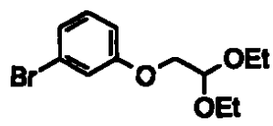
392

concentrated in vacuo. The resulting white solid was stirred vigorously in pentane, filtered (twice) then dried under vacuum to give the title compound as a white solid, (13.1g, 75%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39 (s, 9H), 7.19 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).

Preparation 9

1-Bromo-3-(2,2-diethoxyethoxy)benzene

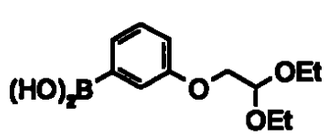


A mixture of potassium carbonate (1.5g, 10.9mmol), 3-bromophenol (1.73g, 10.0mmol) and bromoacetaldehyde diethyl acetal (1.5ml, 9.67mmol) in dimethylsulphoxide (10ml) was heated at 160°C for 1 ½ hours. The cooled reaction was partitioned between water (50ml) and ethyl acetate (100ml), and the phases separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50ml), the combined organic solutions washed consecutively with 1N sodium hydroxide solution, water (2x), brine and then dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of ether:pentane (0:100 to 5:95) to afford the title compound (2.01g, 72%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.07 (m, 3H).

Preparation 10

3-(2,2-Diethoxyethoxy)phenylboronic acid



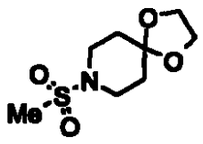
n-Butyllithium (18.5ml, 2.5M in hexanes, 46.25mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the bromide from preparation 9 (11.4g, 39.6mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (100ml), so as to maintain the internal temperature <-70°C. This solution was stirred for 1 hour, then triisopropyl borate (1.13g, 6.0mmol) added slowly, and the reaction allowed to warm to

room temperature over 3 hours. The mixture was cooled in an ice-bath, acidified to pH 4 using 2N hydrochloric acid, and quickly extracted with ethyl acetate (2x500ml). The combined organic extracts were washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residual oil was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of ether:pentane (0:100 to 50:50) to afford the title compound (8.24g, 82%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.14 (t, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.00 (s, 2H).

Preparation 11

1-Methylsulphonyl-piperidin-4-one ethylene ketal



Methanesulphonyl chloride (24.8g, 0.217mol) was added dropwise to a solution of 4-piperidone ethylene ketal (28.2g, 0.197mol) and triethylamine (30.2ml, 0.217mol) in ether (280ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was washed consecutively with water (2x), hydrochloric acid (1N), and saturated sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with hexane, filtered and dried to give the desired product as an off-white solid (41.6g, 95%).

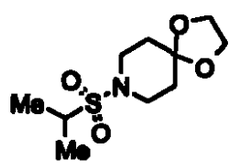
mp 107-109°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.78 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.92 (s, 4H).

Anal. Found: C, 43.23; H, 6.85; N, 6.23. $C_8H_{15}NO_4S$ requires C, 43.42; H, 6.83; N, 6.33%.

Preparation 12

1-Isopropylsulphonyl-piperidin-4-one ethylene ketal



393

Isopropylsulphonyl chloride (5.6ml, 50mmol) was added dropwise to an ice-cooled solution of 4-piperidone ethylene ketal (6.4ml, 50mmol) and triethylamine (7.7ml, 55mmol) in dichloromethane (100ml), and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was washed with water (2x), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was crystallised from ether/pentane to afford the title compound as a solid, (10.55g, 85%).

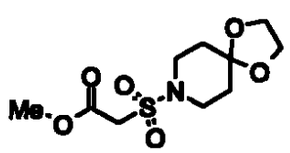
mp 66-67°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.34 (d, 6H), 1.77 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.98 (s, 4H).

Anal. Found: C, 48.19; H, 7.74; N, 5.50. $C_{10}H_{19}NO_4S$ requires C, 48.15; H, 7.75; N, 5.56%.

Preparation 13

Methyl 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylsulphonyl)acetate



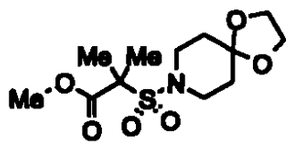
Potassium tert-butoxide (24.6g, 219mmol) was added portionwise to a solution of the ethylene ketal from preparation 11 (32.3g, 146mmol) and dimethyl carbonate (61ml, 730mmol) in tetrahydrofuan (200ml), and once addition was complete, the reaction was stirred at room temperature overnight under a nitrogen atmosphere. The reaction was poured into a mixture of hydrochloric acid (1N) and ether and the layers separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, the combined organic solutions washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was suspended in di-isopropyl ether, the mixture heated to reflux, cooled, and filtered, to afford the title compound as a solid, (26.7g, 65%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.77 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.95 (s, 4H).

Anal. Found: C, 42.69; H, 6.16; N, 4.93. $C_{10}H_{17}NO_6S$ requires C, 43.00; H, 6.14; N, 5.02%.

Preparation 14

Methyl 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylsulphonyl)-2-methylpropanoate



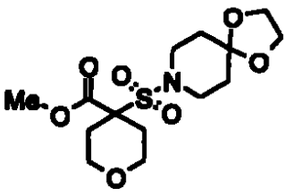
N-Butyl lithium (28ml, 1.6M in hexanes, 44.1mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the sulphonamide from preparation 12 (10g, 40.1mmol) in tetrahydrofuran (100ml), so as to maintain a temperature below -45°C. Once addition was complete the solution was allowed to warm to 0°C, and then recooled to -78°C. Methyl chloroformate (3.7ml, 48.1mmol) was added dropwise so as to maintain the temperature below -45°C, the reaction stirred for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, and the layers separated. The organic phase was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was triturated with ether to give the title compound as a solid, (9.88g, 80%).

^1H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.60 (s, 6H), 1.76 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 4H).

Anal. Found: C, 46.80; H, 6.87; N, 4.49. $C_{12}H_{21}NO_6S$ requires C, 46.89; H, 6.89; N, 4.56%.

Preparation 15

Methyl 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylsulphonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Sodium hydride (880mg, 60% dispersion in mineral oil, 22mmol) was added to a solution of the sulphonamide from preparation 11 (2.21g, 10mmol) and dimethyl carbonate (4.2ml, 50mmol) in dry toluene (40ml), and the mixture heated at 90°C for 90 minutes. Tlc analysis showed starting material present, so methanol (207l) was added, and the reaction stirred at 90°C overnight. 1-Methyl-2-pyrrolidinone (10ml) and bis(2-bromoethyl)ether (1.63ml, 13mmol) were added, and the reaction stirred for a further 20 hours at 90°C, and at room temperature for 3 days. The reaction mixture was partititoned between 1N citric acid solution

394

and ether, and the layers separated. The organic phase was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with ether to give the title compound as a white solid, (1.05g, 30%).

Alternative method

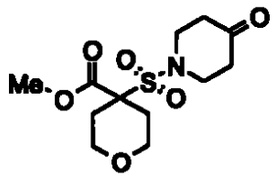
Potassium tert-butoxide (220ml, 1M in tetrahydrofuran, 220mmol) was added dropwise to a solution of the acetate from preparation 13 (27.9g, 100mmol) and bis(2-bromoethyl)ether (16.3ml, 130mmol) in tetrahydrofuran (200ml) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (20ml), and the reaction stirred at room temperature overnight. Tlc analysis showed starting material remaining, so tetrabutylammonium iodide (3.7g, 10mmol) and sodium hydride (2.0g, 60% dispersion in mineral oil, 50mmol) were added, and the reaction stirred for a further 72 hours. Additional 1-methyl-2-pyrrolidinone (100ml), sodium hydride (4.0g, 60% dispersion in mineral oil, 100mmol) and bis(2-bromoethyl)ether (12.6ml, 100mmol) were added, and the reaction continued for a further 24 hours. The reaction was poured into a mixture of ether and 10% citric acid solution, and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ether, the combined organic solutions washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo.The residue was suspended in ether, the mixture heated to reflux, cooled and the resulting precipitate filtered, washed with ether and dried to give the title compound, (7.2g, 21%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.70 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (m, 6H).

LRMS : m/z 372 $(M+23)^+$

Preparation 16

Methyl 4-(4-oxo-piperidin-1-ylsulphonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Hydrochloric acid (20ml, 1N) was added to a solution of the ethylene ketal from preparation 15 (7.1g, 20.3mmol) in acetone (20ml) and 1,4-dioxan (20ml), and the reaction stirred at 60°C for 6 hours, and then left at room temperature overnight. The reaction was neutralised by adding

sodium bicarbonate portionwise, and this mixture concentrated in vacuo. The residue was diluted with water, then extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo.The crude product was triturated with ether/di-isopropyl ether, to give the desired product as a solid (4.1g, 66%).

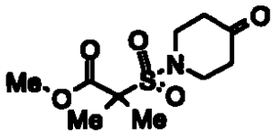
mp 158-160°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.18 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.60 (br, m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.98 (m, 2H).

Anal. Found: C, 47.14; H, 6.28; N, 4.54. $C_{12}H_{19}NO_6S$ requires C, 47.20; H, 6.27; N, 4.59%.

Preparation 17

Methyl 2-methyl-2-(4-oxo-piperidin-1-ylsulphonyl)propanoate



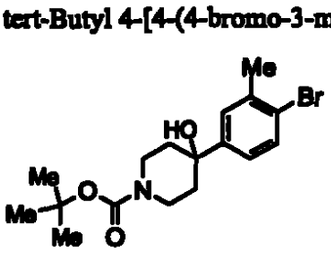
The title compound was obtained as a solid (98%) after trituration with pentane from the ethylene ketal from preparation 14, following a similar method to that described in preparation 16.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.67 (s, 6H), 2.57 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.80 (s, 3H).

Anal. Found: C, 45.51; H, 6.52; N, 5.14. $C_{10}H_{17}NO_5S$ requires C, 45.61; H, 6.51; N, 5.32%.

Preparation 18

tert-Butyl 4-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate



A 2.5M solution of n-butyl lithium in hexane (38ml, 94mmol) was added over about 10 minutes to a stirred mixture of 2-bromo-5-iodo-toluene (28g, 94mmol) in anhydrous ether

395 £

(500ml) under nitrogen, at about -75°C. After a further 15 minutes, a solution of t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (17 g, 85 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 ml) was added at such a rate that the reaction temperature was maintained below -60°C.

The reaction mixture was stirred at about -75°C for 1 hour, and allowed to warm to 0°C and quenched with aqueous ammonium chloride solution. The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was dissolved in pentane and cooled to 0°C to crystallise the title compound, which was collected by filtration as a colourless solid (20.1 g, 64%).

m.p. 102-103°C.

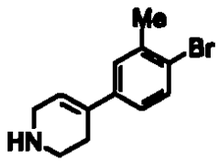
^{1}H nmr ($CDCl_3$) δ: 1.48 (s, 9H), 1.51 (s, 1H), 1.70 (d, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS :m/z 369/371 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 55.14; H, 6.58; N, 3.76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ requires C, 55.14; H, 6.53; N, 3.78%.

Preparation 19

4-(4-Bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine



Trifluoroacetic acid (100ml) was added to a stirred solution of the bromide from preparation 18 (20g, 54mmol) in dichloromethane (100 ml) at room temperature. After a further 18 hours, the reaction mixture was evaporated in vacuo and the residue basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution to pH>12. The resulting mixture was extracted with ether, the combined extracts washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated under reduced pressure to yield the title compound as a low melting solid, (13.6 g, 100%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$) δ: 1.60 (br, s, 1H), 2.40 (m, 5H), 3.10 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 6.10 (br, s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.46 (d, 1H).

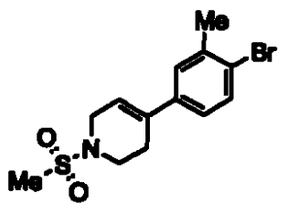
LRMS :m/z 251/253 $(M+1)^+$.

Alternative Method -

Para-toluenesulphonic acid (10.27g, 54mmol) was added to a stirred solution of the bromide from preparation 18 (10g, 27mmol) in toluene (130ml) at room temperature. The gelatinous mixture was heated to reflux in a Dean-Stark apparatus for 90 minutes, and then cooled to room temperature which resulted in a thick white precipitate. The mixture was basified with 2M sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate (3x), then the combined extracts were washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to yield the title as a low melting solid, (6.8 g, 100%).

Preparation 20

4-(4-Bromo-3-methylphenyl)-1-methylsulphonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine



Methanesulphonyl chloride (17.5ml, 227mmol) was added dropwise to an ice-cooled solution of triethylamine (34.4ml, 247mmol) and the amine from preparation 19 (51.8g, 206mmol) in dichloromethane (400ml), and the reaction then stirred at room temperature for 1 hour. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional methanesulphonyl chloride (1.75ml, 22.7mmol) and triethylamine (5ml, 35.9mmol) were added, and stirring continued for a further hour. The reaction was diluted with hydrochloric acid (200ml, 2N) and water (300ml), and the phases separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x250ml) the combined organic extracts washed with brine (200ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residual solid was triturated with iso-propyl ether, filtered and dried to afford the title compound as a pale yellow solid, (65.1g, 96%).

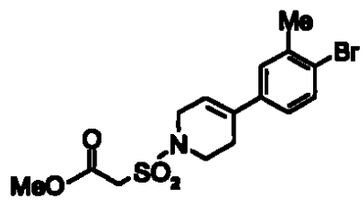
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS m/z 347, 349 $(M+18)^+$

396

Preparation 21

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate



N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide (0.9ml, 4.0mmol) was added to a stirred solution of the amine from preparation 19 (2.0g, 7.9mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (40ml), under nitrogen, at room temperature. A solution of methyl chlorosulphonylacetate (1.64g, 9.5mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 ml) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The resulting mixture was evaporated in vacuo, and partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated and washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using dichloromethane as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to give the title compound as a colourless solid, (1.65 g, 55%).

m.p. 110-112°C.

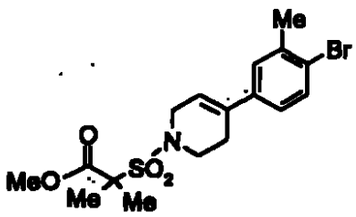
^{1}H nmr ($CDCl_3$) δ: 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 6.02 (br, s,1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

LRMS :m/z 404/406 $(M+18)^+$

Anal. Found: C, 46.32; H, 4.62; N, 3.55. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ requires C, 46.40; H, 4.67; N, 3.61%.

Preparation 22

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



Iodomethane (2ml, 32.1mmol) was added to a stirred mixture of the acetate from preparation 21 (5g, 12.9mmol) and potassium carbonate (5.4g, 39.1mmol), in anhydrous dimethylsulfoxide (50ml), under nitrogen, at room temperature. After 24 hours the reaction mixture was partitioned between ether and water, separated, and the organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography, using diethyl ether:pentane (40:60 to 100:0) as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to give the title compound as a colourless solid, (4.7 g, 87%).

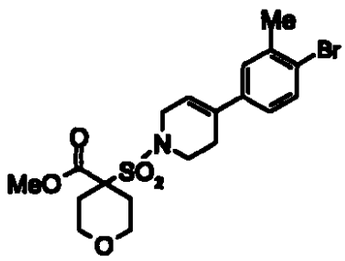
m.p. 100-101°C.

^{1}H nmr ($CDCl_3$) δ: 1.67 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 6.00 (br, s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

Anal. Found: C, 49.00; H, 5.33; N, 3.28. $C_{17}H_{22}BrNO_4S$ requires C, 49.04; H, 5.33; N, 3.36%.

Preparation 23

Methyl 4-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Bis-2-iodoethyl ether (3.9g, 12.0mmol) was added to a stirred mixture of the acetate from preparation 21 (3.6 g, 9.3mmol) and potassium carbonate (3.8g, 27.8mmol), in anhydrous dimethylsulfoxide (50ml), under nitrogen, at room temperature. After 18 hours the reaction

397

mixture was partitioned between diethyl ether and water, separated, and the organic layer was washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography, using a mixture of dichloromethane and methanol (99:1) as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to give the title compound as a colourless solid, (3.43 g, 80%).

m.p. 128-130°C.

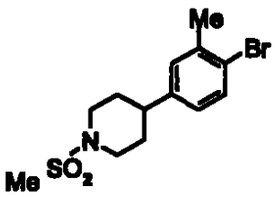
^{1}H nmr ($CDCl_3$) δ: 2.23 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 4H), 6.00 (br, s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

LRMS :m/z 477 $(M+18)^+$

Anal. Found: C, 49.92; H, 5.40; N, 2.90. $C_{19}H_{24}BrNO_3S$ requires C, 49.78; H, 5.28; N, 3.06%.

Preparation 24

4-(4-Bromo-3-methylphenyl)-1-(methylsulphonyl)piperidine



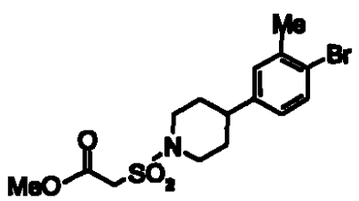
Triethylsilane (47.2ml, 296mmol), followed by trifluoromethanesulphonic acid (1.73ml, 19.7mmol) were added to a solution of the sulphonamide from preparation 20 (65.0g, 197mmol) in dichloromethane (300ml) and trifluoroacetic acid (300ml), and the reaction stirred at room temperature for an hour. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional triethylsilane (75.2ml, 471mmol) and trifluoromethanesulphonic acid (0.86ml, 9.8mmol) were added and the reaction stirred for a further 20 hours at room temperature. The reaction was concentrated in vacuo, the residue poured into saturated aqueous potassium carbonate solution, and the mixture extracted with dichloromethane (3x650ml). The combined organic extracts were washed with brine (500ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was triturated with hot methanol/hexane, filtered and dried to give the title compound (52.43g, 80%) as a buff-coloured solid.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.77 (m, 5H), 3.94 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H).

LRMS : m/z 354, 356 $(M+23)^+$

Preparation 25

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]acetate



Sodium hydride (12.2g, 60% dispersion in mineral oil, 305mmol) was added to a solution of the sulphonamide from preparation 24 (50.61g, 152mmol) and dimethylcarbonate (63.8ml, 760mmol) in toluene (600ml), and the reaction heated under reflux for 1 ½ hours. The reaction was partitioned between ethyl acetate (1000ml), and cooled hydrochloric acid (600ml, 1N), and the layers separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (500ml), the combined organic extracts washed with brine (3x300ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with hexane, and the solid filtered. This was re-crystallised from di-isopropyl ether and dried in vacuo to give the title compound as buff-coloured crystals, (40.9g, 69%).

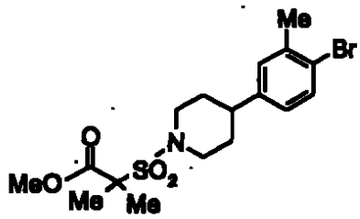
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.77 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 4H), 6.84 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (d, 1H).

LRMS m/z 412, 414 $(M+23)^+$

Preparation 26

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate

398



Triethylsilane (1.43ml, 9.0mmol) followed by trifluoromethanesulphonic acid (0.02ml, 0.3mmol) were added to a solution of the 1,2,3,6-tetrahydropyridine from preparation 22 (1.25g, 3.0mmol) and trifluoroacetic acid (15ml) in dichloromethane (15ml), and the reaction was stirred for an hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, the residue diluted with dichloromethane (25ml), then partitioned between ethyl acetate (150ml) and saturated sodium bicarbonate solution (150ml), and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2x35ml), the combined organic solutions dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residual solid was triturated with di-isopropyl ether to give the title compound as a white solid, (963mg, 77%).

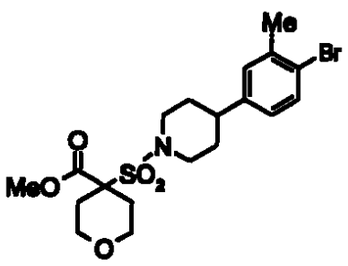
mp 103-106°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.52 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.70 (m, 5H), 6.98 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H).

Anal. Found: C, 48.42; H, 5.74; N, 3.27. $C_{17}H_{24}BrNSO_4$ requires C, 48.81; H, 5.78 N, 3.35%.

Preparation 27

Methyl 4-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.16g, 29.0mmol) was added to a stirred solution of the acetate from preparation 25 (10.14 g, 26.0mmol) in N-methyl pyrrolidinone (60 ml) at ambient temperature under nitrogen. After 45 minutes, bis-2-bromoethyl ether (4.26 ml,

33.8 mmol) was added to the stirred mixture, and after a further 150 minutes an additional portion of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil; 1.16 g, 29 mmol) was added, and the mixture left stirring for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure, and the residues was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was collected, washed with brine, dried ($MgSO_4$), and evaporated under reduced pressure. The residue was crystallised from ethyl acetate and diisopropyl ether to give the title compound as a colourless solid (7.34 g, 61%). The filtrate was evaporated and purified by flash chromatography eluting with dichloromethane, and crystallisation from ethyl acetate and diisopropyl ether to give an additional batch of the title compound as a colourless solid (1.86 g, 15%). A small sample was recrystallised from ethyl acetate for further characterisation.

m.p. 162-163°C.

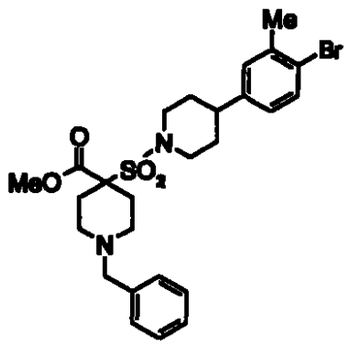
^{1}Hnmr ($CDCl_3$) δ: 1.65-1.83 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87-4.00 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.41 (d, 1H).

LRMS :m/z 460/462 $(M+1)^+$.

Anal. Found: C,49.49; H,5.68; N,2.93. $C_{19}H_{22}BrNO_5S$ requires C,49.57; H,5.69; N,3.04%.

Preparation 28

Methyl 1-benzyl-4-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-4-piperidinecarboxylate



The acetate from preparation 25 (4.17g, 10.7mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (994mg, 60% dispersion in mineral oil, 33.1mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (40ml), and the resulting solution stirred for an hour. Tetra-butyl ammonium

399

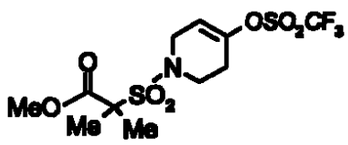
bromide (3.44g, 10.7mmol) and N-benzyl-bis-(2-chloroethyl)amine (2.73g, 10.1mmol) were added portionwise, and once addition was complete, the reaction was stirred at 60°C for 6 hours. The cooled reaction was partitioned between water and ethyl acetate, the layers separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel twice, using an elution gradient of dichloromethane:ether (100:0 to 90:10) to afford the title compound (3.04g, 52%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.63-1.81 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.82 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.40 (d, 1H).

LRMS m/z 549, 551 $(M+1)^+$

Preparation 29

Methyl 2-methyl-2-{4-[trifluoromethanesulphonyloxy]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}propanoate



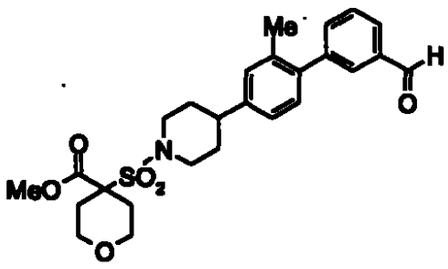
2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridine (3.7g, 18mmol) was added to a solution of the ketone from preparation 17 (3.8g, 14.5mmol) in dichloromethane (50ml), and the solution then cooled to 4°C. Trifluoromethane sulphonic anhydride (2.95ml, 17.5mmol) was added dropwise, and the reaction then stirred at room temperature for 17 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine (3.7g, 18mmol) and trifluoromethane sulphonic anhydride (2.7ml, 16mmol) were added portionwise to the stirred reaction over the following 4 days. The mixture was then filtered, the filtrate concentrated in vacuo, and the residue triturated with ether. The resulting solid was filtered off, and the filtrate evaporated in vacuo. This crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (91:9 to 50:50) to afford the title compound (4.25g, 74%) as a white solid.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.64 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 5.80 (m, 1H).

Anal. Found: C, 33.62; H, 4.03; N, 3.43. $C_{11}H_{16}F_3NO_7S_2$ requires C, 33.42; H, 4.08; N, 3.54%.

Preparation 30

Methyl 2-[4-(4-{3-formylphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



A mixture of the bromide from preparation 27 (4.02g, 8.73mmol), 3-formylphenylboronic acid (1.83g, 11.56mmol), cesium fluoride (3.46g, 22.8mmol), tris(dibenzylideneacetone)palladium (0) (430mg, 0.47mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (284mg, 0.93mmol) in 1,2-dimethoxyethane (70ml) was heated under reflux for 6 hours. The cooled reaction was diluted with water and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated under reduced preasure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:hexane (25:75 to 40:60), and triturated with di-isopropyl ether to give the title compound as a solid, (2.69g, 63%).

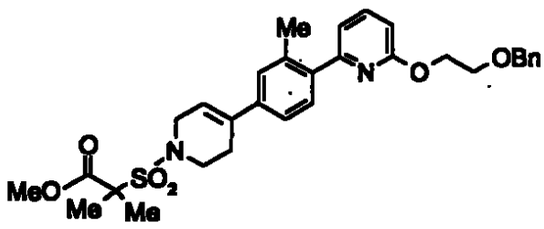
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.75-1.95 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 7H), 7.07 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 10.02 (s, 1H).

LRMS : m/z 508 $(M+23)^+$

Preparation 31

Methyl 2-[4-(4-{6-[2-benzyloxy]ethoxypyridin-2-yl}-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate

400 400



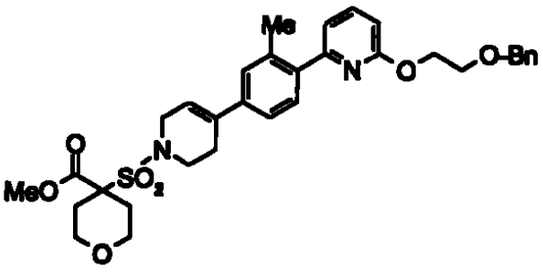
A mixture of the stannane from preparation 4 (2.8g, 5.4mmol) and the bromide from preparation 22 (1.5g, 3.62mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (205mg, 0.18mmol) in toluene (35ml) was heated under reflux overnight. The cooled mixture was evaporated in vacuo and the residue purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate (75:25) as eluant, to afford the title compound as a colourless oil, (1.7g, 83%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.82 (m, 5H), 4.14 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.22-7.42 (m, 8H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 565 $(M+1)^+$

Preparation 32

Methyl 4-[4-(4-{6-[2-benzyloxy]ethoxypyridin-2-yl}-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



A mixture of the stannane from preparation 4 (1.74g, 3.36mmol) and the bromide from preparation 23 (1.1g, 2.4mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (138mg, 0.14mmol) in toluene (16ml) was heated under reflux for 4 hours. The cooled reaction was diluted with water, and the mixture extracted with ether (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered through Arbocel and evaporated in vacuo.

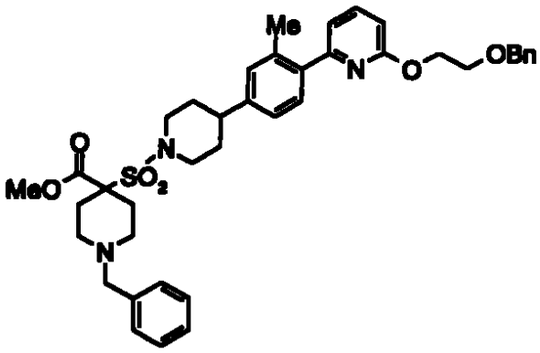
The residual yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ether (50:50 to 25:75) to afford the title compound as a pale yellow oil, (1.18g, 81%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.62 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.21-7.41 (m, 78H), 7.61 (m, 1H).

LRMS : m/z 607 $(M+1)^+$

Preparation 33

Methyl 1-benzyl-4-{[4-(4-{6-[2-benzyloxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-piperidin-4-carboxylate



The stannane from preparation 4 (4.05g, 7.8mmol), followed by tris(triphenylphosphine) palladium (0) (410mg, 0.35mmol) were added to a solution of the bromide from preparation 28 (3.91g, 7.1mmol) in toluene (50ml), and the reaction de-gassed, then heated under a nitrogen atmosphere reflux for 7 hours. Aqueous potassium fluoride solution (20ml, 25%) was added to the cooled reaction, the mixture stirred at room temperature for 20 minutes, then filtered through Arbocel®. The filtrate was diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel twice, using an elution gradient of ethyl acetate:hexane (40:60 to 60:40) to give the desired product as a yellow crystalline solid, (2.77g, 56%).

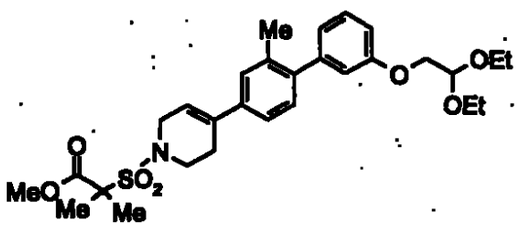
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.74-1.95 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.80 (m, 5H), 3.88 (m, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18-7.37 (m, 11H), 7.58 (m, 1H).

401

LRMS : m/z 699 $(M+1)^+$

Preparation 34

Methyl 2-[4-(4-{3-[2,2-diethoxyethoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



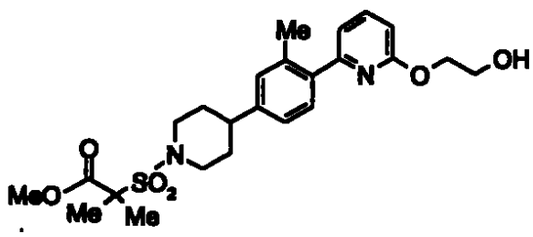
A mixture of cesium fluoride (1.81g, 11.92mmol), tri-o-tolyl phosphine (180mg, 0.59mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (280mg, 0.31mmol) and the boronic acid from preparation 10 (1.83g, 7.2mmol) and the bromide from preparation 22 (2.5g, 6.0mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (60ml), was heated under reflux for 5 ½ h. The cooled reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, and this mixture filtered through Arbocel®. The filtrate was separated, the organic phase washed with water, then brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residual green oil was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (100:0 to 85:15) to afford the title compound, (3.04g, 93%).

^1H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.24 (t, 6H), 1.69 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.80 (m, 5H), 4.04 (d, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.14-7.38 (m, 4H).

LRMS : m/z 563 $(M+18)^+$

Preparation 35

Methyl 2-[(4-{4-[6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-2-yl]-3-methylphenyl}-piperidin-1-yl)sulphonyl]-2-methyl-propanoate



A mixture of the benzyl ether from preparation 31 (1.7g, 3.0mmol), ammonium formate (3.0g, 50.0mmol), palladium hydroxide on carbon (500mg) and acetic acid (10ml) in methanol (30ml) was heated under reflux overnight. Additional ammonium formate (1.5g, 25.0mmol) and palladium hydroxide on carbon (1.5g) were added and the reaction heated under reflux for a further 72 hours. The cooled mixture was filtered through Arbocel®, and the filter pad washed well with ethyl acetate. The combined filtrates were neutralised using saturated sodium bicarbonate solution, the phases separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (2x100ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless solid, (1.2g, 84%).

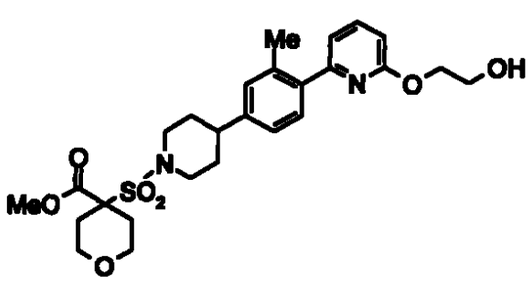
mp 108-111°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.64 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 1H).

LRMS : m/z 477 $(M+1)^+$

Preparation 36

Methyl 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



402

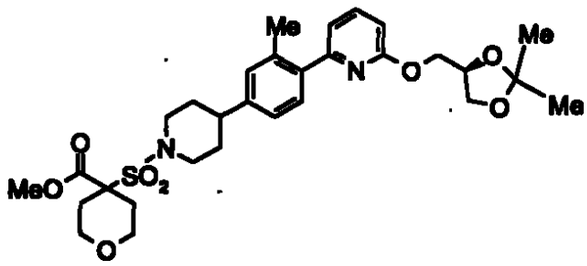
The title compound was prepared from the benzyl ether from preparation 32 in 93% yield, following a similar procedure to that described in preparation 35.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.70-1.95 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.92 (m, 7H), 4.00 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65 (m, 1H).

LRMS : m/z 519 $(M+1)^+$

Preparation 37

Methyl 4-({4-[4-(6-{[(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}pyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-yl}sulphonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



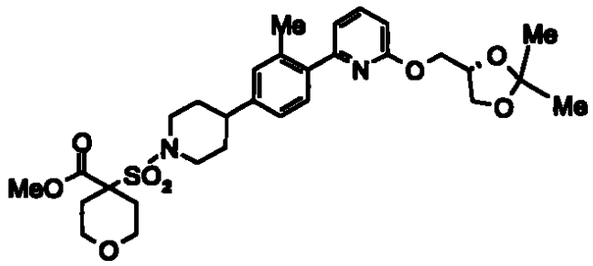
A mixture of the stannane from preparation 5 (2.0g, 4.97mmol) and the bromide from preparation 27 (1.76g, 3.82mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (242mg, 0.21mmol) in toluene (50ml) was heated under reflux for 7 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel twice, using an elution gradient of ether:pentane (66:34 to 34:66) to give the title compound as a white solid, (1.29g, 57%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.77-1.95 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.81-4.04 (m, 8H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 611 $(M+23)^+$

Preparation 38

Methyl 4-({4-[4-(6-{[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}pyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-yl}sulphonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



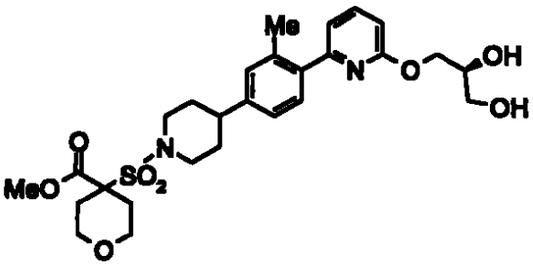
The title compound was obtained as a white solid (65%), after recrystallisation from methanol, from the stannane from preparation 6 and the bromide from preparation 27, following a similar procedure to that described in preparation 37.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.42 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.81-4.05 (m, 8H), 4.14 (dd, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 589 $(M+1)^+$

Preparation 39

Methyl 4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



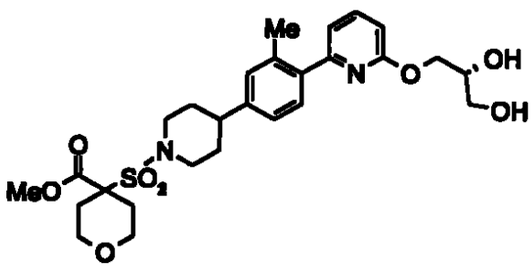
A solution of the dioxolane from preparation 37 (799mg, 1.36mmol) in 1,4-dioxan (10ml) was added to an ice-cooled solution of hydrochloric acid (30ml, 2N), and the reaction stirred for 75 minutes. The solution was poured into saturated sodium bicarbonate solution (200ml), and the resulting precipitate filtered and dried. The solid was recrystallised from ethy acetate/di-isopropyl ether, to afford the desired product as a white powder, (642mg, 86%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.70-2.42 (m, 12H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.63 (m, 6H), 3.84-4.19 (m, 5H), 4.50 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.68 (m, 1H).

403

Preparation 40

Methyl 4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



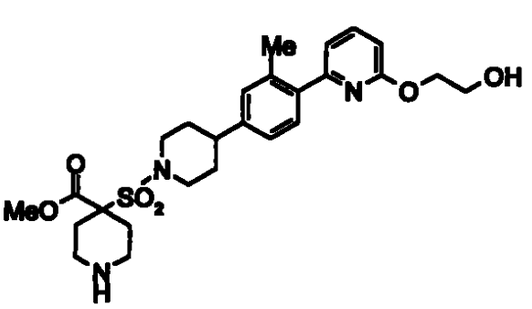
The title compound was obtained as a white crystalline solid (86%), from the dioxolane from preparation 38, following the procedure described in preparation 39.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.76-1.92 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.50 (t, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.72 (m, 5H), 4.00 (m, 3H), 4.12 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (m, 1H).

LRMS : m/z 571 $(M+23)^+$

Preparation 41

Methyl 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-piperidine-4-carboxylate



A mixture of the benzyl piperidine from preparation 33 (3.32g, 4.76mmol), ammonium formate (3.0g, 47.6mmol) and palladium hydroxide on carbon (3.32g) in a solution of acetic acid:methanol:tetrahydrofuran (2:2:1, 30ml) was heated under reflux for 2 hours. The cooled reaction was filtered through Arbocel , washing through with tetrahydrofuran, and the filtrate

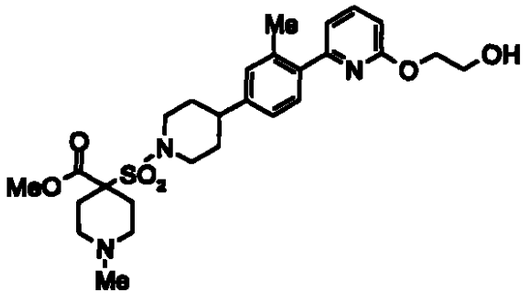
concentrated in vacuo. The residue was partitoned between water and ethyl acetate, and the layers separated. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (90:10 to 85:15) to afford the title compound, (1.28g, 52%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.73-1.88 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.42-2.64 (m, 5H), 3.02 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.85 (m, 7H), 4.46 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.60 (m, 1H).

LRMS : m/z 518 $(M+1)^+$

Preparation 42

Methyl 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-1-methylpiperidine-4-carboxylate



Formaldehyde (0.49ml, 37 wt.% in water, 4.9mmol) was added to a solution of the piperidine from preparation 41 (634mg, 1.22mmol) in dichloromethane (30ml), and the solution was stirred vigorously at room temperature for 30 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (519mg, 2.45mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 20 hours. The reaction was washed with water, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to give the title compound (559mg, 86%).

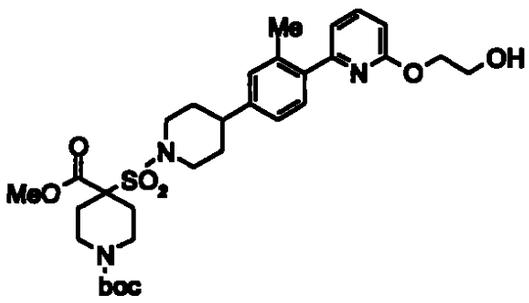
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.76-1.95 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 4.48 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.63 (m, 1H).

LRMS : m/z 554 $(M+23)^+$

404

Preparation 43

Methyl 1-(tert-butoxycarbonyl)- 4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-4-piperidinecarboxylate



Triethylamine (175µl, 1.26mmol) was added to a solution of the amine from preparation 41 (594mg, 1.15mmol) in dichloromethane (100ml), followed by portionwise addition of di-tert-butyl dicarbonate (262mg, 1.20mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for an hour, then concentrated in vacuo to a volume of 20ml. The solution was diluted with ether (150ml), washed with hydrochloric acid (0.5N), brine, then dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo.

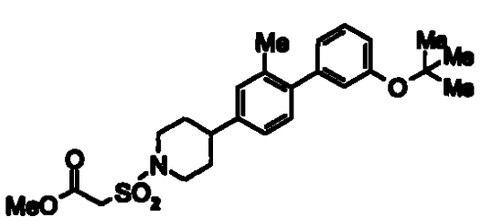
The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (95:5) as eluant to give the title compound (653mg, 92%) as a white foam.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.87 (m, 7H), 4.17 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (m, 1H).

LRMS : m/z 640 $(M+23)^+$

Preparation 44

Methyl 2-[4-(4-{3-tert-butoxyphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]acetate



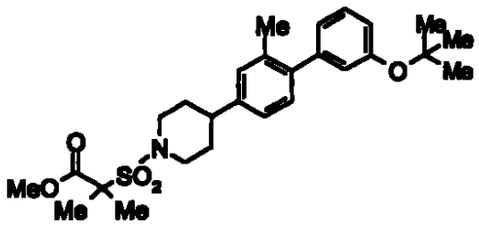
Nitrogen was bubbled through a mixture of cesium fluoride (3.71g, 24.44mmol), tri-o-tolyl phosphine (34mg, 0.11mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (50mg, 0.05mmol) the bromide from preparation 25 (4.27g, 11.0mmol) and the boronic acid from preparation 8 (3.2g, 16.5mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (40ml). The reaction was then heated at 90°C under a nitrogen atmosphere for 50 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate, the mixture washed with water (3x), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (95:5 to 50:50) to give the title compound as an oil, that crystallised on standing, (3.15g, 62%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.83 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 6.94 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (m, 1H).

LRMS : m/z 582 $(M+23)^+$

Preparation 45

Methyl 2-[4-(4-{3-tert-butoxyphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



Potassium tert-butoxide (13.63ml, 1M in tetrahydrofuran, 13.63mmol) was added dropwise to a solution of the acetate from preparation 44 (2.5g, 5.45mmol) and methyl iodide (3.4ml, 54.5mmol) in tetrahydrofuran, and once addition was complete, the reaction was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the layers separated. The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo, to give the crude title compound, which was used without further purification (3.1g).

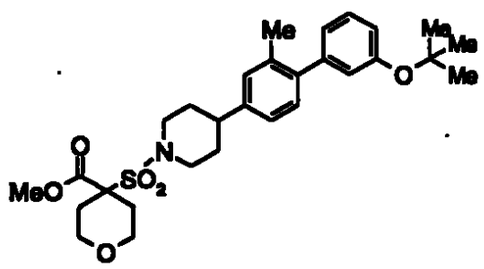
405

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 6.90-7.10 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

LRMS : m/z 488 $(M+1)^+$

Preparation 46

Methyl 4-[4-(4-{3-tert-butoxyphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



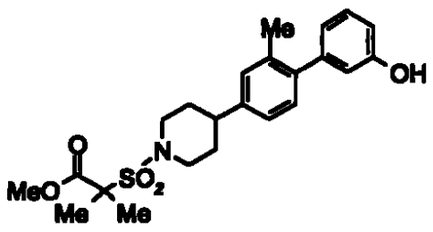
Nitrogen was bubbled through a mixture of cesium fluoride (2.19g, 14.43mmol), tri-o-tolyl phosphine (20mg, 0.065mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (30mg, 0.032mmol) and the bromide from preparation 27 (2.9g, 6.5mmol) and the boronic acid from preparation 8 (1.78g, 9.75mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (40ml). The reaction was then heated under reflux under a nitrogen atmosphere for 24 hours. The cooled reaction was partitioned between ethyl acetate and water, the organic phase dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with di-isopropyl ether, the solid filtered and dried under vacuum, to give the desired product as a cream-coloured solid, (2.0g, 58%). The filtrate was concentrated in vacuo and the residual oil purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:dichloromethane:methanol (50:50:0 to 0:100:0 to 0:99:1) to provide an additional (630mg, 18%) of the title compound.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.37 (s, 9H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.86 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, 1H).

LRMS : m/z 552 $(M+23)^+$

Preparation 47

Methyl 2-[4-(4-{3-hydroxyphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



Trifluoroacetic acid (25ml) was added to a solution of the tert-butoxy ether from preparation 45 (4.8g, 9.80mmol) in dichloromethane (50ml), and the solution stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography on silica gel, twice using an elution gradient of dichloromethane :methanol (10:0 to 95:5) to give the desired product (536mg, 13%).

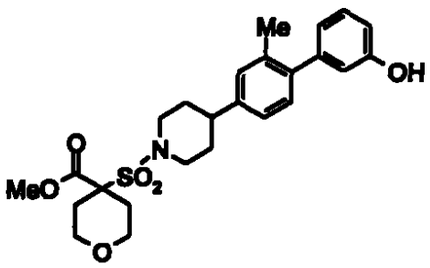
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.21 (m, 1H).

LRMS : m/z 454 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 63.70; H, 6.70; N, 3.20. $C_{23}H_{29}NO_5S$ requires C, 64.01; H, 6.77; N, 3.25%.

Preparation 48

Methyl 4-[4-(4-{3-hydroxyphenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Triethylsilane (2ml, 13.05mmol), followed by trifluoroacetic acid (5ml) were added to an ice-cooled solution of the tert-butyl ether from preparation 46 (2.3g, 4.35mmol) in dichloromethane (5ml) and the reaction stirred for 2 hours. The mixture was concentrated in

406 106

vacuo, and the residue azeotroped with toluene. The resulting foam was triturated with di-isopropyl ether, filtered and dried to afford the title compound as a solid, (1.94g, 94%).

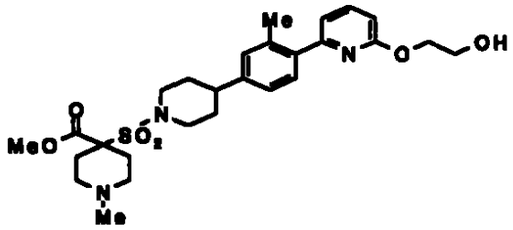
Alternative method

Palladium (II) acetate (300mg, 1.34mmol) and triphenylphosphine (708mg, 2.70mmol) were suspended in acetone (90ml), and sonicated for 2 minutes. The suspension was then added to a mixture of 5-bromo-2-iodotoluene (7.9g, 27mmol), and the boronic acid from preparation 8 (5.7g, 29.4mmol) in aqueous sodium carbonate (42ml, 2N). The reaction mixture was heated under reflux for 2 hours, then cooled and diluted with water (300ml). This mixture was extracted with ether (2x250ml), the combined organic extracts dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane:ether (99:1) as eluant to give 3-(4-bromo-2-methylphenyl)phenyl tert-butyl ether, 7.9g. A solution of this intermediate ether (480mg, 1.5mmol) in tetrahydrofuran (2ml), followed by a crystal of iodine, were added to magnesium (45mg, 1.8mmol), and the mixture was heated under reflux for 2 hours. The solution was diluted with tetrahydrofuran (3ml), cooled to -78°C, and a solution of the ketone from preparation 16 (425mg, 1.4mmol) in tetrahydrofuran (15ml) added dropwise.The reacton mixture was stirred at -78°C for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature. Aqueous ammonium chloride was added, the mixture extracted with ethyl acetate (2x50ml) and the combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate (50:50) to afford methyl 4-[4-(4-{3-tert-butoxyphenyl}-3-methylphenyl)-4-hydroxypiperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate as a clear oil, 280mg. Triethylsilane (0.5ml, 3.14mmol), followed by trifluoroacetic acid (5ml) were added to a solution of this intermediate (350mg, 0.64mmol) in dichloromethane (5ml), and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo, the residue azeotroped with toluene and the resulting solid dried under vacuum to afford the title compound, (300mg).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.74-1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (m, 1H).

Preparation 49

Methyl 2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihydroxypropoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



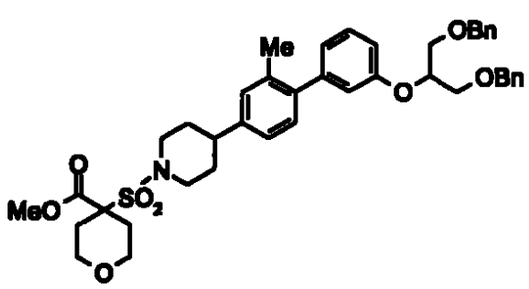
A mixture of the alcohol from preparation 47 (800mg, 1.86mmol), S-glycidol (0.12ml, 1.86mmol), and triethylamine (10µl, 0.09mmol) in methanol (10ml) was heated under reflux overnight. Tlc analysis showed starting material remaining, so the mixture was concentrated to low volume, and heated under reflux for a further 4 hours. The cooled reaction was evaporated in vacuo and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (91:9 to 50:50). The desired product was obtained as an oil, that gave a white foam on drying under vacuum, (391mg, 42%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.50 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.26 (m, 1H).

LRMS: m/z 528 $(M+23)^+$

Preparation 50

Methyl 4-[4-(4-{3-[1,3-dibenzyloxy-2-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



A mixture of the alcohol from preparation 48 (300mg, 0.63mmol), diethyl azodicarboxylate (150µl, 0.95mmol), triphenylphosphine (250mg, 0.95mmol), and 1,3-dibenzyloxy-2-propanol (260mg, 0.95mmol) in tetrahydrofuran (6ml), was stirred at room temperature for 3 hours. Tlc analysis showed some starting material remaining, so additional 1,3-dibenzyloxy-2-propanol

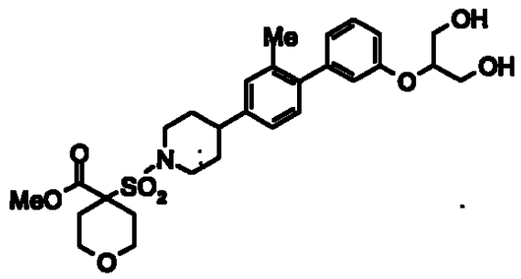
407

(80mg, 0.3mmol), triphenyl phosphine (80mg, 0.3mmol) and diethyl azodicarboxylate (50µl, 0.32mmol) were added, and stirring was continued for an hour. The mixture was evaporated in vacuo, and the residue purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate (66:34) as eluant to give the title compound as a colourless oil, (400mg, 87%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.89 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.57 (m, 5H), 6.89 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (m, 11H).

Preparation 51

Methyl 4-[4-(4-{3-[1,3-dihydroxy-2-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate

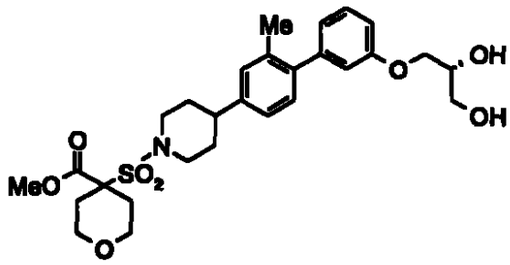


A mixture of the dibenzyl ether from preparation 50 (770mg, 1.06mmol), ammonium formate (1.4g, 11.0mmol) and palladium hydroxide on carbon (400mg) in methanol (40ml) was heated under reflux for 2 hours. Tlc analysis showed some starting material remaining, so additional palladium hydroxide (300mg) was added, and the reaction was heated under reflux overnight. The cooled mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (84:16) as eluant to afford the title compound as a white foam, (375mg, 65%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.76-1.94 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.90 (m, 10H), 3.99 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.30 (m, 1H).

Preparation 52

Methyl 4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-dihydroxypropoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



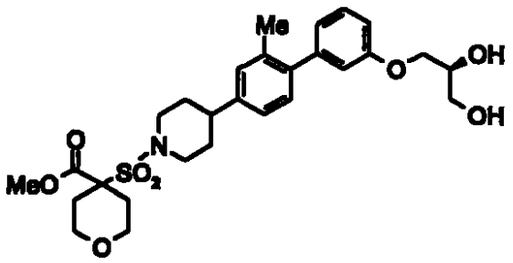
The title compound was obtained (17%) from the compound from preparation 48 and R-glycidol, following a similar procedure to that described in preparation 49.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.75-1.97 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.58-4.14 (m, 12H), 6.84 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Preparation 53

Methyl 4-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihydroxypropoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



The title compound was obtained as a white solid (52%) after recrystallisation from di-isopropylether, from the alcohol of preparation 48 and S-glycidol, following a similar procedure to that described in preparation 49.

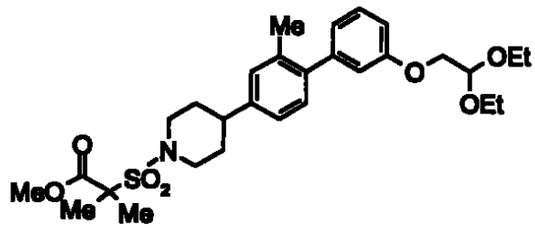
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.50-1.66 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.70-3.98 (m, 9H), 4.00 (dd, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.80-6.95 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

408

Preparation 54

Methyl 2-[4-(4-{3-(2,2-diethoxyethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate



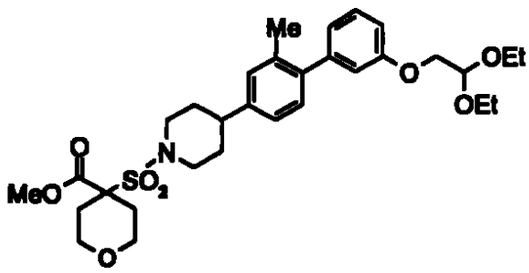
20% Palladium hydroxide on carbon (250mg) was added to a solution of the 1,2,3,6-tetrahydropyridine from preparation 34 (3.0g, 5.5mmol) and ammonium formate (1.04g, 16.5mmol) in methanol (70ml) and 1,4-dioxan (28ml), and the reaction was stirred at 60°C for 2 hours. Additional ammonium formate (1.0g, 15.8mmol) and palladium hydroxide on carbon (250mg) were added and stirring was continued for a further 2 hours. The mixture was cooled, filtered through Arbocel®, and the filter pad washed well with methanol. The combined filtrates were evaporated in vacuo and the residue partitioned between water and ether. The layers were separated, the organic phase washed with water, brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil, (2.8g, 93%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.22 (t, 6H), 1.68 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.60-3.82 (m, 7H), 3.94-4.05 (m, 4H), 4.84 (t, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H).

Anal. Found: C, 63.43; H, 7.75; N, 2.46. $C_{28}H_{41}NO_7S$ requires C, 63.60; H, 7.55; N, 2.56%.

Preparation 55

Methyl 4-[4-(4-{3-(2,2-diethoxyethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



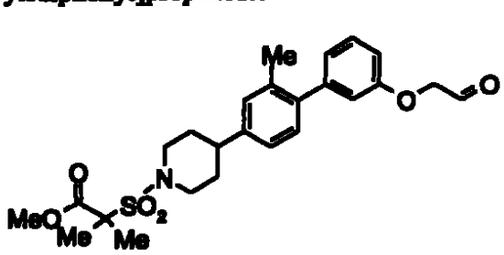
A mixture of cesium fluoride (4.3g, 28.3mmol), tri-o-tolyl phosphine (352mg, 1.15mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (535mg, 0.59mmol) and the boronic acid from preparation 10 (3.89g, 14.95mmol) and bromide from preparation 27 (5.0g, 10.86mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (70ml), was heated under reflux for 4 ½ h. The cooled reaction mixture was concentrated in vacuo to half its volume, then partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated, the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x), and the combined organic solutions filtered through Arbocel®. The filtrate was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residual green oil was purified twice, by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 97:3), then triturated with di-isopropyl ether, to afford the title compound as a white solid, (2.38g, 37%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.00 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (m, 2H).

LRMS: m/z 612 $(M+23)^+$

Preparation 56

Methyl 2-methyl-2-[4-(4-{3-(2-oxoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]propanoate



Hydrochloric acid (19ml, 1N, 19mmol) was added to a solution of the diethyl ketal from preparation 54 (4.43g, 8.1mmol) in acetone (19ml) and 1,4-dioxan (22ml), and the reaction

409

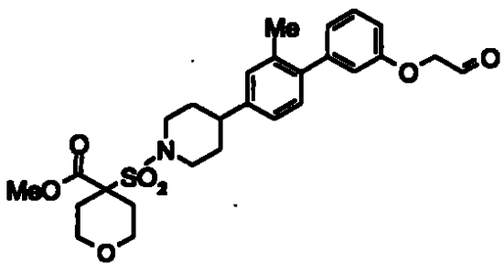
stirred at 70°C for 2 hours. The cooled mixture was neutralised using sodium bicarbonate, concentrated in vacuo, and the residue partitioned between ether and water. The layers were separated, and the organic phase was washed with water, brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was azeotroped with ethyl acetate, to afford the title compound (quantitative).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.67 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 9.90 (s, 1H).

LRMS : m/z 491 $(M+18)^+$

Preparation 57

Methyl 4-[4-(4-{3-(2-oxoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



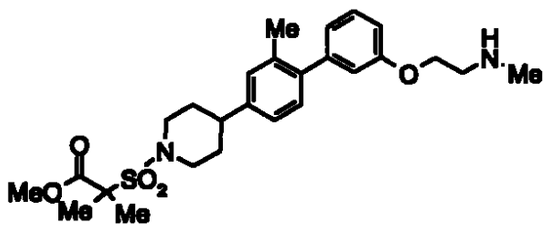
The title compound was obtained as a white foam (quantitative), from the diethyl ketal from preparation 55, following the procedure described in preparation 56.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.77-1.93 (m, 4H), 2.21 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 9.83 (s, 1H).

Anal. Found: C, 61.79; H, 6.66; N, 2.46. $C_{27}H_{33}NO_7S;0.25CH_3CO_2C_2H_5;0.4H_2O$ requires C, 61.72; H, 6.62; N, 2.57%.

Preparation 58

Methyl 2-methyl-2-[4-(4-{3-(2-methylaminoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]propanoate



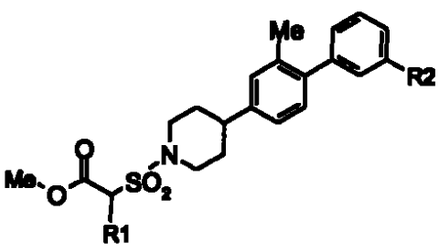
Sodium triacetoxyborohydride (1.5g, 7.08mmol) was added portionwise over 1 hour to a solution of the aldehyde from preparation 56 (1.0g, 2.1mmol) and methylamine (5.8ml, 2N in tetrahydrofuran, 11.6mmol) in dichloromethane (50ml), and once addition was complete, the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution, and the layers separated, The organic phase was washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo to give a colourless oil. This was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) to afford the title compound as a foam, (650mg, 63%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.24 (m, 1H).

Anal. Found: C, 58.39; H, 6.90; N, 4.97. $C_{26}H_{36}N_2O_5S$;0.75CH_2Cl_2 requires C, 58.17; H, 6.84; N, 5.07%.

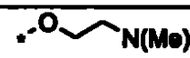
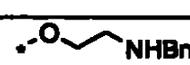
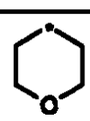
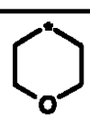
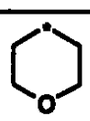
<u>Preparations 59 to 63</u>

The compounds of the general formula:



were prepared from the corresponding aldehydes and amines, following similar procedures to those described in preparation 58.

410

Prep No.	Aldehyde	R1	R2	Data
59	56	$(Me)_2$		mp 83-85°C ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.70 t, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (m, 1H). LRMS : m/z 503 $(M+1)^+$ Anal. Found: C, 63.82; H, 7.52; N, 5.45. $C_{27}H_{38}N_2O_5S$;0.1CH_2Cl_2 requires C, 63.68; H, 7.53; N, 5.48%.
60	56	$(Me)_2$		^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 1.59-1.95 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 5.70 (br, s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H). LRMS : m/z 565 $(M+1)^+$
61	57			^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) ?: 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.60 (br s, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 6H). LRMS : m/z 607 $(M+1)^+$
62[1]	30			mp 119-120°C ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.50 (s, br, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75-4.01 (m, 9H), 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 3H). LRMS : m/z 501 $(M+1)^+$
63[2]	30			^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.87

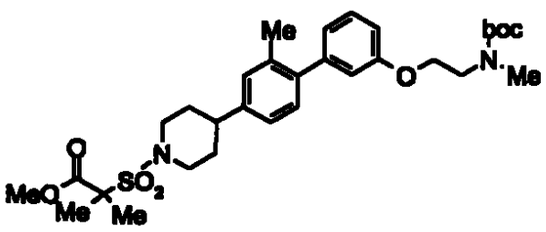
				(m, 7H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 3H). LRMS : m/z 557 $(M+1)^+$

1 = purified by crystallisation from ethyl acetate/dichloromethane/di-isopropyl ether.

2 = purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (75:25) as eluant, and recrystallised from ethyl acetate.

Preparation 64

Methyl 2-[4-(4-{3-(2-[(N-tert-butoxycarbonyl)(N-methyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



A mixture of the compound from preparation 58 (640mg, 1.31mmol), triethylamine (180µl, 1.30mol), di-tert-butyl dicarbonate (290mg, 1.33mmol) and 4-dimethylaminopyridine (catalytic) in dichloromethane (10ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (50ml), and washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residual oil was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:dichloromethane:methanol (100:0:0 to 0:99.5:0.5) to afford the title compound as a gum, (590mg, 77%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.25 (m, 1H).

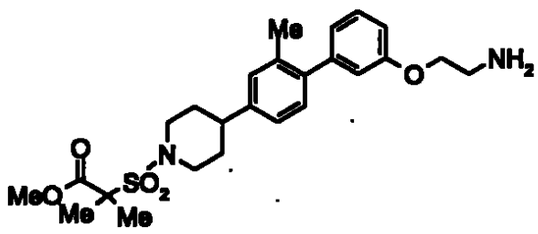
LRMS : m/z 611 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 60.51; H, 7.19; N, 4.47. $C_{31}H_{44}N_2O_7S;0.4CH_2Cl_2$ requires C, 60.56; H, 7.25; N, 4.50%.

411

Preparation 65

Methyl 2-[4-(4-{3-(2-aminoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



A mixture of the amine from preparation 60 (1.2g, 2.12mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (250mg) in methanol (75ml), was hydrogenated at 50psi and room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, and the filter pad washed well with methanol. The combined filtrates were evaporated in vacuo to give an oil. This was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) to afford the title compound (610mg, 60%).

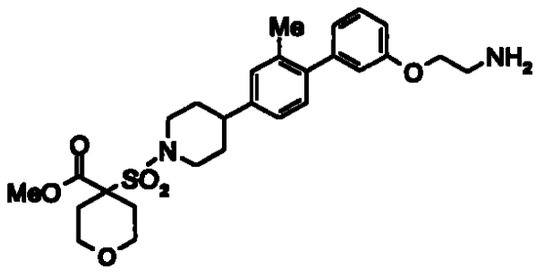
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.99 (m, 4H), 6.88 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (m, 1H).

LRMS : m/z 475 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 61.26; H, 7.09; N, 5.63. $C_{25}H_{34}N_2O_5S$;0.25dichloromethane requires C, 61.16; H, 7.01; N, 5.65%.

Preparation 66

Methyl 4-[4-(4-{3-(2-aminoethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



The title compound was obtained as a solid (65%) from the compound from preparation 61, following the procedure described in preparation 65.

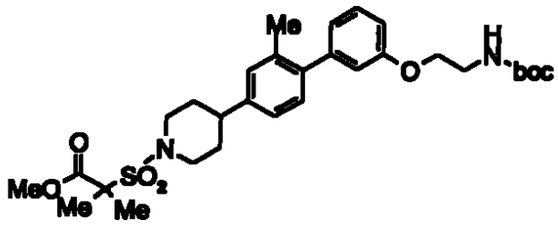
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.76-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.98 (m, 4H), 6.82 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.22 (m, 1H).

LRMS: m/z 517 $(M+1)^+$

Anal. Found: C, 62.30; H, 6.98; N, 5.40. $C_{27}H_{36}N_2O_6S;0.05CH_2Cl_2$ requires C, 62.37; H, 6.99; N, 5.38%.

Preparation 67

Methyl 2-[4-(4-{3-(2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoate



The title compound was obtained as a white foam (69%) from the amine from preparation 65, following a similar procedure to that described in preparation 64.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.44 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.99 (br, s, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.32 (m, 1H).

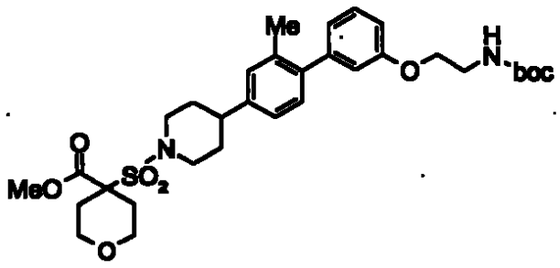
412

LRMS : m/z 597 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 62.49; H, 7.46; N, 4.78. $C_{30}H_{42}N_2O_7S$ requires C, 62.69; H, 7.37; N, 4.87%.

Preparation 68

Methyl 4-[4-(4-{3-(2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



Di-tert-butyl dicarbonate (300mg, 1.37mmol) was added to a solution of the amine from preparation 66 (650mg, 1.26mmol) in dichloromethane (10ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with dichloromethane (50ml), then washed with water (2x), brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (99.5:0.5 to 99:1) to afford the title compound as a white foam, (710mg, 91%).

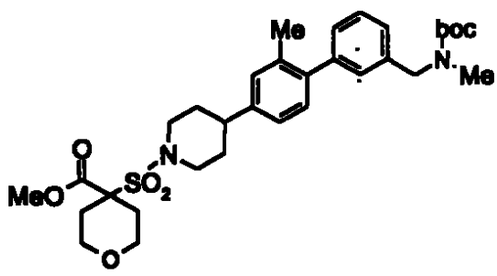
^1H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 4.86 (br s, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H).

LRMS: m/z 639 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 62.15; H, 7.20; N, 4.47. $C_{32}H_{44}N_2O_8S$ requires C, 62.32; H, 7.19; N, 4.54%.

Preparation 69

Methyl 4-[4-(4-{3-([N-tert-butoxycarbonyl-N-methylamino]methyl)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate



The title compound was prepared from the amine from preparation 62, using a similar procedure to that described in preparation 64. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (25:75 to 50:50) and triturated with di-isopropyl ether to give the title compound as a white solid, (714mg, 65%).

mp 122-123°C.

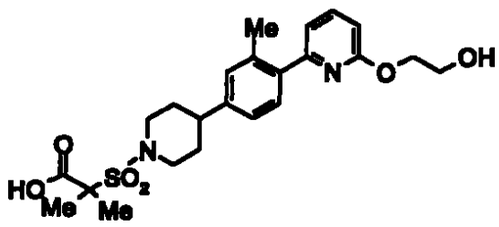
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.35 (m, 1H).

LRMS : m/z 623 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 63.92; H, 7.36; N, 4.57. $C_{32}H_{44}N_2O_7S$ requires C, 63.98; H, 7.38; N, 4.66%.

Preparation 70

2-[4-{4-[6-(2-Hydroxyethoxy)pyridin-2-yl]-3-methylphenyl}-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid



A mixture of the methyl ester from preparation 35 (4.1g, 8.6mmol) and aqueous sodium hydroxide (17ml, 1N, 17.0mmol) in methanol (50ml), was heated under reflux for 30 minutes, then cooled. The reaction was concentrated in vacuo, the residue dissolved in water (200ml), and the solution acidified to pH 4. The resulting precipitate was filtered off, washed with water,

413

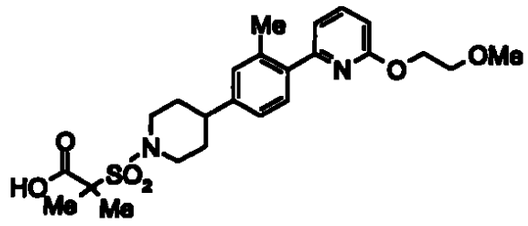
dried under vacuum, and recrystallised from ethyl acetate, to afford the title compound as a white solid, (3.15g, 79%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.42-1.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.80 (br, s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 13.38 (br, s, 1H).

Anal. Found : C, 58.35; H, 6.38; N, 5.83. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$;0.5H_2O requires C, 58.85; H, 6.62; N, 5.94%.

Preparation 71

2-(4-{4-[6-(2-Methoxyethoxy)pyridin-2-yl]-3-methylphenyl}-piperidin-1-ylsulphonyl)-2-methylpropanoic acid



Sodium hydride (60mg, 60% dispersion in mineral oil, 1.5mmol) was added to a solution of the methyl ester from preparation 35 (300mg, 0.63mmol) in tetrahydrofuran (10ml), and the solution stirred for 15 minutes. Methyl iodide (200µl, 3.3mmol) was added and the reaction heated under reflux for 45 minutes. Aqueous sodium hydroxide solution (2ml, 1N, 2.0mmol) and methanol (5ml) were then added, and the mixture heated under reflux for a further 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water (20ml), and acidified to pH 4. This solution was extracted with dichloromethane (3x30ml), the combined organic extracts dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo to afford the title compound as a pale yellow foam, (quantitative).

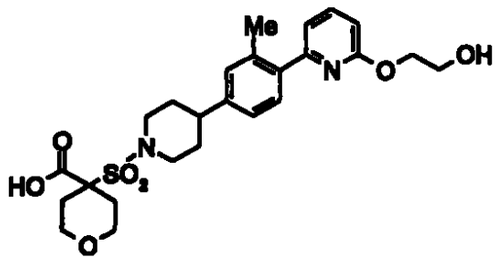
mp 142-146°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.68 (s, 6H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.52 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

LRMS : m/z 433 $(M-CO_2)^+$

Preparation 72

4-[4-(4-{6-[2-Hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid



Aqueous sodium hydroxide (5.56ml, 1N, 5.56mmol) was added to a solution of the methyl ester from preparation 36 (720mg, 1.39mmol) in methanol (20ml), and the reaction heated under reflux for 3 hours, and stirred for a further 18 hours, at room temperature. The mixture was concentrated in vacuo to remove the methanol, and the solution acidified to pH 4 using acetic acid solution. This was extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic extracts washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residual solid was recrystallised from ethyl acetate/di-isopropyl ether to afford the title compound as a solid, (517mg, 74%).

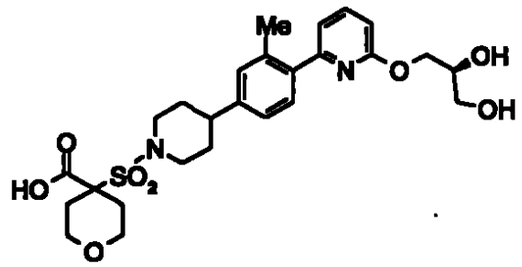
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.62 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.94 (dd, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.80 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 13.82 (br s, 1H).

LRMS : m/z 527 $(M+18)^+$

Preparation 73

414

4-[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid



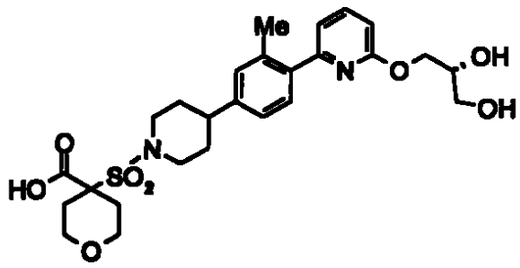
Aqueous sodium hydroxide (3.5ml, 1M, 3.5mmol) was added to a solution of the methyl ester from preparation 39 (640mg, 1.17mmol) in methanol (15ml) and 1,4-dioxan (15ml), and the reaction heated under reflux for 2 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additonal sodium hydroxide (2ml, 1M, 2mmol) was added and the reaction heated under reflux for a further 3 hours. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue dissolved in water, and the pH adjusted to 4 using hydrochloric acid (2N). The resulting precipitate was filtered and dried, and the filtrate extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo, and the product combined with the filtered solid. This was recrystallised from dichloromethane/ethyl acetate twice, to yield the title compound as a white solid, (579mg, 92%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.17-3.42 (m, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.60 (br, s, 1H), 4.85 (br, s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H).

LRMS : m/z 557 $(M+23)^+$

Preparation 74

4-[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihydroxy-1-propoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid



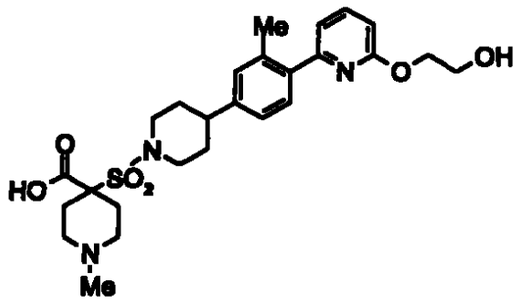
The title compound was obtained as a white solid (87%) from the methyl ester of preparation 40, following a similar procedure to that described in preparation 73.

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.14-3.44 (m, 4H), 3.78 (m, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 13.80 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 557 $(M+23)^+$

Preparation 75

4-[4-(4-{6-[2-Hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-1-methylpiperidine-4-carboxylic acid



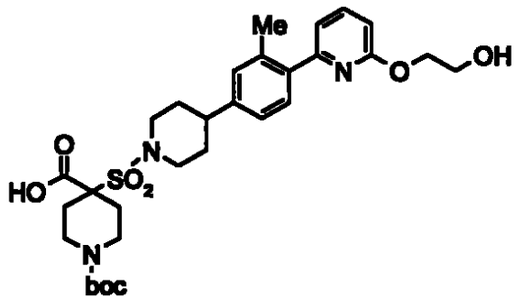
A mixture of the methyl ester from preparation 42 (200mg, 0.38mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.5ml, 1N, 1.5mmol) in methanol (8ml) and 1,4-dioxan (8ml) was heated under reflux overnight. The cooled reaction was concentrated in vacuo, the residue acidified to pH 4 using acetic acid, and extraction with ethyl acetate attempted. A precipitate formed in the organic layer, that was filtered off, and combined with the residual solid in the separating funnel, to provide the desired compound as a white powder, (quantitative).

LRMS : m/z 518 $(M+1)^+$

415

Preparation 76

1-(tert-Butoxycarbonyl)- 4-[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]-piperidine-4-carboxylic acid



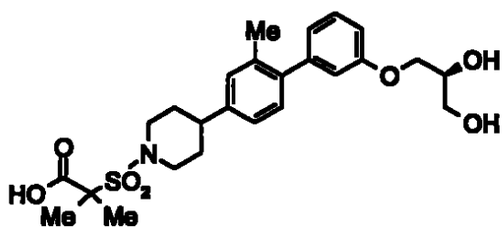
The title compound was obtained as a white solid (87%), from the methyl ester from preparation 43, following a similar procedure to that described in preparation 75.

mp 148-149°C

^{1}H nmr (CDCl$_3$, 300MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.58-2.79 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 3.92 (m, 5H), 4.44 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H).

Preparation 77

2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-Dihydroxy-1-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoic acid



Aqueous sodium hydroxide (1.55ml, 1M, 1.55mmol) was added to a solution of the methyl ester from preparation 49 (391mg, 0.77mmol) in methanol (5ml), and the reaction stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between ethyl acetate and hydrochloric acid (2N), and the phases separated. The organic layer was dried ($MgSO_4$),

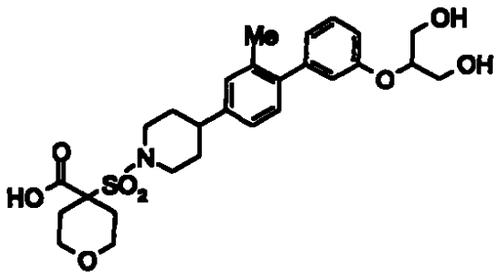
filtered and concentrated in vacuo. The residual solid was triturated with di-isopropyl ether, filtered and dried under vacuum, to give the title compound as a white solid, (320mg, 85%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.48 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.57 (br, s, 1H), 4.82 (br, s, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 13.25 (br, s, 1H).

Anal. Found: C, 60.77; H, 6.89; N, 2.78. $C_{25}H_{33}NO_7S$ requires C, 61.08; H, 6.77; N, 2.85%.

Preparation 78

4-[4-(4-{3-[2,3-dihydroxy-2-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid



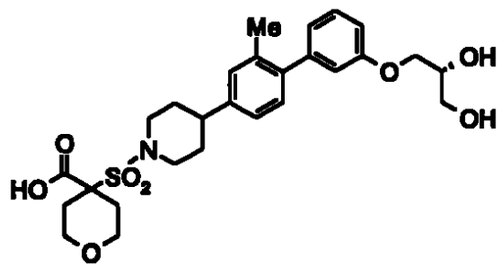
A mixture of the methyl ester from preparation 51 (370mg, 0.68mmol), aqueous sodium hydroxide (3ml, 1M, 3mmol) in methanol (5ml) and 1,4-dioxan (5ml), was heated under reflux for 6 hours. The cooled reaction was concentrated in vacuo, and then diluted with water. This aqueous solution was acidified to pH 2 using hydrochloric acid (2N), and the resulting precipitate filtered, washed with water and dried under vacuum, to give the desired product (270mg, 74%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 6.78-6.95 (m, 3H), 7.08 (m, 3H), 7.25 (m, 1H).

Preparation 79

4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-Dihydroxy-1-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-(2H)-pyran-4-carboxylic acid

416



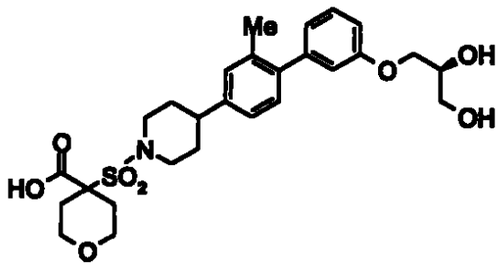
A mixture of the methyl ester from preparation 52 (110mg, 0.20mmol), aqueous sodium hydroxide (1ml, 1M, 1mmol) in methanol (5ml) and 1,4-dioxan (5ml) was heated under reflux for 2 hours. The cooled reaction was evaporated in vacuo, the residue dissolved in water and acidified to pH 1 using hydrochloric acid (1N). The resulting precipitate was filtered, the solid washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (91mg, 85%) as a white solid.

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.18-3.48 (m, 4H), 3.77 (m, 3H), 3.88 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H).

LRMS : m/z 556 $(M+23)^+$

Preparation 80

4-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-Dihydroxy-1-propoxy]phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-(2H)-pyran-4-carboxylic acid

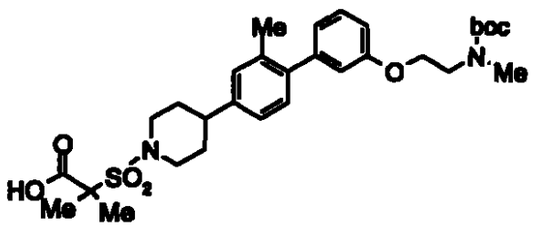


The title compound was obtained as a solid (66%) from the methyl ester from preparation 53, following the procedure described in preparation 79.

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H).

Preparation 81

2-[4-(4-{3-(2-[N-tert-Butoxycarbonyl-N-methylamino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid



A mixture of the methyl ester from preparation 64 (540mg, 0.92mmol), and aqueous sodium hydroxide (6ml, 1N, 6.0mmol) in 1,4-dioxan (2.3ml) and methanol (6ml) was heated under reflux for 3 ½ h. The cooled mixture was concentrated in vacuo to remove the organic solvents, and the residual aqueous solution was acidified to pH 4 using acetic acid. This was extracted with ethyl acetate (2x), the combined organic extracts washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was azeotroped with toluene, then ethyl acetate, and finally dichloromethane to afford the title compound as a white foam, (520mg, 98%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.64 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.26 (m, 1H).

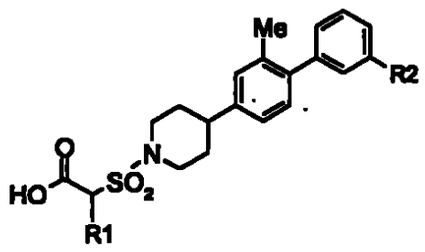
LRMS : *m/z* 597 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 61.17; H, 7.27; N, 4.65. $C_{30}H_{42}N_2O_7S;0.2CH_2Cl_2$ requires C, 61.30; H, 7.22; N, 4.73%.

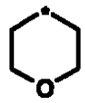
Preparations 82 to 86

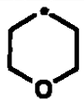
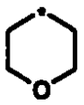
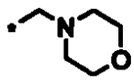
The compounds of the general formula:

417



were prepared from the corresponding methyl esters, following similar procedures to those described in preparation 81.

Prep No.	Starting ester	R1	R2	Data
82	67	$(Me)_2$		^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 1H). LRMS : m/z 583 $(M+23)^+$ Anal. Found: C 58.94; H, 7.02; N, 4.64. $C_{29}H_{40}N_2O_7S;0.4CH_2Cl_2$ requires C, 59.02; H, 6.94; N, 4.68%.
83[1]	59	$(Me)_2$		mp 230-232°C ^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.46 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.64 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H). Anal. Found: C, 62.70; H, 7.37; N, 5.53. $C_{26}H_{36}N_2O_5S;0.5H_2O$ requires C, 62.75; H, 7.49; N, 5.63%.
84	68			mp 194-196°C ^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 2.38 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (m, 1H). Anal. Found: C, 61.20; H, 7.05; N, 4.60. $C_{21}H_{42}N_2O_5S;0.25H_2O$ requires C, 61.32; H, 7.05; N, 4.61%.

85[2]	69			mp 196-197°C ^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.18 (m/t, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.37 (m, 1H). LRMS : m/z 609 $(M+23)^+$
86[3]	63			^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 2H). LRMS : m/z 543 $(M+1)^+$

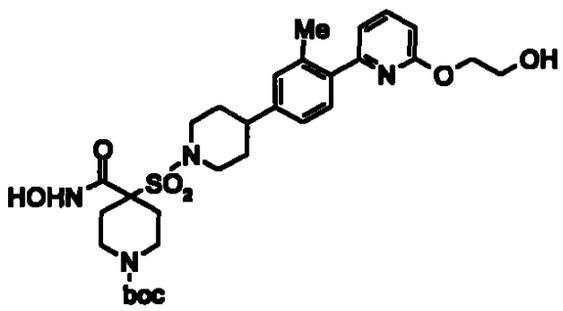
1 = isolated by filtration from aqueous acetic acid solution.

2 = recrystallised from ethyl acetate/methanol

3 = triturated with di-isopropyl ether

Preparation 87

N-Hydroxy 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-{[4-(4-{6-[2-hydroxyethoxy]pyridin-2-yl}-3-methylphenyl)piperidin-1-yl]sulphonyl}-piperidine-4-carboxamide



Chlorotrimethylsilane (70µl, 0.55mmol) was added to a solution of the acid from preparation 76 (300mg, 0.50mmol) in dichloromethane (4ml), and pyridine (2ml), and the solution stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (115mg, 0.60mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (75mg, 0.55mmol) were added, and stirring was continued for a further hour. Hydroxylamine hydrochloride (104mg, 1.50mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water, the solution acidified to pH 1 using hydrochloric acid (2M), then extracted with ethyl acetate. The combined organic solutions

418

were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was triturated with ethyl acetate, the resulting precipitate filtered and the filtrate evaporated in vacuo. The residue was recrystallised from ethyl acetate to afford the title compound (148mg, 48%) as a white solid.

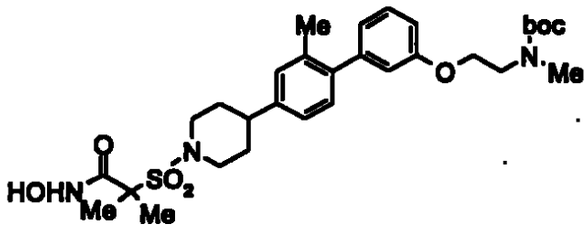
mp 180-181°C

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.39 (s, 9H), 1.55-1.81 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.78 (br, t, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

LRMS : m/z 617 $(M-1)^+$

Preparation 88

N-Hydroxy 2-[4-(4-{3-(2-[(N-tert-butoxycarbony-N-methyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide



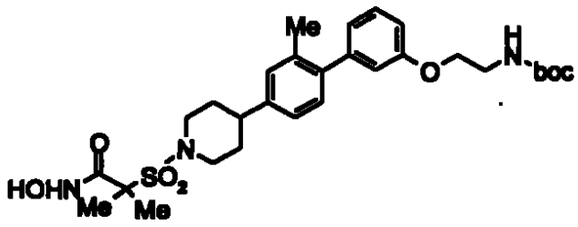
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (540mg, 1.42mmol) was added to a solution of the acid from preparation 81 (520mg, 0.90mmol) and N-ethyldiisopropylamine (193µl, 1.12mmol) in N-methylpyrrolidinone (10ml), and the reaction stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 40 minutes. Hydroxylamine hydrochloride (210mg, 3.02mmol) and additional N-ethyldiisopropylamine (730µl, 4.23mmol) were added, and the reaction stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between ethyl acetate and pH 7 buffer solution, and the layers separated. The organic phase was washed consecutively with water, brine, then dried ($NaSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (99.5:0.5 to 98:2 to 80:20) to afford the title compound, (180mg, 34%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

Anal. Found: C, 60.96; H, 7.33; N, 7.11. $C_{30}H_{43}N_3O_7S$ requires C, 61.10; H, 7.35; N, 7.12%.

Preparation 89

N-Hydroxy 2-[4-(4-{3-(2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide



The title compound was obtained (49%) from the acid from preparation 82, following a similar procedure to that described in preparation 88.

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.37 (s, 9H), 1.48 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.98 (m, 4H), 7.10 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

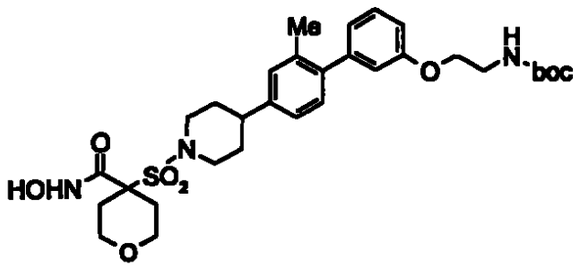
LRMS : m/z 598 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 59.25; H, 7.09; N, 7.38. $C_{29}H_{41}N_3O_7S$;0.1CH_2Cl_2 requires C, 59.83; H, 7.11; N, 7.19%.

Preparation 90

N-Hydroxy 4-[4-(4-{3-(2-[(N-tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide

419.



1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (260mg, 1.36mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (150mg, 1.1mmol) were added to a solution of the acid from preparation 84 (620mg, 1.03mmol) in pyridine (2ml) and dichloromethane (6ml), and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. Hydroxylamine hydrochloride (155mg, 2.25mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and pH 7 buffer solution, and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the combined organic solutions washed again with pH 7 buffer solution, then brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated in vacuo. The residue was azeotroped with toluene, and then purified by medium pressure column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10). The product was recrystallised from ethyl acetate/pentane to afford the title compound as a solid, (340mg, 53%).

mp 181-182°C

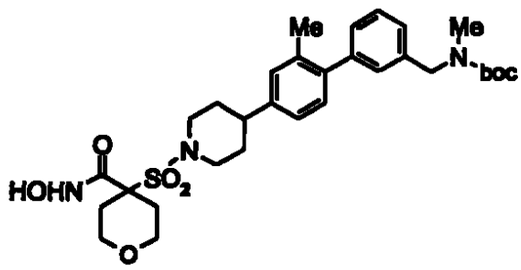
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.35 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.79-6.95 (m, 4H), 7.08 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

LRMS : m/z 640 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 60.27; H, 7.04; N, 6.63. $C_{31}H_{43}N_3O_8S$ requires C, 60.27; H, 7.02; N, 6.88%.

Preparation 91

N-Hydroxy 4-[4-(4-{3-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methyl)aminomethyl)phenyl}-3-methylphenyl)-piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide



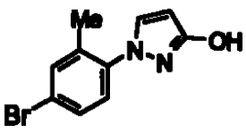
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (216mg, 1.12mmol) and 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (128mg, 0.94mmol) were added to a solution of the acid from preparation 85 (550mg, 0.94mmol) in pyridine (2ml) and N,N dimethylformamide (6ml), and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. Hydroxylamine hydrochloride (195mg, 2.82mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and pH 7 buffer solution, and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (x2), the combined organic solutions washed with 2N hydrochloric acid, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was crystallised from methanol/ethyl acetate to afford the title compound as a solid, (393mg, 70%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

LRMS : m/z 624 $(M+1)^+$

Preparation 92

1-(4-Bromo-2-methylphenyl)-1H-pyrazol-3-ol



Potassium tert-butoxide (20ml, 1M in tert-butanol, 20.0mmol) was added to 1-(4-bromo-2-methylphenyl)hydrazine (J.Chem.Soc. 109; 1916; 582)(2.01g, 10.0mmol) to give a dark brown suspension. Ethyl propiolate (1.02ml, 10mmol) was then added dropwise over 10 minutes, with cooling, and once addition was complete, the reaction was heated under reflux for 4 hours. The reaction was diluted with water (200ml) and this mixture washed with dichloromethane (2x50ml). The aqueous phase was acidified using hydrochloric acid (2N), extracted with

420 0/61

dichloromethane (5x100ml), these combined organic extracts dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:2) as eluant, and triturated with ether/di-isopropyl ether to give the title compound (615mg, 24%) as a solid.

mp 208-210°C

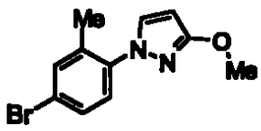
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.26 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

LRMS : m/z 253, 255 $(M+1)^+$

Anal.Found: C, 47.31; H, 3.52; N, 10.99. $C_{10}H_9BrN_2O$ requires C, 47.46; H, 3.58; N, 11.07%.

Preparation 93

1-(4-Bromo-2-methylphenyl)-3-methoxy-1H-pyrazole



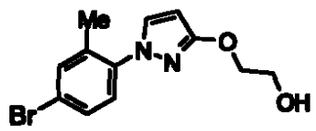
A mixture of the pyrazole from preparation 92 (1.52g, 6.0mmol), potassium carbonate (828mg, 6.0mmol), and dimethylsulphate (624ml, 6.6mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (15ml) was heated at 90°C for 5 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional potassium carbonate (828mg, 6.0mmol) and dimethylsulphoxide (624?l, 6.6mmol) were added, and stirring continued at 90°C for a further 18 hours. The cooled reaction was poured into water (200ml), and the mixture extracted with ethyl acetate (3x100ml). The combined organic extracts were washed with brine (3x100ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane as the eluant, to give the desired product as a pale yellow oil, (970mg, 61%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (s, 1H).

LRMS : m/z 267, 269 $(M+1)^+$

Preparation 94

1-(4-Bromo-2-methylphenyl)-3-(2-hydroxyethoxy)-1H-pyrazole



2-Bromoethanol (1.55ml, 21.8mmol) was added to a mixture of the alcohol from preparation 92 (2.76g, 10.9mmol) and potassium carbonate (3.01g, 21.8mmol) in N,N-dimethylformamide (50ml), and the reaction stirred at 80°C for 5 hours. The cooled mixture was concentrated in vacuo, the residue suspended in ethyl acetate (250ml), and the mixture washed with water (5x50ml). The organic phase was dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:ether (80:20) as eluant, and crystallised from di-isopropyl ether to give the desired product as buff-coloured crystals, (1.61g, 50%).

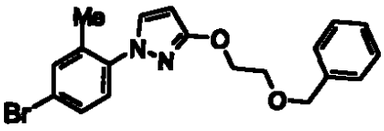
mp 104-105°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 2.58 (br, s, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.36 (t, 2H), 5.84 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (s, 1H).

Anal. Found: C, 48.38; H, 4.30; N, 9.34. $C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ requires C, 48.50; H, 4.41; N, 9.43%.

Preparation 95

3-(2-Benzyloxyethoxy)-1-(4-bromo-2-methylphenyl)-1H-pyrazole



A solution of the alcohol from preparation 94 (1.55g, 5.2mmol) in tetrahydrofuran (12ml) was added to a suspension of sodium hydride (229mg, 60% dispersion in mineral oil, 5.73mmol) in tetrahydrofuran (10ml), and the resulting mixture stirred for 2 minutes under a nitrogen atmosphere. Benzyl bromide (681µl, 5.73mmol) was then added and the reaction heated under reflux for 16 hours. The cooled reaction mixture was poured into brine (70ml) and extracted with ethyl acetate (3x50ml). The combined organic solutions were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo to give a yellow oil. The crude product was purified by column

421

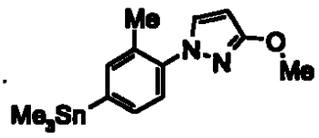
chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (90:10 to 80:20) to give the title compound as a colourless oil, (1.93g, 96%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.24 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.40 (s, 1H).

LRMS : m/z 409, 411 $(M+23)^+$

Preparation 96

3-Methoxy-1-[(2-methyl-4-trimethylstannyl)phenyl]-1H-pyrazole

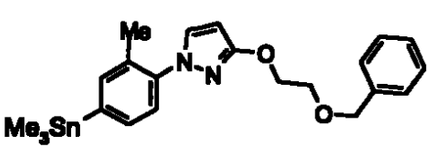


Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (30mg, 0.026mmol) was added to a solution of the bromide from preparation 93 (659mg, 2.47mmol), and hexamethylditin (889mg, 2.71mmol) in 1,4-dioxan (8ml), and nitrogen bubbled through the resulting mixture. The reaction was heated under reflux for 4 ½ hours, then tlc analysis showed starting material remaining. Additional tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (48mg) was added and the reaction heated under reflux for a further 16 hours. 50% Aqueous potassium fluoride solution (5ml) was added to the cooled reaction, the mixture stirred for 15 minutes, then filtered through Arbocel®, washing through with ether. The filtrate was washed with brine (30ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ether (90:10) as eluant to give the title compound as a pale yellow oil, (598mg, 69%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.27 (s, 9H), 2.26 (s 3H), 3.92 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 2H).

Preparation 97

3-(2-Benzyloxyethoxy)-1-[2-methyl-4-(trimethylstannyl)phenyl]-1H-pyrazole



Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (286mg, 0.25mmol) was added to a solution of the bromide from preparation 95 (1.92g, 4.96mmol), and hexamethylditin (1.78g, 5.45mmol) in 1,4-dioxan (18ml), and nitrogen bubbled through the resulting mixture. The reaction was heated under reflux for 2 hours, then cooled. Potassium fluoride solution (5ml, 50%) was added, the mixture stirred for 30 minutes, and filtered though Arbocel®, washing through well with ethyl acetate (150ml). The filtrate was washed with brine (2x30ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane:ether (84:16) to afford the desired product as a crystalline solid, (1.87g, 80%).

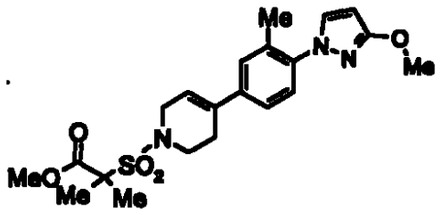
mp 50-52°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.28 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.33 (m, 6H).

Anal. Found: C, 56.21; H, 5.97; N, 5.95. $C_{22}H_{28}N_2O_2Sn$ requires C, 56.08; H, 5.99; N, 5.95%.

Preparation 98

Methyl 2-{4-[4-(3-methoxy-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methyl-propanoate



Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (30.7mg, 0.034mmol) was added to a solution of the vinyl triflate from preparation 29 (727mg, 1.84mmol), the stannane from preparation 96 (590mg, 1.68mmol), and triphenylarsine (104mg, 0.36mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (4ml), and the solution stirred under a nitrogen atmosphere. Copper (I) iodide (16mg, 0.17mmol) was added, the solution de-gassed, and the reaction then stirred at 60°C for 30 minutes, and at 75°C for a further 4 ½ hours. Potassium fluoride solution (3ml, 50%) was added to the cooled reaction, stirring continued for 15 minutes, and the mixture filtered through Arbocel®, washing through with ethyl acetate (150ml). The filtrate was washed with water (30ml), brine (30ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residual orange

422

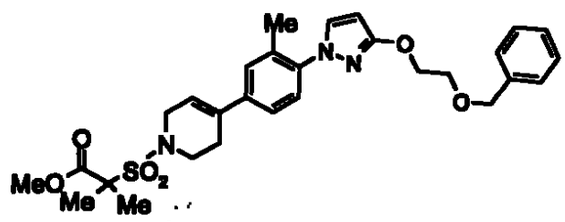
foam was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ether (50:50) to afford the title compound as a pale yellow gum, (588mg, 81%).

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 5.81 (d, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.36 (s, 1H).

LRMS : m/z 434 $(M+1)^+$

Preparation 99

Methyl 2-{4-[4-(3-{2-benzyloxyethoxy}-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methyl-propanoate



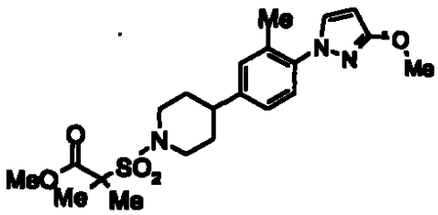
The title compound was obtained as a yellow oil (75%) from the triflate from preparation 29 and the stannane of preparation 97, using a similar method to that described in preparation 98.

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.64 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.34 (m, 5H).

LRMS : m/z 576 $(M+23)^+$

Preparation 100

Methyl 2-{4-[4-(3-methoxy-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoate



10% Palladium on charcoal (60mg) was added to a solution of the 1,2,3,6-tetrahydropyridine from preparation 98 (580mg, 1.38mmol) in methanol (20ml), and the mixture hydrogenated at 50 psi and room temperature for 6 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 10% palladium on charcoal (50mg) was added, and the mixture hydrogenated for a further 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, the filtrate suspended in dichloromethane (50ml), re-filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated in vacuo, to give the desired product as a colourless solid, (365mg, 61%).

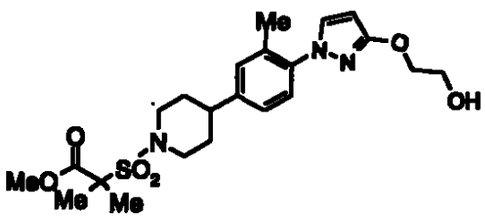
mp 109-110°C

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.61 (s, 6H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (m, 5H), 5.80 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

LRMS : m/z 458 $(M+23)^+$

Preparation 101

Methyl 2-{4-[4-(3-{2-hydroxyethoxy}-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoate



A mixture of the benzyl ether from preparation 99 (790mg, 1.42mmol) and 10% palladium on charcoal (160mg) in ethanol (35ml) was hydrogenated at 50 psi and room temperature for 17 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so acetic acid (2ml), and additional 10% palladium on charcoal (80mg) were added, and the reaction continued for a further 48 hours, with additional 10% palladium on charcoal (160mg) added portionwise. The reaction

423

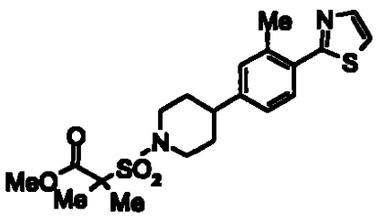
mixture was filtered through Arbocel®, washing through with ethanol, and the filtrate concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate (100ml) and saturated sodium bicarbonate solution (100ml), the layers separated and the organic phase dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give the title compound as a colourless oil, (630mg, 95%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.46-1.62 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.62-3.79 (m, 5H), 4.10 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.69 (s, 1H).

LRMS : m/z 488 $(M+23)^+$

Preparation 102

Methyl 2-methyl-2-{4-[3-methyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-propanoate



Bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (49mg, 0.07mmol) was added to a solution of the bromide from preparation 26 (577mg, 1.38mmol) and 2-(trimethylstannyl)-1,3-thiazole (Synthesis, 1986, 757) (372mg, 1.5mmol) in tetrahydrofuran (3.5ml), and the resulting mixture was de-gassed, and placed under an argon atmosphere. The reaction was heated under reflux for 17 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 2-(trimethylstannyl)-1,3-thiazole (173mg, 0.8mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (49mg, 0.07mmol) were added, the mixture was de-gassed, and then heated under reflux for a further 17 hours. The cooled mixture was concentrated in vacuo, and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (91:9 to 66:34). The product was re-purified by column chromatography on silica gel using ether as eluant to give the title compound as a buff-coloured solid, (240mg, 40%).

mp 111-114°C

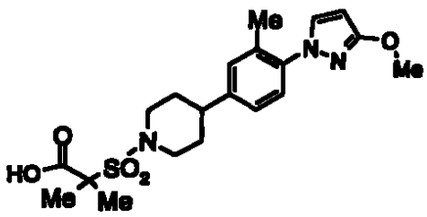
^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.52 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.74 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

LRMS : m/z 445 $(M+23)^+$

Anal. Found: C, 56.64; H, 6.19; N, 6.55. $C_{20}H_{26}N_2S_2O_4$ requires C, 56.85; H, 6.20; N, 6.63%.

Preparation 103

2-{4-[4-(3-Methoxy-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoic acid



A mixture of the methyl ester from preparation 100 (355mg, 0.82mmol), and aqueous sodium hydroxide (5.9ml, 1M, 5.9mmol) in methanol (5ml) and 1,4-dioxan (5ml) was heated under reflux for 2 hours. The cooled reaction was diluted with water and acidified to pH 3 using hydrochloric acid (2N). The resulting precipitate was filtered off, washed with water, and dried under vacuum at 75°C to give the title compound as a white powder, (281mg, 82%).

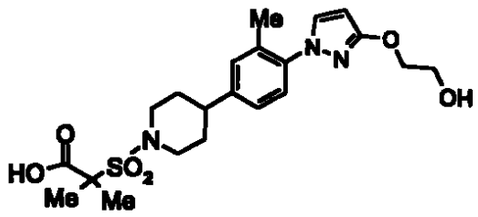
^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.63 (s, 6H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.32 (m, 1H).

Anal. Found: C, 56.78; H, 6.40; N, 9.71. $C_{20}H_{27}N_3O_5S$ requires C, 56.99; H, 6.46; N, 9.97%.

Preparation 104

2-{4-[4-(3-{2-Hydroxyethoxy}-1H-pyrazol-1-yl}-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoic acid

424



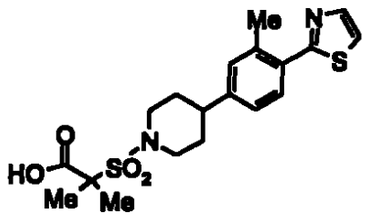
A mixture of the methyl ester from preparation 101(520mg, 1.2mmol), and aqueous sodium hydroxide (3.6ml, 1M, 3.6mmol) in 1,4-dioxan (5ml) was heated under reflux for 2 ½ hours. The cooled reaction was partitioned between water (100ml) and ethyl acetate (100ml), acidified to pH 2 using hydrochloric acid (2N), and the phases separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x35ml), the combined organic solutions dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue was triturated with ether twice, to afford the title compound as a white solid, (338mg, 62%).

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 1.47 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 13.1 (br, s, 1H).

LRMS : m/z 474 $(M+23)^+$

Preparation 105

2-Methyl-2-{4-[3-methyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-propanoic acid



The title compound was obtained as a white solid (92%) from the methyl ester of preparation 102, following a similar procedure to that described in preparation 104.

^{1}H nmr (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.47 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 13.37 (br, s, 1H).

Anal. Found: C, 55.28; H, 5.90; N, 6.70. $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$ requires C, 55.86; H, 5.92; N, 6.86%.

425

It will be appreciated that what will be claimed will include :

(i) compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof not prior disclosed in PCT/EP 98/06640;

(ii) pharmaceutical compositions comprising substances according to (i) and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier;

(iii) a substance according to (i) for use as a medicament;

(iv) the use of a substance according to (i) in the manufacture of a medicament for the treatment of a MMP-mediated condition or process;

(v) a method of treatment of a MMP-mediated condition or process comprising administration of an effective amount of a substance according to (i);

(vi) processes for synthesis of substances according to (i); and

(vii) any novel intermediates herein disclosed.

476

HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES AS MATRIX METALLOPROTEASE (MMP) INHIBITORS

This invention relates to a series of substituted α-aminosulphonyl-acetohydroxamic acids which are inhibitors of zinc-dependent metalloprotease enzymes. In particular, the compounds are inhibitors of certain members of the matrix metalloprotease (MMP) family.

Matrix metalloproteases (MMPs) constitute a family of structurally similar zinc-containing metalloproteases, which are involved in the remodelling and degradation of extracellular matrix proteins, both as part of normal physiological processes and in pathological conditions. Since they have high destructive potential, MMPs are usually under close regulation and failure to maintain MMP regulation may be a component of a number of diseases and pathological conditions, including atherosclerotic plaque rupture, heart failure, restenosis, periodontal disease, tissue ulceration, wound repair, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells.

Another important function of certain MMPs is to activate various enzymes, including other MMPs, by cleaving the pro-domains from their protease domains. Thus some MMPs act to regulate the activities of other MMPs, so that over-production of one MMP may lead to excessive proteolysis of extracellular matrix by another. Moreover, MMPs have different substrate preferences (shown in the following Table for selected family members) and different functions within normal and pathological conditions. For recent reviews of MMPs, see Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 and Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

TABLE

Enzyme	Other Names	Preferred Substrates
MMP-1	collagenase-1; interstitial collagenase	collagens I, II, III, VII, X; gelatins
MMP-2	gelatinase A; 72kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V, VII, X; elastin; fibronectin; activates pro-MMP-13
MMP-3	stromelysin-1	proteoglycans; laminin; fibronectin; gelatins
MMP-8	collagenase-2; neutrophil collagenase	collagens I, II, III
MMP-9	gelatinase B; 92kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V; elastin
MMP-13	collagenase-3	collagens I, II, III; gelatins
MMP-14	MT-MMP-1	activates pro-MMP-2 & 13; gelatins

Excessive production of MMP-3 is thought to be responsible for pathological tissue breakdown which underlies a number of diseases and conditions. For example, MMP-3 has been found in the synovium and cartilage of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients, thus implicating MMP-3 in the joint damage caused by these diseases: see Biochemistry, 1989, 28, 8691 and Biochem. J., 1989, 258, 115. MMP-13 is also thought to play an important role in the pathology of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: see Lab. Invest., 1997, 76, 717 and Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391. The compounds of the present invention inhibit both MMP-3 and MMP-13 and thus may be of utility in treating these diseases.

427

The over-expression of MMP-3 is also thought to be responsible for much of the tissue damage and chronicity of chronic wounds, such as venous ulcers, diabetic ulcers and pressure sores: see Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52.

Furthermore, the production of MMP-3 may also cause tissue damage in conditions where there is ulceration of the colon (as in ulcerative colitis and Crohn's disease: see J. Immunol., 1997 158, 1582 and J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) or of the duodenum (see Am. J. Pathol., 1996, 148, 519).

Moreover, MMP-3 may also be involved in skin diseases such as dystrophic epidermolysis bullosa (see Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) and dermatitis herpetiformis (see J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

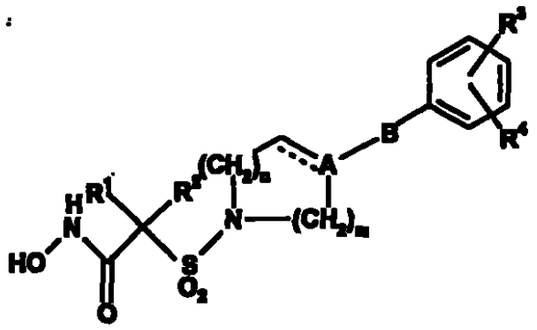
Finally, rupture of atherosclerotic plaques by MMP-3 may lead to cardiac or cerebral infarction: see Circulation, 1997, 96, 396. Thus, MMP-3 inhibitors may find utility in the prevention of heart attack and stroke.

Studies of human cancers have shown that MMP-2 is activated on the invasive tumour cell surface (see J. Biol.Chem., 1993, 268, 14033) and BB-94, a non-selective peptidic hydroxamate MMP inhibitor, has been reported to decrease the tumour burden and prolong the survival of mice carrying human ovarian carcinoma xenografts (see Cancer Res., 1993, 53, 2087). Certain compounds of the present invention inhibit MMP-2 and therefore may be useful in the treatment of cancer metastasis and tumour angiogenesis.

Various series of MMP inhibitors have appeared in the patent literature. For example, α-arylsulphonamido-substituted acetohydroxamic acids are disclosed in EP-A-0606046, WO-A-9627583 and WO-A-9719068, whilst EP-A-0780386 discloses certain related sulphone-substituted hydroxamic acids.

The compounds of the present invention are inhibitors of some of the members of the MMP family. In particular, they are potent inhibitors of MMP-3 and MMP-13, with certain compounds exhibiting varying degrees of selectivity over other MMPs, such as MMP-1, MMP-2 and MMP-9. Certain of the compounds are potent MMP-2 inhibitors.

Thus, according to the present invention, there is provided a compound of formula (I):



(I)

or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate (including hydrate) of either entity,

wherein the broken line represents an optional bond;

A is C or CH;

B is CH_2, O or absent;

R^1 and R^2 are each independently selected from hydrogen, C_1 to C_6 alkyl optionally substituted with C_1 to C_4 alkoxy or phenyl, and C_1 to C_6 alkenyl; or, together with the carbon atom to which they are attached, form a C_3 to C_6 cycloalkyl group which optionally incorporates a heteroatom linkage selected from O, SO, SO_2 and NR^6 or which is optionally benzo-fused;

R^3 is hydrogen, halo, R^7 or OR^7;

R^4 is hydrogen, C_1 to C_4 alkyl, C_1 to C_4 alkoxy, trifluoromethyl or halo;

R^6 is hydrogen or C_1 to C_4 alkyl;

R^7 is a monocyclic or bicyclic ring system selected from phenyl, thienyl, furyl, pyridinyl, pyrimidinyl, naphthyl, indanyl, benzothienyl, benzofuranyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzodioxolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl and benzodioxanyl, any of which ring systems

is optionally substituted with one or two substituents selected from C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with C_1 to C_4 alkoxy or hydroxy, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with C_1 to C_4 alkoxy or hydroxy, C_1 to C_4 alkylthio, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halo and cyano;

m is 1 or 2;

and n is 0, 1 or 2;

with the proviso that B is not O when A is C.

In the above definition, unless otherwise indicated, alkyl, alkoxy, alkylthio and alkenyl groups having three or more carbon atoms may be straight chain or branched chain. Halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The compounds of formula (I) may contain one or more chiral centres and therefore can exist as stereoisomers, i.e. as enantiomers or diastereoisomers, as well as mixtures thereof. The invention includes both the individual stereoisomers of the compounds of formula (I) and any mixture thereof. Separation of diastereoisomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation or chromatography (including HPLC) of a diastereoisomeric mixture of a compound of formula (I) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of formula (I) may be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, either by HPLC of the racemate using a suitable chiral support or, where appropriate, by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the racemate with a suitable optically active base or acid.

Furthermore, compound of formula (I) which contain alkenyl groups can exist as cis-stereoisomers or trans-stereoisomers. Again, the invention includes both the separated individual stereoisomers as well as mixtures thereof.

Also included in the invention are radiolabelled derivatives of compounds of formula (I) which are suitable for biological studies.

Compounds of formulae (I) may provide pharmaceutically or veterinarily acceptable base salts, in particular non-toxic alkali metal salts, with bases. EXAMPLEs include the sodium and potassium salts. The pharmaceutically or veterinarily acceptable salts of the compounds of formula (I) which contain a basic centre are, for example, non toxic acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric and phosphoric acid, with organo-carboxylic acids, or with organo-sulphonic acids.

A preferred group of compounds of formula (I) is that wherein B is absent; R^1 is hydrogen, C_1 to C_4 alkyl optionally substituted with methoxy or phenyl, or C_1 to C_5 alkenyl; R^2 is hydrogen or C_1 to C_4 alkyl; or R^1 and R^2, together with the carbon atom to which they are attached, form a C_4 to C_5 cycloalkyl group which optionally incorporates a heteroatom linkage selected from O and NR^6 or which is optionally benzo-fused; R^3 is selected from 4-phenyl, 4-pyridinyl, 4-(indan-5-yl), 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl), 4-(quinolin-3-yl), 4-(benzodioxol-5-yl) and 4-(benzimidazol-5-yl), any of which is optionally substituted with one or two substituents selected from C_1 to C_3 alkyl optionally substituted with methoxy or hydroxy, C_1 to C_3 alkoxy optionally substituted with methoxy or hydroxy, methylthio, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoro, chloro and cyano; R^4 is hydrogen, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethyl, fluoro or chloro; R^6 is methyl; m is 2; and n is 1.

A more preferred group of compounds of formula (I) is that wherein R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, 2-methylprop-1-yl, but-1-yl, 2-methoxyethyl, benzyl, 3-phenylprop-1-yl, allyl, 2-methylallyl, 3,3-dimethylallyl; R^2 is hydrogen, methyl or ethyl; or R^1 and R^2, together with the carbon atom to which they are attached, form a cyclobutyl, cyclopentyl, tetrahydropyran-4,4-diyl, 1-methylpiperidin-4,4-diyl or indan-2,2-diyl group; R^3 is 4-phenyl, 4-(2-methylphenyl), 4-(3-

methylphenyl), 4-(3-ethylphenyl), 4-[3-(prop-2-yl)phenyl], 4-(3,5-dimethylphenyl), 4-(3-methoxymethylphenyl), 4-(3-hydroxymethylphenyl), 4-(2-methoxyphenyl), 4-(3-methoxyphenyl), 4-(3-ethoxyphenyl), 4-(4-ethoxyphenyl), 4-[3-(prop-1-oxy)phenyl], 4-[3-(prop-2-oxy)phenyl], 4-[4-(prop-2-oxy)phenyl], 4-(3,4-dimethoxyphenyl), 4-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl], 4-[3-(2-hydroxyethoxy)phenyl], 4-(3-methylthiophenyl), 4-(3-trifluoromethylphenyl), 4-(3-trifluoromethoxyphenyl), 4-(2-fluorophenyl), 4-(3-chloro-4-fluorophenyl), 4-(3-cyanophenyl), 4-(pyridin-2-yl), 4-(pyridin-3-yl), 4-(pyridin-4-yl), 4-(6-ethoxypyridin-2-yl), 4-(5-ethoxypyridin-3-yl), 4-(indan-5-yl), 4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl), 4-(quinolin-3-yl), 4-(benzodioxol-5-yl), 4-(2,2-dimethylbenzodioxol-5-yl) and 4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl); and R^4 is hydrogen, 2-methyl, 3-methyl, 3-ethyl, 3-methoxy, 3-trifluoromethyl, 3-fluoro or 3-chloro.

A particularly preferred group of compounds of formula (I) is that wherein R^1 and R^2 are both hydrogen or methyl or, together with the carbon atom to which they are attached, form a cyclobutyl, cyclopentyl, tetrahydropyran-4,4-diyl or 1-methylpiperidin-4,4-diyl group; R^3 is 4-phenyl, 4-(3-methoxyphenyl), 4-(3-ethoxyphenyl), 4-[3-(2-methoxyethoxy)phenyl], 4-[3-(2-hydroxyethoxy)phenyl] or 4-(6-ethoxypyridin-2-yl); and R^4 is 3-methyl or 3-methoxy.

Especially preferred individual compounds of the invention include

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}cyclopentanecarboxamide;

N-hydroxy-1-{4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}cyclobutanecarboxamide;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide;

N-hydroxy-2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide;

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide; and

N-hydroxy-2-{4-[4-(3-[2-hydroxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidine-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide.

In a further aspect, the present invention provides processes for the preparation of a compound of formula (I), or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate (including hydrate) of either entity, as illustrated below.

It will be appreciated by persons skilled in the art that, within certain of the processes described, the order of the synthetic steps employed may be varied and will depend inter alia on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, such factors will also influence the choice of reagent for use in the said synthetic steps.

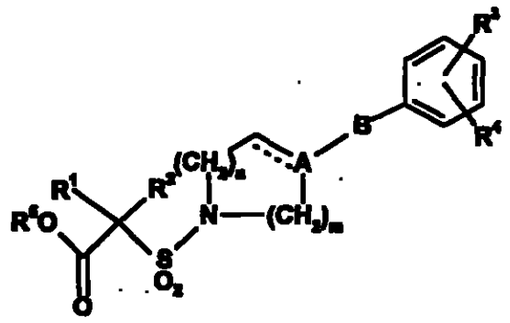
Illustrative of protecting group strategies are the synthetic routes to EXAMPLE 64, in which an O-benzyl protected hydroxamate is formed prior to the required Suzuki reaction step, and to EXAMPLE 66, in which alcohol protection using a t-butyldiphenylsilyl group is employed.

430

It will also be appreciated that various standard substituent or functional group interconversions and transformations within certain compounds of formula (I) will provide other compounds of formula (I). An example is the conversion of the tetrahydropyridine derivative (EXAMPLE 28) to the piperidine derivative (EXAMPLE 29) by hydrogenation.

The following processes are illustrative of the general synthetic procedures which may be adopted in order to obtain the compounds of the invention.

A compound of formula (I) may be prepared directly from an ester of formula (II):



(II)

wherein R^6 is C_1 to C_3 alkyl, and the broken line, A,B, R^1, R^2, R^3, R^4, m and n are as previously defined for formula (I), or <u>via</u> the intermediacy of the corresponding carboxylic acid of formula (II) wherein R^6 is hydrogen.

When prepared directly from an ester of formula (II), the reaction may be carried out by treatment of the ester with up to a 3-fold excess of hydroxylamine in a suitable solvent at from about room temperature to about 85°C. The hydroxylamine is conveniently generated <u>in situ</u> from its hydrochloride salt by conducting the reaction in the presence of a molar equivalent amount of a suitable base such as an alkali metal carbonate or bicarbonate, e.g. potassium carbonate. Preferably the solvent is methanol , optionally combined with tetrahydrofuran or dichloromethane as co-solvent, and the reaction temperature is from about 65 to 70°C.

Alternatively, the ester may be converted by conventional hydrolysis to the corresponding carboxylic acid which is then transformed to the required hydroxamic acid of formula (I).

Preferably the hydrolysis is effected under basic conditions using up to about a 6-fold excess of an alkali metal hydroxide in aqueous solution, optionally in the presence of a co-solvent, at from about room temperature to about 85°C. Typically the co-solvent is selected from methanol, 1,4-dioxan, a mixture of methanol and tetrahydrofuran and a mixture of methanol and 1,4-dioxan and the reaction temperature is from about 40 to about 70°C.

The subsequent coupling step may be achieved using conventional amide-bond forming techniques, e.g. via the acyl chloride derivative and hydroxylamine hydrochloride in the presence of an excess of a tertiary amine such as triethylamine or pyridine to act as acid-scavenger, optionally in the presence of a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as dichloromethane, at from about 0°C to about room temperature. For convenience, pyridine may also be used as the solvent.

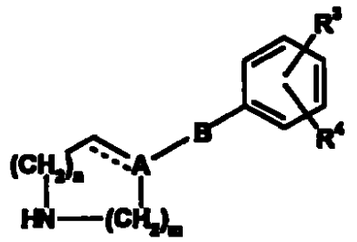
In particular, any one of a host of amino acid coupling variations may be used. For example, the acid of formula (II) wherein R^6 is hydrogen may be activated using a carbodiimide such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminoprop-1-yl)carbodiimide optionally in the presence of 1-hydroxybenzotriazole and/or a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine, or by using a halotrisaminophosphonium salt such as bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate. Either type of coupling is conducted in a suitable solvent such as dichloromethane or dimethylformamide, optionally in the presence of a tertiary amine such as N-methylmorpholine or N-ethyldiisopropylamine (for example when either the hydroxylamine or the

activating reagent is presented in the form of an acid addition salt), at from about 0°C to about room temperature. Typically, from 1.1 to 2.0 molecular equivalents of the activating reagent and from 1.0 to 4.0 molecular equivalents of any tertiary amine present are employed.

A preferred reagent for mediating the coupling reaction is O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU).

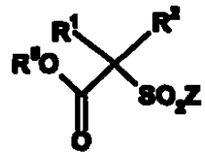
Preferably a solution of the acid and from 1.0 to 1.2 molecular equivalents of N-ethyldiisopropylamine in a suitable solvent such as anhydrous dimethylformamide or anhydrous 1-methylpyrrolidin-2-one, under nitrogen, is treated with up to a 50% excess of HATU at about room temperature followed, after about 15 to 30 minutes, with up to about a 3-fold excess of hydroxylamine hydrochloride and up to about a 4-fold excess of N-ethyldiisopropylamine, optionally in the same solvent, at the same temperature.

An ester of formula (II) may be prepared from an amine of formula (III):



(III)

wherein the broken line, A,B, R^3, R^4, m and n are as previously defined for formula (II), by sulphonylation with a compound of formula (IV):



(IV)

wherein Z is halo, R^5 is C_1 to C_3 alkyl and R^1 and R^2 are as previously defined for formula (II). Preferably, Z is chloro.

When R^6 is hydrogen, it will normally be advantageous to protect this secondary amino linkage with a conventional amine protecting group.

The reaction may be effected in the presence of up to a 50% excess of an appropriate base in a suitable solvent at from about 0°C to about room temperature. For example, when both R^1 and R^2 are hydrogen, an appropriate base is 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and a suitable solvent is dichloromethane.

Alternatively, the anion of (III) may be generated initially using up to a 20% excess of a strong base in a suitable solvent, under nitrogen, and then the sulphonylation with from 1.0 to 1.2 molecular equivalents of (IV) effected.

Conveniently, such a coupling may be carried out at room temperature with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide as base and anhydrous tetrahydrofuran as solvent.

Further routes to the preparation of an ester of formula (II), wherein R^3 is R^7, rely on exploitation of either a Suzuki reaction or a Stille reaction with an ester of formula (II) wherein R^3 (but not R^4) is either bromo or iodo.

Thus, in the Suzuki reaction, the latter ester is treated with from 1.0 to 1.5 molecular equivalents of a boronic acid of formula $R^7B(OH)_2$, in the presence of from 2.0 to 3.0 molecular equivalents of an alkali metal fluoride, about 0.1 molecular equivalents of a triarylphosphine and about 0.05 molecular equivalents of a palladium catalyst in a suitable solvent, under nitrogen, at from about 65 to about 100°C. Typically, the fluoride is cesium fluoride, the phosphine is tri-o-tolylphosphine, the catalyst is tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) and the solvent is degassed 1,2-dimethoxyethane optionally with 1-methylpyrrolidin-2-one as co-solvent.

In the Stille reaction, the aforementioned ester starting material of formula (II) is treated with from 1.0 to 2.0 molecular equivalents of a suitable trialkylstannane derivative of formula $R^7Sn(alkyl)_3$ wherein alkyl is, for example, n-butyl, in the presence of from 2.0 to 3.0 molecular equivalents of a tertiary base, from 0.3 to 0.6 molecular equivalents of a triarylphosphine and from 0.05 to 0.2 molecular equivalents of a palladium catalyst in a suitable solvent, under nitrogen, at from about 65 to about 100°C. Typically, the base is triethylamine, the phosphine is tri-o-tolylphosphine, the catalyst is palladium(II) acetate optionally in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and the solvent is anhydrous acetonitrile.

Certain esters of formula (II) wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen may be conveniently obtained from the α-carbanion of an ester of formula (II) wherein at least one of R^1 and R^2 is hydrogen by conventional C-alkylation procedures using an alkylating agent of formula (VA) or (VB):

RX	X-W-Y
(VA)	(VB)

wherein R is as previously defined for R^1 or R^2 but is not hydrogen, X and Y may be the same or different and are suitable leaving groups, and W is a C_2 to C_8 alkylene group which optionally incorporates a heteroatom linkage selected from O, SO, SO_2 and NR^6 or which is optionally benzo-fused. When R^6 is to be hydrogen in a compound of formula (I), then a conventional amine protecting group strategy may be of advantage during this alkylation procedure.

A suitable leaving group may be selected from halo (e.g. chloro, bromo or iodo), C_1-C_4 alkanesulphonyloxy, trifluoromethanesulphonyloxy and arylsulphonyloxy (e.g. benzenesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy).

Preferably, X and Y are selected from bromo, iodo and p-toluenesulphonyloxy.

The carbanion may be generated using an appropriate base in a suitable solvent. Typical base-solvent combinations may be selected from lithium, sodium or potassium hydride, lithium, sodium or potassium bis(trimethylsilyl)amide, lithium diisopropylamide and butyllithium, together with toluene, ether, 1,2-dimethoxyethane, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1-methylpyrrolidin-2-one and any mixture thereof.

Preferably the base is sodium hydride and the solvent is anhydrous dimethylformamide, optionally with anhydrous tetrahydrofuran as co-solvent, or anhydrous 1-methylpyrrolidin-2-one. For monoalkylation, up to about a 10% excess of base is employed whilst, for dialkylation, from about 2 to about 3 molar equivalents are generally appropriate.

Typically, the carbanion is generated at about room temperature, under nitrogen, and subsequently treated with up to about a 30% excess of the required alkylating agent at the same temperature.

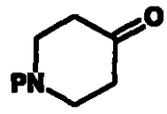
Clearly, when dialkylation is required and R^1 and R^2 are different, the substituents may be introduced in tandem in a "one-pot reaction" or in separate steps.

A particularly convenient, alternative alkylation method involves treatment of the substrate with the required alkylating agent in the presence of from 3.0 to 3.5 molecular equivalents of anhydrous potassium carbonate in anhydrous dimethyl sulphoxide or anhydrous 1,2-dimethoxyethane, under nitrogen, at about room temperature.

433

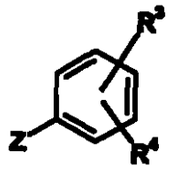
Clearly, an alternative variation for preparing a compound of formula (II) is to introduce R^1 and/or R^2 into a suitable bromo or iodo intermediate before further elaboration via, for example, a Suzuki or Stille reaction.

An amine of formula (III) may be obtained by standard chemical procedures. For example, when B is absent, m is 2 and n is 1, a suitably N-protected piperidin-4-one of formula (VI):



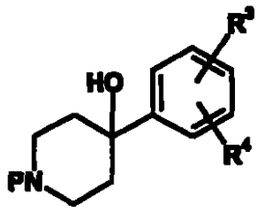
(VI)

wherein P is a conventional amine protecting group, is reacted with a carbanion derivative of a compound of formula (VII):



(VII)

wherein Z is as previously defined for formula (IV) and R^3 and R^4 are as previously defined for formula (III), to provide a compound of formula (VIII):



(VIII)

Preferably, Z is chloro, bromo or iodo.

Conveniently (VII) is converted to an aryllithium or aryl Grignard derivative whilst, of the plethora of amine protecting groups available, P is typically t-butoxycarbonyl (Boc) or benzyl.

When P is Boc, (VIII) may be transformed directly to a compound of formula (III), wherein the broken line represents a bond, A is C, B is absent, m is 2, n is 1 and R^3 and R^4 are as previously defined for formula (III), using trifluoroacetic acid optionally in a suitable solvent such as dichloromethane at about room temperature. Alternatively, when P is benzyl, (VIII) may be converted in two steps to the same compound of formula (III). For example, in the first step, dehydration may be effected in refluxing toluene using p-toluenesulphonic acid and a Dean-Stark apparatus. N-Deprotection of the resulting alkene (1,2,3,6-tetrahydropyridine derivative), in the second step, may be achieved using 1-chloroethyl chloroformate in refluxing toluene followed by treatment of the reaction mixture, at room temperature, with either methanol or ethanol.

This unsaturated piperidine may be converted to a compound of formula (III) wherein the broken line does <u>not</u> represent a bond, A is CH, B is absent, m is 2, n is 1 and R^3 and R^4 are as previously defined for formula (III) under conventional catalytic, or catalytic transfer, hydrogenation conditions. Alternatively, these hydrogenation conditions may be employed to convert the previously described N-benzyl alkene (1,2,3,6-tetrahydropyridine derivative) to the same piperidine derivative, directly in one step. Furthermore, this fully saturated piperidine is also available in one step from (VIII) when P is Boc by standard ionic hydrogenation using, for example, triethylsilane and trifluoroacetic acid in dichloromethane.

Other amines of formula (III), when neither commercially available nor subsequently described, can be obtained either by analogy with the processes described in the Preparations section or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard textbooks on organic chemistry or literature precedent, from readily accessible starting materials using appropriate reagents and reaction conditions.

Moreover, persons skilled in the art will be aware of variations of, and alternatives to, those processes described hereinafter in the EXAMPLEs and Preparations sections which allow the compounds defined by formula (I) to be obtained.

The pharmaceutically and veterinarily acceptable base salts of the compounds of formula (I) may also be prepared in a conventional manner. For example a solution of the hydroxamic acid is treated with the appropriate base, either neat or in a suitable solvent, and the resulting salt isolated either by filtration or by evaporation under vacuum of the reaction solvent. Pharmaceutically and veterinarily acceptable acid addition salts can be obtained in an analogous manner by treating a solution of a basic compound of formula (I) with the appropriate acid. Both types of salt may be formed or interconverted using ion-exchange resin techniques.

The biological activities of the compounds of the present invention were determined by the following test methods, which are based on the ability of the compounds to inhibit the cleavage of various fluorogenic peptides by MMPs 1, 2, 3, 9, 13 and 14.

The assays for MMPs 2, 3, 9 and 14 are based upon the original protocol described in FEBS, 1992, 296, 263, with the minor modifications described below.

Inhibition of MMP-1

Enzyme Preparation

Catalytic domain MMP-1 was prepared in Pfizer Central Research laboratories. A stock solution of MMP-1 (1μM) was activiated by the addition of aminophenylmercuric acetate (APMA), at a final concentration of 1mM, for 20 minutes at 37°C. MMP-1 was then diluted in Tris-HCl assay buffer (50mM Tris, 200mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, 20μM $ZnSO_4$ and 0.05% Brij 35, pH 7.5) to a con entration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this assay was Dnp-Pro-β-cyclohexyl-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH_2 as originally described in Anal. Biochem., 1993, 212, 58. The final substrate concentration used in the assay was 10μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate and allowed to equilibrate for 15 minutes at 37°C in an orbital shaker prior to the addition of substrate. Plates were then incubated for 1 hour at 37°C prior to determination of fluorescence (substrate cleavage) using a fluorimeter (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK) at an excitation wavelength of 355 nm and emission wavelength of 440 nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50} value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-2, MMP-3 and MMP-9

Enzyme Preparation

Catalytic domains MMP-2, MMP-3 and MMP-9 were prepared in Pfizer Central Research laboratories. A stock solution of MMP-2, MMP-3 or MMP-9 (1μM) was activated by the addition of APMA. For MMP-2 and MMP-9, a final concentration of 1mM APMA was added, followed by incubation for 1 hour at 37°C. MMP-3 was activated by the addition of 2mM APMA, followed by incubation for 3 hours at 37°C. The enzymes were then diluted in Tris-HCl assay buffer (100mM Tris, 100mM NaCl, 10mM $CaCl_2$ and 0.16% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assays was 1nM.

435

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) as originally described in J.Biol.Chem., 1994, 269, 20952. This substrate was selected because it has a balanced hydrolysis rate against MMPs 2, 3 and 9 (k_{cat}/k_m of 54,000, 59,400 and 55,300 s^{-1} M^{-1} respectively). The final substrate concentration used in the assay was 5μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate and allowed to equilibrate for 15 minutes at 37°C in an orbital shaker prior to the addition of substrate. Plates were then incubated for 1 hour at 37°C, prior to determination of fluorescence using a fluorimeter (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK) at an excitation wavelength of 328nm and emission wavelength of 393nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50} value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-13

Enzyme Preparation

Human recombinant MMP-13 was prepared by PanVera Corporation (Madison, Wisconsin) and characterised at Pfizer Central Research laboratories. A 1.9 mg/ml stock solution was activated with 2mM APMA for 2 hours at 37°C. MMP-13 was then diluted in assay buffer (50mM Tris, 200mM NaCl, 5mM $CaCl_2$, 20μM $ZnCl_2$ and 0.02% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 5.3nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1.3nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2. The final substrate concentration used in the assay was 10μM.

Determination of Enzyme Inhibition

The test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with assay buffer so that no more than 1% dimethyl sulphoxide was present. Test compound and enzyme were added to each well of a 96 well plate. The addition of substrate to each well initiated the reaction. Fluorescence intensity was determined using a 96 well plate fluorimeter (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA) at an excitation wavelength of 360nm and emission wavelength of 460nm. The potency of inhibition was measured from the amount of substrate cleavage obtained using a range of test compound concentrations and, from the resulting dose-response curve, an IC_{50} value (the concentration of inhibitor required to inhibit 50% of the enzyme activity) was calculated.

Inhibition of MMP-14

Enzyme Preparation

Catalytic domain MMP-14 was prepared in Pfizer Central Research laboratories. A 10μM enzyme stock solution was activated for 20 minutes at 25°C following the addition of 5μg/ml of trypsin (Sigma, Dorset, UK). The trypsin activity was then neutralised by the addition of 50μg/ml of soyabean trypsin inhibitor (Sigma, Dorset, UK), prior to dilution of this enzyme stock solution in Tris-HCl assay buffer (100mM Tris, 100nM NaCl, 10mM $CaCl_2$, 0.16% Brij 35, pH 7.5) to a concentration of 10nM. The final concentration of enzyme used in the assay was 1nM.

Substrate

The fluorogenic substrate used in this screen was Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) as described in J.Biol.Chem., 1996, 271, 17119.

Determination of enzyme inhibition

This was performed as described for MMPs 2, 3 and 9.

In human therapy, the compounds of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable solvates of either entity, can be administered alone, but will generally be administered in admixture with a pharmaceutical carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

They may be administered orally in the form of tablets containing such excipients as starch or lactose, or in capsules or ovules either alone or in admixture with excipients, or in the form of elixirs, solution or suspensions containing flavouring or colouring agents. They can also be injected, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously; and are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example enough salts or monosaccarides to make the solution isotonic with blood. For other routes of parenteral administration, such as buccal or sublingual, they may be administered in the form of tablets or lozenges which can be formulated in a conventional manner.

In addition, the compounds and their salts may be administered topically in the form of sterile creams, gels, suspensions, lotions, ointments, dusting powders, sprays, drug-incorporated dressings or via a skin patch. For example, they can be incorporated into a cream consisting of an aqueous or oily emulsion of polyethylene glycols or liquid paraffin, or they can be incorporated into an ointment consisting of a white wax soft paraffin base, or as a hydrogel

with cellulose or polyacrylate derivatives or other viscosity modifiers, or as a dry powder or liquid spray or aerosol with butane/propane, HFA or CFC propellants, or as a drug-incorporated dressing either as a tulle dressing, with white soft paraffin or polyethylene glycol impregnated gauze dressings or with hydrogel, hydrocolloid, alginate or film dressings. Moreover, the compounds and salts may be administered intraocularly as an eye drop with appropriate buffers, viscosity modifiers (e.g. cellulose derivatives), preservatives (e.g. benzalkonium chlorides (BZK)) and agents to adjust tonicity (e.g. sodium chloride).

All such formulations may also contain stabilisers and preservatives.

Depending on the route of administration to human patients, the daily dosage level of the compounds of formula (I) and their salts may be from 0.001 to 20 mg/kg, in single or divided doses. Thus, for example, tablets or capsules could contain from 0.02 to 500 mg of active compound for administration singly or two or more at a time as appropriate.

The physician in any event will determine the actual dosage which will be most suitable for an individual patient and it will vary with the age, weight and response of the particular patient. The above dosages are exemplary of the average case; there can of course be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited and such are within the scope of this invention.

For veterinary use, a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

Thus the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

It further provides a veterinary formulation comprising a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, together with a veterinarily acceptable diluent or carrier.

The invention also provides a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition containing any of the foregoing, for use as a human medicament.

In addition, it provides a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, or a veterinary formulation containing any of the foregoing, for use as an animal medicament.

In yet another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of either entity, for the manufacture of a human medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition for which a MMP inhibitor is indicated.

It also provides the use of a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate of either entity, for the manufacture of an animal medicament for the curative or prophylactic treatment of a medical condition for which a MMP inhibitor is indicated.

Moreover, the invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate containing either entity, for the manufacture of a human medicament for the curative or prophylactic treatment of atherosclerotic plaque rupture,

myocardial infarction, heart failure, restenosis, stroke, periodontal disease, tissue ulceration, wound repair, skin diseases, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells.

It also provides the use of a compound of formula (I), or a veterinarily acceptable salt thereof, or a veterinarily acceptable solvate containing either entity, for the manufacture of an animal medicament for the curative or prophylactic treatment of atherosclerotic plaque rupture, myocardial infarction, heart failure, restenosis, stroke, periodontal disease, tissue ulceration, wound repair, skin diseases, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells.

Additionally, the invention provides a method of treating or preventing a medical condition for which a MMP inhibitor is indicated, in a mammal (including a human being), which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically or veterinarily acceptable salt thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition or veterinary formulation containing any of the foregoing.

Still further, the invention provides a method of treating or preventing atherosclerotic plaque rupture, myocardial infarction, heart failure, restenosis, stroke, periodontal disease, tissue ulceration, wound repair, skin diseases, cancer metastasis, tumour angiogenesis, age-related macular degeneration, fibrotic disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and inflammatory diseases dependent on migratory inflammatory cells, in a mammal (including a human being), which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically or

438

veterinarily acceptable salt thereof, or a pharmaceutically or veterinarily acceptable solvate of either entity, or a pharmaceutical composition or veterinary formulation containing any of the foregoing.

The invention also includes any novel intermediates described herein, for example those of formula (II).

The syntheses of the compound of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following EXAMPLEs and Preparations.

Room temperature means 20 to 25°C.

Flash chromatography refers to column chromatography on silica gel (Kieselgel 60, 230-400 mesh).

Melting points are uncorrected.

^{1}H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded using a Bruker AC300, a Varian Unity Inova-300 or a Varian Unity Inova-400 spectrometer and were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad.

Mass spectra were recorded using a Finnigan Mat. TSQ 7000 or a Fisons Intruments Trio 1000 mass spectrometer. LRMS means low resolution mass spectrum and the calculated and observed ions quoted refer to the isotopic composition of lowest mass.

EXAMPLE 1

N-Hydroxy-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Potassium carbonate (207mg, 1.5 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 8 (186 mg, 0.5 mmol), hydroxylamine hydrochloride (104 mg; 1.5 mmol), tetrahydrofuran (2 ml) and methanol (3 ml). The reaction mixture was heated under reflux for 20 hours, allowed to cool, diluted with water (15 ml) and ethyl acetate (10 ml) and acidified with concentrated hydrochloric acid. This mixture was then briefly heated at 100°C, allowed to cool and filtered. The material thus obtained was washed sequentially with water and ethyl acetate, then dried under vacuum to provide the title compound (125 mg, 67%) as a colourless solid, m.p. 216-218°C.
Found: C,61.05; H, 5.35; N, 7.41. $C_{19}H_{20}N_2O_4S$ requires C, 61.27; H, 5.41; N, 7.52%. δ ($DMSO_{d6}$): 2.62 (m,2H), 3.50 (m,2H), 3.92 (s,2H), 3.98 (m,2H), 6.24 (brs, 1H), 7.35 (m,1H), 7.41-7.48 (m,2H), 7.52-7.58 (m,2H), 7.62-7.73 (m,4H), 9.22 (s,1H), 10.82 (s,1H).
LRMS (APCI): 373 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 2

N-Hydroxy-2-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (58%), m.p. 190-191°C, from the title compound of Preparation 9, using the procedure of EXAMPLE 1. Found: C,62.05; H,5.74; N,7.12. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requires C,62.16; H,5.74; N,7.25%. δ($DMSO_{d6}$): 2.23 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.90 (s,2H), 3.95 (m,2H), 6.20 (brs, 1H), 7.17 (d,1H), 7.30-7.48 (m,7H), 9.20 (s,1H), 10.80 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 388$(M+H)^+$.

439

EXAMPLE 3

N-Hydroxy-2-[4-(4-phenylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (62%), m.p. 200-201°C, from the title compound of Preparation 10, using the procedure of EXAMPLE 1. Found: C,60.96; H,5.86; N,6.97. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ requires C,60.94; H,5.92; N,7.48%. δ($DMSO_{d6}$): 1.63 (m,2H), 1.83 (m,2H), 2.66 (m,1H), 2.98 (t,2H), 3.70 (m,2H), 3.83 (s,2H), 7.30 (m,3H), 7.40 (t,2H), 7.54-7.60 (m,4H), 9.18 (s,1H), 10.75 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 375 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 4

N-Hydroxy-2-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl)acetamide

Obtained as a colourless solid (76%), m.p. 175-176°C, from the title compound of Preparation 11, using the procedure of EXAMPLE 1. Found: C,52.41; H,5.39; N,9.35. $C_{13}H_{16}N_2O_4S$ requries C,52.69; H,5.44; N,9.45%. δ($DMSO_{d6}$): 2.58 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.90 (s,2H), 3.95 (m,2H), 6.18 (brs, 1H), 7.23-7.48 (m,5H), 9.20 (s,1H), 10.80 (s,1H).

EXAMPLE 5

N-Hydroxy-2-(4-phenylpiperidin-1-ylsulphonyl)acetamide

Obtained as a colourless solid (44%), m.p. 185-187°C, from the title compound of Preparation 12, using the procedure of EXAMPLE 1. Found: C,52.08; H,6.04; N,9.23. $C_{13}H_{18}N_2O_4S$ requires C,52.33; H,6.08; N,9.39%. δ($DMSO_{d6}$): 1.62 (m,2H), 1.82 (m,2H), 2.62 (m,1H), 2.98 (t,2H), 3.70 (m,2H), 3.84 (s,2H), 7.15-7.33 (m,5H), 9.20 (s,1H), 10.78 (s,1H).

EXAMPLE 6

N-Hydroxy-2-(4-benzylpiperidin-1-ylsulphonyl)acetamide

Obtained as a colourless solid (35%), m.p. 132-135°C, from the title compound of Preparation 13, using the procedure of EXAMPLE 1. Found: C,53.66; H,6.43; N,8.82. $C_{14}H_{20}N_2O_4S$ requires C,53.83; H,6.45; N,8.97%. δ($DMSO_{d6}$): 1.13 (m,2H), 1.58 (m,3H), 2.49 (d,2H), 2.75 (t,2H), 3.50 (d,2H), 3.73 (s,2H), 7.10 (m,3H), 7.22 (m,2H), 9.10 (s,1H), 10.70 (s,1H).

EXAMPLE 7

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enamide

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (100 mg, 0.26 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 15 (70 mg, 0.18 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.03 ml, 0.18 mmol) in anhydrous dimethylformamide (1 ml), under nitrogen, at room temperature. After 15 minutes, a solution of hydroxylamine hydrochloride (37 mg, 0.53 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.12 ml, 0.7 mmol) in anhydrous dimethylformamide (0.5 ml) was added and the reaction mixture stirred for 20 hours, then partitioned between ethyl acetate and aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using dichloromethane:methanol (97:3) as eluant, to give the title compound (55 mg) as a colourless, amorphous solid. δ($DMSO_{d6}$): 2.50-2.80 (m,4H), 3.50 (m,2H), 3.80 (dd,1H), 4.00 (m,2H), 5.03-5.18 (m,2H), 5.62 (m,1H), 6.23 (brs, 1H), 7.37 (m,1H), 7.45 (m,2H), 7.53 (m,2H), 7.67 (m,4H), 9.22 (s,1H), 10.85 (s,1H). LRMS (Thermospray): 413 $(M+H)^+$.

440

EXAMPLE 8

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enamide

Obtained as a solid (13%) from the title compound of Preparation 17, using the procedure of EXAMPLE 7, but with an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) for the chromatographic purification step. δ($CDCl_3$): 2.25 (s,3H), 2.62 (m,2H), 2.82 (m,2H), 3.62 (m,2H), 3.80 (dd,1H), 4.10 (m,2H), 5.10-5.22 (m,2H), 5.75 (m,1H), 6.03 (brs, 1H), 7.20-7.43 (m,8H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 9

N-Hydroxy-5-phenyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pentanamide

Obtained as a colourless solid (35%), m.p. 150°C (decomp.), from the title compound of Preparation 18, using the procedure of EXAMPLE 1. δ($DMSO_{d6}$): 1.50 (m,2H), 1.80 (m,1H), 2.00 (m,1H), 2.54 (m,4H), 3.45 (m,2H), 3.75 (dd,1H), 3.98 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.10-7.54 (m,10H), 7.63 (m,4H), 9.10 (s,1H), 10.88 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 492 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 10

N-Hydroxy-2-methyl-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanamide

Obtained as an amorphous solid (41%) from the title compound of Preparation 19, using the procedure of EXAMPLE 7. δ($DMSO_{d6}$): 1.50 (s,6H), 2.66 (m,2H), 3.50 (m,2H), 4.00 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.30-7.70 (m,9H), 9.00 (s,1H), 10.78 (s,1H).

EXAMPLE 11

N-Hydroxy-1-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]cyclopentanecarboxamide

Obtained as a solid (44%) from the title compound of Preparation 21, using the procedure of EXAMPLE 7, but with dichloromethane:methanol (99:1) as eluant for the chromatographic purification step. δ($CDCl_3$): 1.70 (m,2H), 1.86 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.37 (m,2H), 2.48 (m,2H), 2.62 (m,2H), 3.60 (t,2H), 4.05 (m,2H), 6.02 (brs,1H), 7.20-7.43 (m,8H).

EXAMPLE 12

N-Hydroxy-2-ethyl-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-sulphonyl]butanamide

Obtained as a solid (56%) from the title compound of Preparation 23, using the procedure of EXAMPLE 7. δ($DMSO_{d6}$): 0.90 (m,6H), 1.95-2.13 (m,4H), 2.52 (m,2H), 3.48 (m,2H), 3.98 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.35 (m,1H), 7.44 (m,2H), 7.52 (m,2H), 7.64 (m,4H), 9.03 (brs,1H), 10.70 (brs,1H).

EXAMPLE 13

N-Hydroxy-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]hexanamide

Obtained as a colourless solid (72%), m.p. 186-189°C, from the title compound of Preparation 25, using the procedure of EXAMPLE 7, but with 1-methylpyrrolidin-2-one as reaction solvent and with crystallisation from diisopropyl ether:ethyl acetate, rather than flash chromatography, as the purification technique. Found: C,63.03; H,6.60; N,6.43. $C_{23}H_{28}N_2O_4S$; 0.50 H_2O requires C,63.13; H,6.68; N,6.40%. δ($DMSO_{d6}$): 0.83 (t,3H), 1.10-1.35 (m,4H), 1.78 (m,1H), 1.98 (m,1H), 2.55 (m,2H), 3.50 (m,2H), 3.70 (dd,1H), 3.98

441

(m,2H), 6.12 (brs, 1H), 7.32 (m,1H), 7.44 (m,2H), 7.52 (m,2H), 7.64 (m,4H), 9.20 (brs, 1H), 10.85 (brs,1H).

LRMS (APCI): 429 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 14

N-Hydroxy-4-methyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enamide

Obtained as a colourless solid (33%), m.p. 170-171°C, from the title compound of Preparation 27, using the procedure of EXAMPLE 7, but with an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 98:2) for the chromatographic purification step. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.65 (s,3H), 2.40-2.80 (m,4H), 3.52 (m,2H), 3.90 (dd,1H), 4.00 (m,2H), 4.70 (s,1H), 4.78 (s,1H), 6.23 (brs,1H), 7.35 (m,1H), 7.44 (m,2H), 7.52 (d,2H), 7.65 (m,4H), 9.22 (s,1H), 10.85 (s,1H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 15

N-Hydroxy-2(R,S)-methyl-2-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enamide

Obtained as a colourless gum (20%) from the title compound of Preparation 29, using the procedure of EXAMPLE 7, but with an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 98:2 to 95:5) for the chromatographic purification step. δ ($CDCl_3$): 1.60 (s,3H), 2.28 (s,3H), 2.64 (m,3H), 3.00 (m,1H), 3.62 (m,2H), 4.10 (m,2H), 5.21 (m,2H), 5.70 (m,1H), 6.03 (brs,1H), 7.20-7.44 (m,8H).

LRMS (APCI): 441 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 16

N-Hydroxy-2-[3-(4-phenylphenoxy)azetidin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (66%) from the title compound of Preparation 32, using the procedure of EXAMPLE 1. δ($DMSO_{d6}$): 4.03 (s,2H), 4.05 (dd,2H), 5.09 (m,1H), 6.94 (d,2H), 7.30 (m,1H), 7.40 (m,2H), 7.60 (m,4H), 9.25 (s,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 364 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 17

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Potassium carbonate (406 mg, 3 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 41 (429 mg, 1 mmol), hydroxylamine hydrochloride (212 mg, 3 mmol) and methanol (20 ml). The reaction mixture was heated under reflux for about 6 hours, allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and 1M hydrochloric acid. The separated organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue triturated with diisopropyl ether and crystallised from ethyl acetate to yield the title compound (148 mg, 34%) as a colourless solid, m.p. 151-153°C. Found: C,61.01; H, 6.04; N, 6.48. $C_{22}H_{25}N_2O_5S$ requires C, 61.38; H, 6.09; N, 6.51%. δ ($DMSO_{d6}$): 1.33 (t,3H), 2.23 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.91 (s,2H), 3.96 (m,2H), 4.03 (q,2H), 6.10 (brs,1H), 6.80-6.95 (m,3H), 7.17 (d,1H), 7.28-7.38 (m,3H), 9.20 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

442

EXAMPLE 18

N-Hydroxy-2-[4-(3-methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Potassium carbonate (95 mg, 0.7 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 45 (170 mg, 0.4 mmol), hydroxylamine hydrochloride (49 mg, 0.7 mmol) and methanol (3 ml). The reaction mixture was heated under reflux for about 2 hours, allowed to cool, diluted with phosphate buffer (15 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 15 ml). The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue was triturated with ethyl acetate to furnish the title compound (50 mg, 30%) as a colourless solid, m.p. 175-177°C. Found: C,58.84; H, 5.51; N, 6.70. $C_{20}H_{22}N_2O_5S$; 0.10 CH_2Cl_2 requires C, 58.75; H, 5.45; N, 6.82%. δ ($DMSO_{d6}$): 2.63 (m,2H), 3.50 (t,2H), 3.80 (s,3H), 3.93 (s,2H), 3.99 (s,2H), 6.27 (s,1H), 7.10 (d,1H), 7.16 (s,1H), 7.27 (d,1H), 7.31 (d,1H), 7.41 (t,2H), 7.47 (d,2H), 9.23 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 420 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 19

N-Hydroxy-2-[4-(3-methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (274 mg, 0.72 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 50 (200 mg, 0.48 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.08 ml, 0.48 mmol) in anhydrous dimethylformamide (4 ml), under nitrogen, at room temperature. After 15 minutes, hydroxylamine hydrochloride (100 mg, 1.44 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.33 ml, 1.9 mmol) were added and the reaction mixture stirred for about 3 hours, then partitioned between ethyl acetate and aqueous phosphate buffer (pH 7). The

organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue was triturated with diisopropyl ether to give the title compound (71 mg, 36%) as a colourless, amorphous solid, m.p. 156-158°C. Found: C,60.80; H, 6.17; N, 6.25. $C_{22}H_{28}N_2O_6S$; 0.10 H_2O requires C, 61.12; H, 6.11; N, 6.48%. δ($DMSO_{d6}$): 1.51 (s,6H), 2.57 (m,2H), 3.43 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.03 (m,2H), 6.25 (brs,1H), 7.09 (d,1H), 7.13 (s,1H), 7.26 (d,1H), 7.31 (d,1H), 7.39 (t,2H), 7.46 (d,2H), 9.24 (brs,1H), 10.79 (brs,1H).

LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 20

N-Hydroxy-2-[4-(3-fluoro-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (40%), m.p. 184-188°C, from the title compound of Preparation 47, using the procedure of Example 1. Found: C,58.39; H,4.90; N,6.84. $C_{19}H_{19}FN_2O_4S$ requires C,58.45; H,4.91; N,7.17%. δ($DMSO_{d6}$): 2.61 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.94 (s,2H), 4.00 (s,2H), 6.35 (brs,1H), 7.33-7.60 (m,8H), 9.23 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 408 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 21

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (76%), m.p. 168-170°C, from the title compound of Preparation 56, using the procedure of Example 1. δ($DMSO_{d6}$): 1.34 (t,3H), 2.61 (m,2H), 3.49 (t,2H), 3.94 (s,2H), 3.98 (s,2H), 4.10 (q,2H), 6.25 (brs,1H), 6.91 (d,1H), 7.17 (s,1H), 7.22 (d,1H), 7.33 (t,1H), 7.52 (d,2H), 7.66 (d,2H), 9.22 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 434 $(M+NH_4)^+$.

443

EXAMPLE 22

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (76%), m.p. 162-165°C, from the title compound of Preparation 61, using the procedure of Example 1. Found: C,60.26; H, 5.86; N, 6.43. $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ requires C, 60.56; H, 5.81; N, 6.73%. δ($DMSO_{d6}$): 2.23 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.77 (s,3H), 3.93 (s,2H), 3.97 (s,2H), 6.20 (brs,1H), 6.83-6.94(m,3H), 7.18 (d,1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 9.22 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (APCI): 416 $(M)^+$.

EXAMPLE 23

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (58%), m.p. 151-154°C, from the title compound of Preparation 63, using the procedure of Example 1. Found: C,62.75; H, 6.24; N, 6.26. $C_{22}H_{26}N_2O_4S$; 0.50 H_2O requires C, 62.39; H, 6.43; N, 6.61%. δ($DMSO_{d6}$): 1.20 (t,3H), 2.24 (s,3H), 2.61 (m,4H), 3.47 (t,2H), 3.92 (s,2H), 3.97 (s,2H), 6.20 (brs,1H), 7.10-7.23 (m,4H), 7.27-7.38 (m,3H), 9.22 (brs,1H), 10.81 (brs,1H).
LRMS (APCI): 414 $(M)^+$.

EXAMPLE 24

N-Hydroxy-4-{4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a pale yellow solid (47%), m.p. 160-170°C, from the title compound of Preparation 65, using the procedure of Example 19. δ($DMSO_{d6}$): 1.93 (m,2H), 2.23 (s,3H), 2.39 (m,2H), 2.43 (m,2H), 3.20 (t,2H), 3.49 (m,2H),

3.77 (s,3H), 3.86 (m,2H), 4.00 (m,2H), 6.16 (brs,1H), 6.83-6.94 (m,3H), 7.17 (d,1H), 7.36 (m,3H), 9.21 (brs,1H), 11.00 (brs,1H).
LRMS (APCI) 487 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 25

N-Hydroxy-4-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a white solid (82%), m.p. 200-202°C, from the title compound of Preparation 67, using the procedure of Example 19, except that the residue was crystallised from methanol. Found: C,60.02; H, 6.78; N, 5.45. $C_{25}H_{32}N_2O_6S$; CH_3OH requires C, 59.98; H, 6.97; N, 5.38%. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.60 (m,2H), 1.78 (m,2H), 1.90 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.38 (m,2H), 2.64 (m,1H), 3.04 (t,2H), 3.20 (t,2H), 3.70 (m,2H), 3.77 (s,3H), 3.86 (m,2H), 6.87 (m,3H), 7.13 (m,3H), 7.33 (t,1H), 9.16 (brs,1H), 10.97 (brs,1H).
LRMS (APCI) 489 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 26

N-Hydroxy-2-[4-[3-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

Obtained as a white solid (47%), m.p. 161-163°C, from the title compound of Preparation 74, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography using dichloromethane:methanol:concentrated aqueous ammonia solution (90:10:1) as luant. Found: C,59.39; H, 6.58; N, 6.13. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$ requires C, 59.72; H, 6.54; N, 6.06%. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.49 (s,6H), 1.64 (m,2H), 1.81 (m,2H), 2.70 (m,1H), 3.06 (t,2H), 3.75 (s,8H), 6.87 (m,2H), 6.98 (m,3H), 7.20 (d,1H), 7.27 (t,1H), 8.99 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 480 $(M+NH_4)^+$.

444 E

EXAMPLE 27

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

Obtained as a white solid (39%), m.p. 134-136°C, from the title compound of Preparation 77, using the procedure of Example 26. Found: C,60.60; H, 6.80; N, 5.82. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ requires C, 60.48; H, 6.77; N, 5.88%. δ($DMSO_{d6}$): 1.32 (t,3H), 1.49 (s,6H), 1.66 (m,2H), 1.81 (m,2H), 2.70 (m,1H), 3.07 (t,2H), 3.76 (s,5H), 4.02 (q,2H), 6.85 (m,2H), 6.98 (m,3H), 7.20 (d,1H), 7.27 (t,1H), 9.00 (brs,1H), 10.76 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 494 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 28

N-Hydroxy-4-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a colourless solid (87%), m.p. 152-154°C, from the title compound of Preparation 79, using the procedure of Example 19. Found: C,61.99; H, 6.47; N, 5.54. $C_{28}H_{36}N_2O_6S$ requires C, 62.38; H, 6.44; N, 5.60%. δ($DMSO_{d6}$): 1.33 (t,3H), 1.93 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.40 (d,2H), 2.52 (m,2H), 3.21 (dd,2H), 3.50 (m,2H), 3.88 (m,2H), 3.98-4.10 (m,4H), 6.18 (brs,1H), 6.80-6.95 (m,3H), 7.18 (d,1H), 7.26-7.37 (m,3H), 9.22 (brs,1H), 11.05 (brs,1H).
LRMS (APCI): 501 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 29

N-Hydroxy-4-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Palladium on barium sulfate (5%, 5 mg) was added to a stirred solution of the title compound of Example 28 (50 mg, 0.1 mmol) in a mixture of 1,2-

dimethoxyethane (1 ml) and methanol (3 ml), then the reaction mixture hydrogenated at 345 kPa (50 psi) pressure for about 20 hours. A further portion of palladium on barium sulfate (5%, 5 mg) was added and hydrogenation continued for an additional 20 hours. The catalyst was removed by filtration, the solvent evaporated under reduced pressure and the residue crystallised from ether-hexane to afford the title compound (34 mg, 66%) as a colourless solid, m.p. 165-167°C. Found: C,60.81; H, 6.76; N, 5.35. $C_{29}H_{34}N_2O_6S$; 0.50 H_2O requires C, 61.03; H, 6.89; N, 5.47%. δ ($DMSO_{d6}$): 1.35 (t,3H), 1.60 (m,2H), 1.78 (m,2H), 1.92 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.40 (d,2H), 2.62 (m,1H), 3.03 (dd,2H), 3.20 (dd,2H), 3.73 (m,2H), 3.86 (m,2H), 4.04 (q,2H), 6.80-6.92 (m,3H), 7.07-7.17 (m,3H), 7.30 (t,1H), 9.18 (brs,1H), 11.0 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 520 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 30

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide

Obtained as a colourless solid (33%), m.p. 116-118°C, from the title compound of Preparation 81, using the procedure of Example 19. Found: C,62.52; H, 6.47; N, 6.00. $C_{24}H_{30}N_2O_5S$ requires C, 62.86; H, 6.59; N, 6.11%. δ($DMSO_{d6}$): 1.34 (t,3H), 1.52 (s,6H), 2.23 (s,3H), 2.53 (m,2H), 3.50 (m,2H), 4.00-4.10 (m,4H), 6.18 (brs,1H), 6.80-6.95 (m,3H), 7.18 (d,1H), 7.28-7.38 (m,3H), 9.03 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 459 $(M+H)^+$.

445 E

EXAMPLE 31

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (48%), m.p. 179-180°C (crystallised from diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 82, using the procedure of Example 17. Found: C,60.72; H,6.49; N,6.36. $C_{22}H_{28}N_2O_5S$ requires C,61.09; H,6.53; N,6.48%. δ($DMSO_{d6}$): 1.31 (t,3H), 1.68 (m,2H), 1.86 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.00 (m,2H), 3.72 (m,2H), 3.86 (s,2H), 4.03 (q,2H), 6.80-6.90 (m,3H), 7.10 (s,2H), 7.17 (s,1H), 7.30 (t,1H), 9.20 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 433 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 32

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanamide

Obtained as a colourless solid (53%), m.p. 172-174°C (crystallised from diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 84, using the procedure of Example 19. Found: C,62.20; H,6.99; N,6.02. $C_{24}H_{32}N_2O_5S$ requires C,62.58; H,7.00; N,6.08%. δ($DMSO_{d6}$): 1.31 (t,3H), 1.50 (s,6H), 1.61 (m,2H), 1.79 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.05 (m,2H), 3.75 (m,2H), 4.03 (q,2H), 6.80-6.90 (m,3H), 7.08-7.18 (m,3H), 7.30 (dd,1H), 8.98 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).

LRMS (APCI): 461 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 33

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-2-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless amorphous solid (50%) from the title compound of Preparation 85, using the procedure of Example 17. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.33 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.91 (s,2H), 3.97 (m,2H), 6.12 (brs,1H), 7.30-7.40 (m,4H), 7.50 (d,1H), 7.84 (dd,1H), 8.63 (d,1H), 9.20 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 34

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (57%), m.p. 132-136°C, from the title compound of Preparation 86, using the procedure of Example 31. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.23 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.91 (s,2H), 3.97 (m,2H), 6.12 (brs,1H), 7.21 (d,1H), 7.35 (d,1H), 7.40 (s,1H), 7.45 (dd,1H), 7.78 (d,1H), 8.55 (m,2H), 9.20 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 35

N-Hydroxy-2-{4-[3-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (20%), m.p. 165-167° C, from the title compound of Preparation 87, using the procedure of Example 31. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.26 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.92 (s,2H), 3.97 (m,2H), 6.12 (brs,1H), 7.22 (d,1H), 7.35-7.42 (m,4H), 8.62 (d,2H), 9.20 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 388 $(M+H)^+$.

446

EXAMPLE 36

N-Hydroxy-2-[4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

Obtained as a colourless solid (30%), m.p. 184-187° C, from the title compound of Preparation 91, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography using dichloromethane: ethanol (98:2) as eluant. $\delta(DMSO_{ds})$: 1.30 (t,3H), 1.48 (s,6H), 1.63 (m,2H), 1.79 (m,2H), 2.35 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.05 (t,2H), 3.75 (d,2H), 4.30 (q,2H), 6.72 (d,1H), 7.05 (d,1H), 7.15 (m,2H), 7.34 (d,1H), 7.73 (t,1H), 9.00 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).

HRMS (positive ion electrospray): 462.206 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 37

N-Hydroxy-4-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a colourless solid (68%), m.p. 191-193°C, from the title compound of Preparation 93, using the procedure of Example 19, but with crystallisation of the residue from methanol. $\delta(DMSO_{ds})$: 1.93 (m,2H), 2.40 (d,2H), 2.55 (m,2H), 3.20 (t,2H), 3.48 (m,2H), 3.85 (m,2H), 4.00 (m,2H), 6.11 (brs,1H), 7.35 (t,1H), 7.44 (m,2H), 7.52 (d,2H), 7.65 (m,4H), 9.22 (brs,1H), 11.05 (brs,1H).

LRMS (APCI): 443 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 38

N-Hydroxy-4-[4-[4-(4-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a colourless solid (36%), m.p. 159-161°C, from the title compound of Preparation 95, using the procedure of Example 19, but with crystallisation of the residue from dichloromethane-diisopropyl ether.

δ(DMSO$_{d6}$): 1.35 (t,3H), 1.94 (m,2H), 2.22 (s,3H), 2.38 (d,2H), 2.50 (brs,2H), 3.20 (t,2H), 3.50 (brs,2H), 3.87 (dd,2H), 3.98 (brs,2H), 4.04 (q,2H), 6.15 (brs,1H), 6.96 (d,2H), 7.13 (d,1H), 7.22 (d,2H), 7.28 (d,1H), 7.33 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 11.05 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 515 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 39

N-Hydroxy-2-{4-[4-(3-hydroxymethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetamide

Obtained as a colourless solid (63%), m.p. 174-176°C (crystallised from methanol-diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 97, using the procedure of Example 17. Found: C,60.35; H,5.75; N,6.70. $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ requires C,60.56; H,5.81; N,6.73%. δ(DMSO$_{d6}$): 2.22 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.93 (s,2H), 3.97 (s,2H), 4.53 (d,2H), 5.19 (t,1H exchangeable), 6.20 (brs,1H), 7.15-7.42 (m,7H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 417 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 40

N-Hydroxy-2-methyl-2-{4-[3-methyl-4-(quinolin-3-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}propanamide

Obtained as a colourless solid (51%), m.p. 158-160°C, from the title compound of Preparation 100, using the procedure of Example 19. δ(DMSO$_{d6}$): 1.50 (s,6H), 2.32 (s,3H), 2.57 (m,2H), 3.53 (m,2H), 4.03 (m,2H), 6.23 (brs,1H), 7.34-7.48 (m,3H), 7.63 (t,1H), 7.79 (t,1H), 8.04 (t,2H), 8.37 (s,1H), 8.91 (s,1H), 9.04 (brs,1H), 10.8 (brs,1H).

LRMS (APCI): 466 $(M+H)^+$.

447

EXAMPLE 41

N-Hydroxy-2-[4-[3-methyl-4-(3-methylthiophenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (17%), from the title compound of Preparation 102, using the procedure of Example 1. δ(DMSO$_{d6}$): 2.23 (s,3H), 2.49 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.91 (s,2H), 3.97 (s,2H), 6.22 (brs,1H), 7.08 (d,1H), 7.17 (m,2H), 7.24 (d,1H), 7.34 (m, 3H), 9.22 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 432 $(M)^+$.

EXAMPLE 42

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-methoxymethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (28%), m.p. 151-153°C (crystallised from ethyl acetate-diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 104, using the procedure of Example 17. Found: C,60.16; H,6.00; N,6.28. $C_{22}H_{28}N_2O_5S$; 0.10 H_2O requires C,60.11; H,6.19; N,6.37%. δ(DMSO$_{d6}$): 2.22 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.30 (s,3H), 3.47 (t,2H), 3.93 (s,2H), 3.97 (s,2H), 4.04 (s,2H), 6.20 (brs,1H), 7.17 (d,1H), 7.21-7.42 (m,6H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 432 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 43

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (64%), m.p. 158-160°C (crystallised from ethyl acetate), from the title compound of Preparation 107, using the procedure of Example 17. Found: C,59.78; H,6.10; N,6.01. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$ requires

C,59.98; H,6.13; N,6.08%. δ($DMSO_{d6}$): 2.24 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.30 (s,3H), 3.47 (t,2H), 3.66 (m,2H), 3.92 (s,2H), 3.97 (m,2H), 4.12 (t,2H), 6.20 (brs,1H), 6.89 (m,3H), 7.18 (d,1H), 7.34 (m,3H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 460 $(M)^+$.

EXAMPLE 44

N-Hydroxy-2-[4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (56%), m.p. 158-162°C, from the title compound of Preparation 112, using the procedure of Example 17. Found: C,57.01; H,5.47; N,5.26. $C_{22}H_{25}N_2O_5S$; 0.60 CH_2Cl_2 requires C,56.61; H,5.30; N,5.84%. δ($DMSO_{d6}$): 2.23 (s,3H), 2.58 (m,2H), 3.20 (t,2H), 3.44 (t,2H), 3.92 (s,2H), 3.96 (s,2H), 4.55 (t,2H), 6.20 (brs,1H), 6.78 (d,1H), 7.01 (d,1H), 7.12 (d,1H), 7.17 (s,1H), 7.27 (d,1H), 7.33 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (APCI): 428 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 45

N-Hydroxy-2-[4[3-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (50%), m.p. 168-170°C (crystallised from diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 116, using the procedure of Example 17, except that tetrahydrofuran was used as a co-solvent for the reaction. Found: C,54.96; H,4.73; N,5.97. $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$; 0.25 H_2O requires C,54.96; H,4.72; N,6.10%. δ($DMSO_{d6}$): 2.24 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.93 (s,2H), 3.97 (m,2H), 6.22 (brs,1H), 7.23 (d,1H), 7.36 (d,1H), 7.41 (s,1H), 7.68 (m,4H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (APCI): 455 $(M+H)^+$.

448

EXAMPLE 46

N-Hydroxy-2-[4-(4-phenoxyphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (13%), m.p. 176-179°C, from the title compound of Preparation 119, using the procedure of Example 17, except that dichloromethane was used as a co-solvent for the reaction. Found: C,57.92; H,5.62; N,6.97. $C_{19}H_{22}N_2O_5S$; 0.20 H_2O requires C,57.91; H,5.73; N,7.11%. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.63 (m,2H), 1.84 (m,2H), 2.63 (m,1H), 2.98 (t,2H), 3.69 (m,2H), 3.85 (s,2H), 6.96 (m,4H), 7.10 (t,1H), 7.27 (d,2H), 7.36 (t,2H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 392 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 47

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

Obtained as a colourless solid (42%), m.p. 155-156°C, from the title compound of Preparation 122, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane:methanol (97:3) as eluant, prior to crystallisation from dichloromethane-diisopropyl ether. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.50 (s,6H), 1.60 (m,2H), 1.80 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.05 (t,2H), 3.30 (s,3H), 3.62 (t,2H), 3.74 (d,2H), 4.10 (t,2H), 6.80-6.92 (m,3H), 7.10-7.17 (m,3H), 7.30 (t,1H), 9.02 (brs,1H), 10.7 (brs,1H).

LRMS (Electrospray): 513 $(M+Na)^+$.

EXAMPLE 48

N-Hydroxy-4-methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]butanamide

Obtained as a colourless solid (39%), m.p. 135-136°C, from the title compound of Preparation 124, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography using dichloromethane: methanol (97:3) as eluant, prior to crystallisation from diisopropyl ether.
δ(DMSO$_{d6}$): 2.10 (m,2H), 2.23 (s,3H), 2.57 (m,2H),3.20 (s,4H), 3.36 (m,1H), 3.48 (m,2H), 3.87 (dd,1H), 3.98 (m,2H), 6.20 (brs,1H), 7.16 (d,1H), 7.32 (m,5H), 7.43 (m,2H), 9.22 (brs,1H), 10.95 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 444 (M)$^+$.

EXAMPLE 49

N-Hydroxy-4-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxamide

Obtained as a colourless solid (91%), m.p. 188-190°C, from the title compound of Preparation 126, using the procedure of Example 38. Found: C,61.89; H,6.15; N,5.94. $C_{24}H_{28}N_2O_5S$; 0.50 H_2O requires C,61.91; H,6.28; N,6.02%. δ(DMSO$_{d6}$): 1.95 (m,2H), 2.22 (s,3H), 2.39 (d,2H), 2.50 (m,2H), 3.20 (t,2H), 3.48 (brs,2H), 3.87 (dd,2H), 4.00 (brs,2H), 6.17 (brs,1H), 7.16 (d,1H), 7.31 (m,5H), 7.42 (m,2H).9.22 (brs,1H), 11.05 (brs,1H).
LRMS (APCI): 457 (M+H)$^+$.

449

EXAMPLE 50

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxamide

Obtained as a colourless solid (63%), m.p. 199-202°C, from the title compound of Preparation 130, using the procedure of Example 19, but with crystallisation of the residue from diisopropyl ether. Found: C,66.25; H,6.18; N,5.18. $C_{29}H_{32}N_2O_5S$; 0.30 H_2O requires C,61.21; H,6.25; N,5.33%. δ($DMSO_{d6}$): 1.55 (m,2H), 1.76 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.54 (m,1H), 2.89 (t,2H), 3.48 (m,2H), 3.77 (m,7H), 6.87 (m,3H), 7.07-7.35 (m,8H), 9.10 (brs,1H), 11.05 (brs,1H).

EXAMPLE 51

N-Hydroxy-1-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]cyclobutanecarboxamide

Obtained as a colourless solid (52%), m.p. 157-160°C, from the title compound of Preparation 132, using the procedure of Example 50. Found: C,62.79; H,6.60; N,5.93. $C_{24}H_{30}N_2O_5S$ requires C,62.86; H,6.59; N,6.11%. δ($DMSO_{d6}$): 1.60 (m,2H), 1.78 (m,3H), 1.93 (m,1H), 2.20 (s,3H), 2.57 (m,5H), 2.97 (t,2H), 3.72 (m,2H), 3.77 (s,3H), 6.87 (m,3H), 7.11 (s,2H), 7.15 (s,1H), 7.36 (t,1H), 9.10 (brs,1H), 10.92 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 459 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 52

N-Hydroxy-4-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-1-methylpiperidine-4-carboxamide

Obtained as a colourless solid (13%), from the title compound of Preparation 134, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography using dichloromethane:methanol:

concentrated aqueous ammonia solution (90:10:1) as eluant. δ($CDCl_3$): 1.79 (m,2H), 1.90 (m,2H), 2.16 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.30 (s,3H), 2.33 (m,4H), 2.64 (m,1H), 2.91 (brd,2H), 3.10 (t,2H), 3.83 (s,3H), 3.91 (m,2H), 6.88 (m,3H), 7.08 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.30 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 502 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 53

N-Hydroxy-3-phenyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanamide

Obtained as a colourless solid (31%), m.p. 202-205°C, from the title compound of Preparation 136, using the procedure of Example 19, except that the residue was triturated with dichloromethane. Found: C,66.05; H,5.82; N,6.15. $C_{28}H_{28}N_2O_4S$; 0.50 H_2O requires C,66.22; H,5.77; N,5.94%.

δ($DMSO_{d6}$): 2.60 (m,2H), 3.15 (m,2H), 3.57 (m,2H), 4.03 (m,3H), 6.07 (brs,1H), 7.16-7.36 (m,6H), 7.45 (m,2H), 7.57 (m,2H), 7.65 (m,4H), 9.17 (brs,1H), 10.70 (brs,1H).

LRMS (APCI): 463 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 54

N-Hydroxy-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxamide

Obtained as a colourless solid (27%), m.p. 159-161°C, from the title compound of Preparation 138, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography using dichloromethane:methanol (98:2) as eluant, followed by trituration with diisopropyl ether. δ($DMSO_{d6}$): 2.55 (m,2H), 3.41 (m,2H), 3.53 (d,2H), 3.77 (d,2H), 3.96 (m,2H), 6.18 (brs,1H), 7.16 (m,2H), 7.23 (m,2H), 7.34-7.53 (m,5H), 7.65 (m,4H), 9.15 (brs,1H), 11.10 (brs,1H).

LRMS (APCI): 463 $(M+H)^+$.

450 450

EXAMPLE 55

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (60%), m.p. 181-183°C (crystallised from ether), from the title compound of Preparation 142, using the procedure of Example 17, except that tetrahydrofuran was used as a co-solvent for the reaction. Found: C,54.65; H,4.61; N,6.13. $C_{20}H_{20}ClFN_2O_4S$ requires C,54.73; H,4.59; N,6.38%. δ($DMSO_{d6}$): 2.24 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.90 (s,2H), 3.97 (m,2H), 6.22 (brs,1H), 7.20 (d,1H), 7.30-7.40 (m,3H), 7.45 (t,1H), 7.56 (m,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 439 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 56

N-Hydroxy-2-[4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (69%), m.p. 165-167°C, from the title compound of Preparation 146, using the procedure of Example 45. Found: C,58.60; H,5.10; N,6.01. $C_{21}H_{22}N_2O_6S$ requires C,58.59; H,5.15; N,6.51%. δ($DMSO_{d6}$): 2.22 (s,3H), 2.59 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.90 (s,2H), 3.96 (m,2H), 6.04 (s,2H), 6.20 (brs,1H), 6.76 (d,1H), 6.89 (s,1H), 6.95 (d,1H), 7.15 (d,1H), 7.28 (d,1H), 7.35 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 431 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 57

N-Hydroxy-2-[4-[4-(2-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (32%), m.p. 160-163°C, from the title compound of Preparation 150, using the procedure of Example 17, except that tetrahydrofuran was used as a co-solvent for the reaction. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.12 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.48 (t,2H), 3.84 (s,2H), 3.98 (m,2H), 6.21 (brs,1H), 7.17 (d,1H), 7.23-7.35 (m,4H), 7.40 (s,1H), 7.42 (m,1H).
LRMS (APCI): 405 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 58

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (61%), m.p. 172-174°C, from the title compound of Preparation 151, using the procedure of Example 57. Found: C,59.36; H,6.08; N,5.87. $C_{22}H_{26}N_2O_6S$ requires C,59.18; H,5.87; N,6.27%. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.25 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.48 (t,2H), 3.75 (s,3H), 3.78 (s,3H), 3.90 (s,2H), 3.96 (m,2H), 6.19 (brs,1H), 6.82 (d,1H), 6.88 (s,1H), 7.00 (d,1H), 7.19 (d,1H), 7.29 (d,1H), 7.36 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).
LRMS (APCI): 447 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 59

N-Hydroxy-2-[4-[4-(indan-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (58%), m.p. 149-152°C, from the title compound of Preparation 152, using the procedure of Example 17. $\delta(DMSO_{d6})$:

451

2.03 (m,2H), 2.22 (s,3H), 2.59 (m,2H), 2.90 (m,4H), 3.47 (m,2H), 3.90 (s,2H), 3.96 (m,2H), 6.19 (brs,1H), 7.05 (d,1H), 7.15 (m,2H), 7.23-7.39 (m,2H), 7.36 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 60

N-Hydroxy-2-[4-[3-methyl-4-(3-trifluoromethoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (13%), m.p. 154°C (crystallised from dichloromethane-diisopropyl ether), from the title compound of Preparation 153, using the procedure of Example 17. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.23 (s,3H), 2.59 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.90 (s,2H), 3.96 (m,2H), 6.22 (brs,1H), 7.20 (d,1H), 7.30-7.40 (m,5H), 7.58 (t,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 488 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 61

N-Hydroxy-2-[4-(4-phenyl-3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetamide

Obtained as a colourless solid (43%), m.p. 143-145°C, from the title compound of Preparation 157, using the procedure of Example 17. Found: C,54.63; H,4.35; N,5.90. $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4S$ requires C,54.54; H,4.35; N,6.36%. $\delta(DMSO_{d6})$: 2.66 (m,2H), 3.50 (m,2H), 3.93 (s,2H), 4.00 (m,2H), 6.38 (brs,1H), 7.30 (m,2H), 7.35-7.47 (m,4H), 7.79 (d,1H), 7.82 (s,1H), 9.20 (brs,1H), 10.80 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 458 $(M+NH_4)^+$.

EXAMPLE 62

N-Hydroxy-2-[4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

Obtained as a colourless solid (52%), m.p. 184-186°C, from the title compound of Preparation 161, using the procedure of Example 19. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.47 (s,6H), 1.60 (m,2H), 1.65 (s,6H), 1.78 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.04 (m,2H), 3.73 (m,2H), 6.68 (d,1H), 6.77 (s,1H), 6.83 (d,1H), 7.07 (s,2H), 7.12 (s,1H), 9.00 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).

LRMS (APCI): 489 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 63

N-Hydroxy-2-[4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

Obtained as a colourless solid (22%), m.p. 213-215°C, from the title compound of Preparation 165, using the procedure of Example 19. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.48 (s,6H), 1.62 (m,2H), 1.80 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.52 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.08 (t,2H), 3.73 (s,3H), 3.75 (m,2H), 7.08-7.15 (m,4H), 7.39 (s,1H), 7.47 (d,1H), 9.00 (brs,1H), 11.75 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 485 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 64

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-cyanophenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

Palladium on barium sulfate (5%, 10 mg) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 168 (70 mg, 0.13 mmol) in methanol (2 ml), then the reaction mixture hydrogenated at 345 kPa (50 psi) pressure for about 20 hours. A further portion of palladium on barium sulfate (5%, 10 mg) was added and hydrogenation continued for an additional 4 days. The catalyst was

removed by filtration, the solvent evaporated under reduced pressure and the residue flash chromatographed, using methanol:dichloromethane (5:95) as eluant, to give the title compound (13 mg, 23%) as a colourless amorphous solid. δ ($CDCl_3$): 1.63 (s,6H), 1.63-1.95 (m,4H), 2.26 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.10 (m,2H), 3.96 (m,2H), 7.04-7.20 (m,3H), 7.50-7.70 (m,4H)
IR (KBr) 2240 cm^{-1} for cyano.

EXAMPLE 65

N-Hydroxy-2-[4-[4-(5-ethoxypyridin-3-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

Obtained as a colourless foam (62%), from the title compound of Preparation 172, using the procedure of Example 19, except that the residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane:ethanol (95:5) as eluant. δ($DMSO_{d6}$): 1.32 (t,3H), 1.48 (s,6H), 1.61 (m,2H), 1.79 (m,2H), 2.21 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.05 (t,2H), 3.75 (d,2H), 4.13 (q,2H), 7.15-7.20 (m,3H), 7.30 (s,1H), 8.10 (s,1H), 8.23 (s,1H), 8.98 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 462 $(M+H)^+$.

EXAMPLE 66

N-Hydroxy-2-[4-[4-(3-[2-hydroxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanamide

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (510 mg, 1.15 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 178 (530 mg, 0.76 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.20 ml, 0.9 mmol) in anhydrous dimethylformamide (4 ml), under nitrogen, at room temperature. After 15 minutes, hydroxylamine hydrochloride (188 mg, 2.2 mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.6 ml, 2.7 mmol) were added and the reaction mixture stirred for about 16 hours, then

partitioned between ethyl acetate and aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (15 ml), tetra-n-butylammonium fluoride (1.4 ml of a 1.0M solution in tetrahydrofuran; 1.4 mmol) added and the resulting solution stirred at room temperature for 1.5 hours, then partitioned between ethyl acetate and aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography, using dichloromethane:methanol: concentrated aqueous ammonia solution (90:10:1) as eluant, followed by crystallisation from methanol-water, provided the product as a colourless solid (155mg, 43%), m.p. 147-150°C. Found: C,60.26; H,6.81; N,5.76. $C_{24}H_{32}N_2O_6S$ requires C,60.48; H,6.77; N,5.88%. δ($DMSO_{d6}$): 1.49 (s,6H), 1.63 (m,2H), 1.80 (m,2H), 2.21 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.08 (t,2H), 3.74 (m,4H), 4.02 (t,2H), 4.83 (t,1H), 6.82-6.92 (m,3H), 7.10 (s,2H), 7.16 (s,1H), 7.30 (t,1H), 9.00 (brs,1H), 10.75 (brs,1H).

PREPARATION 1

t-Butyl 4-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)piperidin-1-carboxylate

A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (8 ml, 20 mmol) was added over about 10 minutes to a stirred mixture of 4-bromobiphenyl (4.66 g, 20 mmol), anhydrous ether (100 ml) and anhydrous tetrahydrofuran (10 ml), under nitrogen, at about -75°C. After a further 1 hour, a solution of t-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylate (3.98 g, 20 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 ml) was added at such a rate that the reaction temperature was maintained below -60°C.

The reaction mixture was stirred at about -75°C for 3 hours and quenched with aqueous ammonium chloride solution, then the organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. Crystallisation of the residue from diisopropyl ether gave the title compound (4.29 g) as a colourless solid, m.p. 144-146°C. $\delta(CDCl_3)$: 1.50 (s,9H), 1.78 (d,2H), 2.06 (m,2H), 3.28 (dd,2H), 4.06 (m,2H), 7.35 (t,1H), 7.43 (m,2H), 7.50-7.65 (m,6H).
LRMS (APCI): 354 $(M+H)^+$.

PREPARATION 2

4-(4-Phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Trifluoroacetic acid (20 ml) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 1 (4.2 g, 11.9 mmol) in dichloromethane (20 ml) at room temperature. After a further 3 hours, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue basified with 1M aqueous sodium hydroxide solution. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, then the combined extracts washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to yield the title compound (2.79 g) as a colourless

solid. δ($CDCl_3$): 1.53 (s,1H), 2.50 (m,2H), 3.14 (t,2H), 3.58 (m,2H), 6.20 (brs,1H), 7.34 (t,1H), 7.45 (m,4H), 7.60 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 236 $(M+H)^+$.

PREPARATION 3

1-Benzyl-4-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)piperidine

A 1.6M solution of n-butyllithium in hexane (39 ml, 63 mmol) was added to a stirred solution of 4-bromobiphenyl (11.7 g, 50 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 ml), under nitrogen, at about -50°C, whilst ensuring that the reaction temperature was kept below -40°C. After a further 1 hour, a solution of 1-benzyl-4-oxopiperidine (10.4 g, 55 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (30 ml) was added at such a rate that the reaction temperature was maintained below -40°C. The cooling bath was then removed and, after a further 1 hour, the reaction mixture was partitioned between dichloromethane (400 ml) and brine (200 ml). The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue crystallised from ethyl acetate to provide the title compound (13.9 g) as a colourless solid.
δ($DMSO_{d6}$): 1.80 (d,2H), 2.52 (m,2H), 3.24 (m,4H), 4.33 (d,2H), 7.28-7.75 (m,14H), 11.30 (brs, 1H).

PREPARATION 4

1-Benzyl-4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

A solution of the title compound of Preparation 3 (13.8 g, 40.2 mmol) and p-toluenesulphonic acid (15.3 g, 80.4 mmol) in toluene (100 ml) was heated und r reflux in a Dean-Stark apparatus until water removal was complete (ca. 2 hours), then allowed to cool and diluted with water (200 ml). The resulting mixture was basified with concentrated aqueous ammonia solution and

extracted with dichloromethane (4 x 200 ml), then the combined extracts dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (10.6 g) as an off-white solid. δ($CDCl_3$): 2.57 (m,2H), 2.70 (m,2H), 3.18 (m,2H), 3.62 (s,2H), 6.10 (brs, 1H), 7.20-7.60 (m,14H).

PREPARATION 5

4-(4-Phenylphenyl)piperidine

A stirred mixture of the title compound of Preparation 4 (5.07 g, 15.6 mmol), ammonium formate (4 g, 62 mmol), palladium hydroxide on carbon (500 mg) and methanol (50 ml) was heated under reflux for 4.5 hours, allowed to cool and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between 2M aqueous sodium hydroxide solution and dichloromethane. The organic phase was separated and combined with dichloromethane extracts (3 x 100 ml) of the aqueous phase, then the combined dichloromethane solutions dried ($MgSO_4$) and evaporated under pressure to afford the title compound (3.5 g) as an off-white solid, m.p. 104-107°C. δ($CDCl_3$): 1.50 (brs,1H), 1.63 (m,2H), 1.83 (m,2H), 2.62 (m,1H), 2.75 (m,2H), 3.19 (d,2H), 7.25 (m,3H), 7.40 (m,2H), 7.53 (m,4H).

PREPARATION 6

t-Butyl 4-hydroxy-4-(3-methyl-4-phenylphenyl)piperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless solid (60%), m.p. 142-144°C, from 4-bromo-2-methylbiphenyl (J.Amer.Chem.Soc., 1926, 48, 1372) and t-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 1. δ($CDCl_3$): 1.48 (s,9H), 1.78 (m,2H), 2.04 (m,2H), 2.30 (s,3H), 3.28 (m,2H), 4.05 (m,2H), 7.20-7.42 (m,8H).

LRMS (Thermospray): 468 $(M+H)^+$.

PREPARATION 7

4-(3-Methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a colourless solid (90%) from the title compound of Preparation 6, using the procedure of Preparation 2. $\delta(CDCl_3)$: 1.85 (s,1H), 2.28 (s,3H), 2.50 (m,2H), 3.14 (t,2H), 3.57 (m,2H), 6.18 (brs, 1H), 7.20-7.42 (m,8H).

LRMS (APCI): 250 $(M+H)^+$.

PREPARATION 8

Methyl 2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

A solution of methyl chlorosulphonylacetate (0.35 g, 2 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added dropwise to a stirred solution of the title compound of Preparation 2 (470 mg, 2 mmol) and 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (0.3 ml, 2 mmol) in dichloromethane (8 ml) at about 0°C, the cooling bath removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hours, then diluted with dichloromethane. The resulting mixture was washed with 0.1 M hydrochloric acid, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to give the title compound (250 mg) as a colourless solid, m.p. 182-183°C.

Found: C,64.32; H,5.59; N,3.77. $C_{25}H_{21}NO_4S$ requires C,64.66; H,5.70; N,3.77%. $\delta(CDCl_3)$: 2.66 (m,2H), 3.62 (t,2H), 3.78 (s,3H), 3.99 (s,2H), 4.08 (m,2H), 6.08 (brs, 1H), 7.32 (m,1H), 7.38-7.44 (m,4H), 7.53-7.60 (m,4H).

LRMS (APCI): 372 $(M+H)^+$.

455

PREPARATION 9

Methyl 2-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (30%), m.p. 104-105°C, from the title compound of Preparation 7 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8. Found: C,65.18; H,6.03; N,3.59. $C_{21}H_{23}NO_4S$ requires C,65.43; H,6.01; N,3.63%. δ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.68 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.20-7.47 (m,8H). LRMS (Thermospray): 386 $(M+H)^+$.

PREPARATION 10

Methyl 2-[4-(4-phenylphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (27%), m.p. 169-170°C, from the title compound of Preparation 5 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8. Found: C,63.99; H,6.18; N,3.69. $C_{20}H_{23}NO_4S$ requires C,64.32; H, 6.21; N,3.75. δ($CDCl_3$): 1.83 (m,2H), 1.95 (m,2H), 2.68 (m,1H), 3.00 (t,2H), 3.80 (s,3H), 3.95 (s,2H), 3.97 (m,2H), 7.20-7.35 (m,3H), 7.40 (t,2H), 7.50-7.60 (m,4H).

PREPARATION 11

Methyl 2-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl)acetate

Obtained as a colourless solid (20%), m.p. 93-94°C; from 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8. Found: C,56.86; H,5.79; N,4.76, $C_{14}H_{17}NO_4S$ requires C,56.93; H,5.80; N,4.74%. δ($CDCl_3$): 2.62 (m,2H), 3.60 (t,2H), 3.78 (s,3H), 3.99 (s,2H), 4.05 (m,2H), 6.00 (brs,1H), 7.22-7.35 (m,5H).

PREPARATION 12

Methyl 2-(4-phenylpiperidin-1-ylsulphonyl)acetate

Obtained as a colourless solid (35%), m.p. 98-100°C, from 4-phenylpiperidine and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8. Found: C,56.43; H,6.41; N,4.64. $C_{14}H_{19}NO_4S$ requires C,56.55; H,6.44; N,4.71%. δ($CDCl_3$): 1.80 (m,2H), 1.90 (m,2H), 2.60 (m,1H), 2.97 (m,2H), 3.80 (s,3H), 3.92 (s,2H), 3.93 (m,2H), 7.15-7.33 (m,5H).

PREPARATION 13

Methyl 2-(4-benzylpiperidin-1-ylsulphonyl)acetate

Obtained as an amorphous solid (24%) from 4-benzylpiperidine and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8, but with an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) for the chromatographic purification step. δ($CDCl_3$): 1.30 (m,2H), 1.62 (m,1H), 1.70 (m,2H), 2.54 (d,2H), 2.78 (t,2H), 3.73 (s,3H), 3.76 (m,2H), 3.88 (s,2H), 7.08 (d,2H), 7.17 (t,1H), 7.24 (m,2H).
LRMS (APCI): 312 $(M+H)^+$.

PREPARATION 14

Methyl 2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoate

60% Sodium hydride in a mineral oil dispersion (21 mg, 0.53 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 8 (180 mg, 0.48 mmol) in a mixture of anhydrous tetrahydrofuran (1 ml) and anhydrous dimethylformamide (1 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, allyl bromide (0.05 ml, 0.53 mmol) was added and stirring continued

456

for a further 2 hours, then the resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous phosphate buffer (pH 7). The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue triturated with diisopropyl ether to yield the title compound (170 mg) as a colourless solid. δ ($CDCl_3$): 2.60-2.85 (m,4H), 3.55-3.77 (m,2H), 3.79 (s,3H), 4.03 (dd,1H), 4.12 (m,2H), 5.10-5.22 (m,2H), 5.74 (m,1H), 6.08 (brs, 1H), 7.36 (m,1H), 7.43 (m,4H), 7.60 (m,4H).
LRMS (APCI): 411 $(M+H)^+$.

PREPARATION 15

2(R,S)-[4-(4-Phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.2 ml, 1.2 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 14 (160 mg, 0.39 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (5 ml) and methanol (10 ml). The resulting solution was heated at 50°C for 3 hours, then evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in water. This aqueous solution was acidified with concentrated hydrochloric acid and the resulting emulsion extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using an elution gradient of ethyl acetate:methanol:glacial acetic acid (100:0:0 to 97:3:0 to 96:3:1), followed by trituration with hexane, to provide the title compound (90 mg) as a colourless, amorphous solid. δ($CDCl_3$): 2.60-2.87 (m,4H), 3.60-3.72 (m,2H), 4.05 (dd,1H), 4.12 (s,2H), 5.10-5.23 (m,2H), 5.79 (m,1H), 6.06 (brs,1H), 7.30-7.43 (m,5H), 7.50-7.60 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 415 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 16

Methyl 2(R,S)-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoate

Obtained as a solid (67%) from the title compound of Preparation 9 and allyl bromide, using the procedure of Preparation 14, but with flash chromatography, employing an elution gradient of hexane:ethyl acetate (100:0 to 80:2)), as the purification step. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.68 (m,2H), 2.85 (m,2H), 3.56 (m,1H), 3.70 (m,1H), 3.80 (s,3H), 4.03 (dd,1H), 4.10 (m,2H), 5.10-5.22 (m,2H), 5.73 (m,1H), 6.06 (brs,1H), 7.20-7.45 (m,8H).
LRMS (Thermospray): 426 $(M+H)^+$.

PREPARATION 17

2(R,S)-[4-(3-Methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-ylsulphonyl]pent-4-enoic acid

Obtained as an amorphous solid (46%) from the title compound of Preparation 16, using the procedure of Preparation 15. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.66 (m,2H), 2.87 (m,2H), 3.60 (m,1H), 3.70 (m,1H), 4.03 (dd,1H), 4.12 (m,2H), 5.13-5.25 (m,2H), 5.78 (m,1H), 6.04 (brs,1H), 7.20-7.43 (m,8H).
LRMS (Thermospray): 368 $(M+H-CO_2)^+$.

PREPARATION 18

Methyl 5-phenyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pentanoate

Obtained as a colourless solid (65%), m.p. 146-148°C, from the title compound of Preparation 8 and 1-bromo-3-phenylpropane, using the procedure of Preparation 14. δ($CDCl_3$): 1.70 (m,2H), 2.15 (m,2H), 2.64 (m,4H), 3.52 (m,1H), 3.63 (m,1H), 3.79 (s,3H), 3.98 (dd,1H), 4.06 (m,2H), 6.05 (m,1H), 7.10-7.50 (m,10H), 7.60 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 490 $(M+H)^+$.

457

PREPARATION 19

2-Methyl-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanoic acid

60% Sodium hydride in a mineral oil dispersion (48 mg, 1.2 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 8 (150 mg, 0.4 mmol) in a mixture of anhydrous tetrahydrofuran (3 ml) and anhydrous dimethylformamide (1 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, methyl p-toluenesulphonate (220 mg, 1.2 mmol) was added and stirring continued for a further 20 hours, then the resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was acidified with 2M hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using dichloromethane:methanol:glacial acetic acid (89:10:1) as eluant, to furnish the title compound (60 mg) as a pale yellow, amorphous solid. $\delta(CDCl_3)$: 1.70 (s,6H), 2.63 (m,2H), 3.67 (m,2H), 4.17 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.25-7.70 (m,9H).

PREPARATION 20

Methyl 1-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl] cyclopentanecarboxylate

60% Sodium hydride in a mineral oil dispersion (43 mg, 1.07 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 9 (380 mg, 0.99 mmol) in anhydrous dimethylformamide (5 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, 1,4-diiodobutane (0.14 ml, 1.06 mmol) was added and stirring continued for 18 hours, then more 60% sodium hydride dispersion (43 mg, 1.07 mmol) was added and stirring continued for a further 4 hours. The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water, then the organic phase separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using hexane:ethyl acetate (9:1) as eluant, to afford the title

compound (340 mg) as an amorphous solid. δ($CDCl_3$): 1.64 (m,2H), 1.88 (m,2H), 2.28 (s,3H), 2.37 (m,2H), 2.52 (m,2H), 2.63 (m,2H), 3.60 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.10 (m,2H), 6.03 (brs,1H), 7.20-7.43 (m,8H).

LRMS (Thermospray): 440 $(M+H)^+$.

PREPARATION 21

1-[4-(3-Methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-ylsulphonyl]cyclopentanecarboxylic acid

Obtained as a solid (54%) from the title compound of Preparation 20, using the procedure of Preparation 15, but with an elution gradient of hexane:ethyl acetate (75:25 to 0:100) for the chromatographic purification step. δ($CDCl_3$): 1.65 (m,2H), 1.88 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.39 (m,2H), 2.50 (m,2H), 2.63 (m,2H), 3.64 (t,2H), 4.12 (m,2H), 6.03 (brs,1H), 7.20-7.43 (m,8H).

LRMS (Thermospray): 426 $(M+H)^+$.

PREPARATION 22

Methyl 2-ethyl-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl-ylsulphonyl]butanoate

This was conducted as for Preparation 19 and on the same molar scale, using the title compound of Preparation 8 and ethyl iodide. However, in this case, no concomitant ester hydrolysis was apparent and therefore the required product was isolated from the organic phase during work-up and purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, to give the title compound (125 mg) as a white amorphous solid. δ($CDCl_3$): 1.04 (t,6H), 2.08-2.26 (m,4H), 2.66 (m,2H), 3.60 (m,2H), 3.80 (s,3H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.35 (m,1H), 7.43 (m,4H), 7.60 (m,4H).

458

PREPARATION 23

2-Ethyl-2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-butanoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.5 ml, 1.5 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 22 (120 mg, 0.28 mmol) in a mixture of tetrahydrofuran (5 ml) and methanol (2 ml). The resulting mixture was heated under reflux for 70 hours, allowed to cool to room temperature, acidified with 2M hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (3 x 20 ml). The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to yield the title compound (95 mg) as a pale yellow, amorphous solid. δ($CDCl_3$): 1.10 (t,6H), 2.10-2.28 (m,4H), 2.64 (m,2H), 3.65 (m,2H), 4.15 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.35 (m,1H), 7.43 (m,4H), 7.58 (m,4H).

PREPARATION 24

Methyl 2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]hexanoate

This was conducted essentially as for Preparation 14, using the title compound of Preparation 8 and n-butyl iodide, but employing 1.0 mol.equiv. of sodium hydride, 1-methylpyrrolidin-2-one as solvent and an alkylation reaction time of 70 hours, to provide the title compound (78%) as a colourless solid, m.p. 152-154°C. Found: C, 67.09; H, 6.76; N, 3.22. $C_{24}H_{29}NO_4S$ requires C, 67.42; H, 6.84; N, 3.28%. δ($CDCl_3$): 0.90 (t,3H), 1.30 (m,4H), 2.05 (m,1H), 2.15 (m,1H), 2.60-2.75 (m,2H), 3.55 (m,1H), 3.70 (m,1H), 3.80 (s,3H), 3.95 (dd,1H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs, 1H), 7.35 (m,1H), 7.43 (m,4H), 7.58 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 428 $(M+H)^+$.

PREPARATION 25

2(R,S)-[4-(4-Phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-hexanoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.5 ml, 1.5 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 24 (220 mg, 0.51 mmol) in a mixture of 1,4-dioxan (3 ml) and methanol (10 ml). The resulting mixture was heated under reflux for 45 minutes, diluted with water and acidified with concentrated hydrochloric acid, then the precipitate collected and dried under vacuum to furnish the title compound (200 mg) as a colourless, crystalline solid, m.p. 180-182°C. Found: C, 65.64; H, 6.42; N, 3.30. $C_{23}H_{27}NO_4S$; 0.50 H_2O requires C, 65.38; H, 6.68; N, 3.32%. δ($DMSO_{d6}$): 0.83 (t,3H), 1.27 (m,4H), 1.81 (m,1H), 1.93 (m,1H), 2.58 (m,2H), 3.50 (m,2H), 4.00 (m,2H), 4.05 (dd,1H), 6.22 (brs, 1H), 7.33 (m,1H), 7.43 (m,2H), 7.52 (m,2H), 7.64 (m,4H), 13.30 (brs,1H).

LRMS (Thermospray): 387 $(M+NH_4-CO_2)^+$.

PREPARATION 26

Methyl 4-methyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoate

Obtained as a solid (79%), m.p. 149-151°C after crystallisation from diisopropyl ether, from the title compound of Preparation 8 and 3-bromo-2-methylprop-1-ene, using the procedure of Preparation 14. δ($CDCl_3$): 1.77 (s,3H), 2.60-2.75 (m,3H), 2.80 (dd,1H), 3.57 (m,1H), 3.70 (m,1H), 3.78 (s,3H), 4.10 (m,2H), 4.18 (dd,1H), 4.75 (s,1H), 4.82 (s,1H), 6.10 (brs,1H), 7.35 (m,1H), 7.44 (m,4H), 7.60 (m,4H).

LRMS (Thermospray): 426 $(M+H)^+$.

459

PREPARATION 27

4-Methyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoic acid

Obtained as a colourless solid (94%), m.p. 153-155°C, from the title compound of Preparation 26, using the procedure of Preparation 15. $\delta(CDCl_3)$: 1.79 (s,3H), 2.65 (m,2H), 2.75 (dd,1H), 2.90 (dd,1H), 3.60 (m,1H), 3.70 (m,1H), 4.13 (m,2H), 4.20 (dd,1H), 4.80 (s,1H), 4.88 (s,1H), 6.08 (s,1H), 7.35 (m,1H), 7.44 (m,4H), 7.60 (m,4H).

LRMS (Thermospray): 368 $(M+H-CO_2)^+$.

PREPARATION 28

Methyl 2(R,S)-methyl-2-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-1-ylsulphonyl]pent-4-enoate

60% Sodium hydride in a mineral oil dispersion (70 mg, 1.75 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 9 (600 mg, 1.56 mmol) in anhydrous dimethylformamide (5 ml), under nitrogen, at room temperature. After 20 minutes, allyl bromide (0.145 ml, 1.72 mmol) was added and stirring continued for 2 hours, then more 60% sodium hydride dispersion (70 mg, 1.75 mmol) was added followed, after 20 minutes, by methyl iodide (0.11 ml, 1.72 mmol). The reaction mixture was stirred for a further 20 hours, then partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using hexane:ethyl acetate (92.5:7.5) as eluant, to afford the title compound (263 mg) as a colourless gum. $\delta(CDCl_3)$: 1.62 (s,3H), 2.30 (s,3H), 2.59 (m,1H), 2.66 (m,2H), 3.14 (m,1H), 3.62 (m,2H), 3.80 (s,3H), 4.10 (m,2H), 5.20 (m,2H), 5.62 (m,1H), 6.08 (brs,1H), 7.20-7.44 (m,8H).

LRMS (Thermospray): 440 $(M+H)^+$.

PREPARATION 29

2(R,S)-Methyl-2-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]pent-4-enoic acid

Obtained as a colourless gum (90%) from the title compound of Preparation 28, using the procedure of Preparation 15, but with a reaction duration of 24 hours. δ($CDCl_3$): 1.63 (s,3H), 2.30 (s,3H), 2.62 (m,3H), 3.13 (m,1H), 3.68 (m,2H), 4.18 (m,2H), 5.22 (m,2H), 5.70 (m,1H), 6.07 (brs,1H), 7.17-7.45 (m,8H).

LRMS (Thermospray): 382 $(M+H-CO_2)^+$, 426 $(M+H)^+$.

PREPARATION 30

1-Benzhydryl-3-(4-phenylphenoxy)azetidine

Potassium carbonate (2.39 g, 17.4 mmol) was added to a stirred mixture of 1-benzhydryl-3-methanesulphonyloxyazetidine (J.Org.Chem., 1972, 37, 3953; 5 g, 15.8 mmol), 4-phenylphenol (2.95 g, 17.4 mmol) and anhydrous dimethylformamide (65 ml), then the resulting mixture heated under reflux for 4 hours, allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, washed with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using hexane:ethyl acetate (95:5) as eluant, to give the title compound (1.32 g) as a colourless, amorphous solid. δ($CDCl_3$): 3.17 (dd,2H), 3.75 (dd,2H), 4.43 (s,2H), 4.83 (m,1H), 6.81 (d,1H), 7.16-7.55 (m,17H).
LRMS (Thermospray): 392 $(M+H)^+$.

PREPARATION 31

3-(4-Phenylphenoxy)azetidine

A stirred mixture of the title compound of Preparation 30 (1.03 g, 2.63 mmol), 10% palladium hydroxide on activated carbon (100 mg), ethanol (100 ml), ethyl acetate (20 ml) and glacial acetic acid (10 ml) was hydrogenated at

460 1/80

345 kPa (50 psi) and 50°C for 20 hours, then filtered. The filter pad was washed with ethanol and the combined washings and filtrate evaporated under reduced pressure, then the residue was basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution. This mixture was extracted with ethyl acetate and the combined extracts dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to yield the title compound containing 1 mol.equiv. of diphenylmethane* (456 mg) as a colourless, amorphous solid. δ($CDCl_3$): 1.75 (brs,1H), 3.83 (m,2H), 3.94 (m,2H), 3.98 (s,2H)*, 6.82 (d,2H), 7.20-7.55 (m,17H)*.

LRMS (Thermospray): 226 $(M+H)^+$.

PREPARATION 32

Methyl 2-[3-(4-phenylphenoxy)azetidin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless, amorphous solid (22%) from the title compound of Preparation 31 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 8. δ($CDCl_3$): 3.81 (s,3H), 4.07 (s,2H), 4.23 (dd,2H), 4.42 (dd,2H), 4.98 (m,1H), 6.80 (d,2H), 7.34 (m,1H), 7.42 (m,2H), 7.54 (m,4H). LRMS (APCI): 362 $(M+H)^+$.

PREPARATION 33

t-Butyl 4-(4-bromo-3-methylphenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

A. A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (3.8 ml, 9.4 mmol) was added over about 10 minutes to a stirred mixture of 2,5-dibromotoluene (2.35 g, 9.4 mmol) in anhydrous ether (50 ml), under nitrogen, at about -75°C. After a further 1 hour, a solution of t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.7 g, 8.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 ml) was added at such a rate that the reaction temperature was maintained below -60°C.

The reaction mixture was stirred at about -75°C for 1 hour, allowed to warm to about 0°C and quenched with aqueous ammonium chloride solution.

The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using ether:hexane (50:50) as eluant, to provide two isomeric products.

The less polar isomer (0.6 g, 20%) was isolated as a colourless foam and identified as t-butyl 4-(4-bromo-2-methylphenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate. δ($CDCl_3$): 1.46 (s,9H), 1.55 (s,1H), 1.82-2.03 (m,4H), 2.58 (s,3H), 3.23 (m,2H), 4.01 (m,2H), 7.20-7.33 (m,3H).
LRMS (Thermospray): 369/371 $(M+H)^+$.

The more polar isomer, was collected as a 4:1 mixture of the title compound:t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (2.15 g), a portion of which was crystallised from diisopropyl ether to furnish the pure title compound (570 mg) as a colourless solid, m.p. 102-103°C. Found: C,55.14; H,6.58; N,3.76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ requires C,55.14; H,6.53; N,3.78%. δ($CDCl_3$): 1.48 (s,9H), 1.51 (s,1H), 1.70 (d,2H), 1.96 (m,2H), 2.40 (s,3H), 3.22 (t,2H), 4.02 (m,2H), 7.15 (dd,1H), 7.36 (d,1H), 7.50 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 369/371 $(M+H)^+$.

B. A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (38 ml, 94 mmol) was added over about 10 minutes to a stirred mixture of 2-bromo-5-iodo-toluene (28 g, 94 mmol) in anhydrous ether (500 ml), under nitrogen, at about -75°C. After a further 15 minutes, a solution of t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (17 g, 85 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 ml) was added at such a rate that the reaction temperature was maintained below -60°C.

The reaction mixture was stirred at about -75°C for 1 hour, allowed to warm to 0°C and quenched with aqueous ammonium chloride solution. The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and

461

evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in pentane and the resulting solution cooled to 0°C, when the title compound crystallised. It was collected and dried to afford a colourless solid (20.1 g, 64%), identical with that obtained in Preparation 33A.

PREPARATION 34

t-Butyl 4-(4-bromophenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as an amorphous solid (74%) from 1,4-dibromobenzene and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 33.
$\delta(CDCl_3)$: 1.50 (s,9H), 1.69 (m,2H), 1.95 (m,2H), 3.22 (t,2H), 4.02 (m,2H), 7.34 (d,2H), 7.47 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 357 $(M+H)^+$.

PREPARATION 35

4-(4-Bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Trifluoroacetic acid (100 ml) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 33 (20 g) in dichloromethane (100 ml) at room temperature. After a further 18 hours, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution to pH>12. The resulting mixture was extracted with ether, then the combined extracts washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the title compound (13.6 g) as a low melting solid. $\delta(CDCl_3)$: 1.60 (brs,1H), 2.40 (m,5H), 3.10 (t,2H), 3.52 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.05 (dd,1H), 7.22 (d,1H), 7.46 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 251/253 $(M+H)^+$.

PREPARATION 36

4-(4-Bromophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a solid (87%), m.p. 76-78°C, from the title compound of Preparation 34 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 35.
δ($CDCl_3$): 2.43 (m,2H), 3.12 (t,2H), 3.53 (m,2H), 6.13 (s,1H), 7.25 (d,2H), 7.44 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 239 $(M+H)^+$.

PREPARATION 37

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide (0.9 ml, 4.0 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 35 (2 g, 7.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (40 ml), under nitrogen, at room temperature. A solution of methyl chlorosulphonylacetate (1.64 g, 9.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 ml) was then added and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure, the residue partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution, then the organic phase separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to yield the title compound (1.65 g, 55%) as a colourless solid, m.p. 110-112°C. Found: C,46.32; H,4.62; N,3.55. $C_{16}H_{18}BrNO_4S$ requires C,46.40; H,4.67; N,3.61%. δ($CDCl_3$): 2.40 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.60 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.01 (s,2H), 4.07 (m,2H), 6.02 (brs,1H), 7.02 (dd,1H), 7.21 (d,1H), 7.50 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 404/406 $(M+NH_4)^+$.

462

PREPARATION 38

Methyl 2-[4-(4-bromophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (32%), m.p. 100-102°C, from the title compound of Preparation 36 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 37. Found: C,44.95; H,4.26; N,3.65. $C_{14}H_{16}BrNO_4S$ requires C,44.93; H,4.31; N,3.74%. δ($DMSO_{d6}$): 2.47 (m,2H), 3.46 (t,2H), 3.70 (s,3H), 3.94 (m,2H), 4.37 (s,2H), 6.03 (s,1H), 7.40 (d,2H), 7.55 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 393 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 39

Methyl 4-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-tetrahydropyran-4-carboxylate

Bis-2-iodoethyl ether (3.9 g, 12 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 37 (3.6 g, 9.3 mmol), anhydrous potassium carbonate (3.8 g, 27.8 mmol) and anhydrous dimethylsulfoxide (50 ml), under nitrogen, at room temperature. After 18 hours, the reaction mixture was partitioned between ether and water, then the organic phase washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane : methanol (99:1) as eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to provide the title compound (3.43 g, 80%) as a colourless solid, m.p. 128-130°C. Found: C,49.92; H,5.40; N,2.90. $C_{16}H_{24}BrNO_5S$ requires C,49.78; H,5.28; N,3.06%. δ($CDCl_3$): 2.23 (m,2H), 2.40 (s,3H), 2.42 (m,2H), 2.58 (m,2H), 3.30 (m,2H), 3.58 (m,2H), 3.87 (s,3H), 4.00-4.10 (m,4H), 6.00 (brs,1H), 7.02 (dd,1H), 7.21 (d,1H), 7.49 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 477 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 40

Methyl 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Iodomethane (2 ml, 32.1 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 37 (5 g, 12.9 mmol), anhydrous potassium carbonate (5.4 g, 39.1 mmol) and anhydrous dimethylsulfoxide (50 ml), under nitrogen, at room temperature. After 24 hours, the reaction mixture was partitioned between ether and water, then the organic phase washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of ether:pentane (40:60 to 100:0), followed by crystallisation from diisopropyl ether, to furnish the title compound (4.7 g, 87%) as a colourless solid, m.p. 100-101°C. Found: C,49.00; H,5.33; N,3.28. $C_{17}H_{22}BrNO_4S$ requires C,49.04; H,5.33; N,3.36%. $\delta(CDCl_3)$: 1.67 (s,6H), 2.40 (s,3H), 2.58 (m,2H), 3.60 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.08 (m,2H), 6.00 (brs,1H), 7.03 (dd,1H), 7.21 (d,1H), 7.49 (d,1H).

PREPARATION 41

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

To a solution of the title compound of Preparation 37 (776 mg, 2 mmol) in degassed 1,2-dimethoxyethane (20 ml) was added 3-ethoxyphenylboronic acid (430 mg, 2.6 mmol), cesium fluoride (790 mg, 5.2 mmol), tri-o-tolylphosphine (61 mg, 0.2 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (91 mg, 0.1 mmol), then the reaction mixture heated under reflux for about 3 hours under nitrogen. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature, then diluted with dichloromethane and washed with water. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using dichloromethane as

eluant, followed by crystallisation from diisopropyl ether, to afford the title compound (665 mg, 78%) as a colourless solid, m.p. 79-81°C. Found: C,64.40; H,6.37; N,3.17. $C_{23}H_{27}NO_5S$ requires C,64.31; H,6.34; N,3.26%. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 2.31 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.63 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.03 (s,2H), 4.10 (m,4H), 6.08 (brs,1H), 6.84-6.93 (m,3H), 7.20-7.37 (m,4H). LRMS (Thermospray): 447 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 42

4-Bromo-2-methoxybiphenyl

n-Amyl nitrite (8.1 ml, 60 mmol) was slowly added to a stirred mixture of 4-bromo-2-methoxyaniline (J.Med.Chem., 1989, 32, 1936; 8.1 g, 60 mmol) and benzene (175 ml), under nitrogen, at about 50°C. When the addition was complete, the reaction mixture was heated under reflux for about 3 hours, then allowed to cool to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was azeotroped with tetrahydrofuran, then with ethyl acetate, and purified by flash chromatography, using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (100:0 to 95:5) to give the title compound (1.66 g) as a colourless solid, m.p. 50-52°C. δ($CDCl_3$): 3.77 (s,3H), 7.08 (s,1H), 7.14 (s,2H), 7.30 (m,1H), 7.36-7.41 (m,2H), 7.41-7.49 (m,2H).

PREPARATION 43

t-Butyl 4-hydroxy-4-(3-methoxy-4-phenylphenyl)piperidine-1-carboxylate

A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (4.4 ml, 11 mmol) was added over about 10 minutes to a stirred mixture of the title compound of Preparation 42 (2.6 g, 10 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (30 ml), under nitrogen, at about -75°C. After a further 1 hour, a solution of t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (2.2 g, 11 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 ml) was added

at such a rate that the reaction temperature was maintained below -60°C. The reaction mixture was stirred at about -75°C for 1 hour, then slowly warmed to room temperature and quenched with aqueous sodium chloride solution. The organic phase was separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography, using hexane:ethyl acetate (3:1) as eluant, yielded the title compound (3.4 g) as a colourless semi-solid. $\delta(CDCl_3)$: 1.50 (s,9H), 1.78 (m,2H), 2.04 (m,2H), 3.27 (m,2H), 3.83 (s,3H), 4.08 (m,2H), 7.09 (d,1H), 7.16 (s,1H), 7.27-7.37 (m,2H), 7.40 (m,2H), 7.52 (d, 2H).

PREPARATION 44

4-(3-Methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Trifluoroacetic acid (20 ml) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 43 (3.4 g, 11.9 mmol) in dichloromethane (20 ml) at room temperature. After a further 72 hours, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue basified with 1M aqueous sodium hydroxide solution. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, then the combined extracts washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to provide the title compound (2.79 g) as a pale yellow viscous oil. $\delta(CDCl_3)$: 1.73 (s,1H), 2.51 (m,2H), 3.14 (t,2H), 3.57 (m,2H), 3.83 (s,3H), 6.19 (s,1H), 7.01 (s,1H), 7.05 (d,2H), 7.27-7.37 (m,2H), 7.40 (t,2H), 7.52 (d, 2H).

LRMS (Thermospray): 266 $(M+H)^+$.

PREPARATION 45

Methyl 2-[4-(3-methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide (1.0 ml, 4.4 mmol) was added dropwise

to a stirred solution of the title compound of Preparation 44 (1.95 g, 7.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (40 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, then a solution of methyl chlorosulphonylacetate (1.5 g, 8.8 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for about 1.5 hours and then saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50 ml) added. The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 100 ml), then the combined extracts dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, to furnish the title compound (1.0 g) as a pale yellow solid solid, m.p. 92-95°C. Found: C,62.24; H,5.70; N,3.42. $C_{21}H_{23}NO_5S$ requires C,62.82; H,5.77; N,3.49%. δ($CDCl_3$): 2.73 (m,2H), 3.67 (t,2H), 3.84 (s,3H), 3.86 (s,3H), 4.06 (s,2H), 4.08 (m,2H), 6.12 (s,1H), 6.98 (s,1H), 7.04 (d,2H), 7.27-7.37 (m,2H), 7.44 (t,2H), 7.56 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 402 $(M)^+$.

PREPARATION 46

t-Butyl 4-(3-fluoro-4-phenylphenyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless oil (67%), from 4-bromo-3-fluorobiphenyl and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. δ($CDCl_3$):): 1.50 (s,9H), 1.78 (m,2H), 2.03 (m,2H), 3.26 (t,2H), 4.05 (m,2H), 7.27-7.51 (m,6H), 7.57 (d, 2H).

PREPARATION 47

4-(3-Fluoro-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a colourless solid (90%), m.p. 79-82°C, from the title compound of Preparation 46 and trifluoroacetic acid, using the procedure of

Preparation 44. δ($CDCl_3$): 1.85 (s,1H), 2.49 (m,2H), 3.13 (t,2H), 3.58 (m,2H), 6.24 (brs, 1H), 7.12-7.27 (m,2H), 7.35-7.52 (m,4H), 7.59 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 253 $(M)^+$.

PREPARATION 48

Methyl 2-[4-(3-fluoro-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (38%), from the title compound of Preparation 47 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 45. δ($DMSO_{d6}$): 2.60 (m,2H), 3.47 (t,2H), 3.68 (s,3H), 3.96 (s,2H), 4.37 (s,2H), 6.33 (brs,1H), 7.34-7.57 (m,8H).
LRMS (Thermospray): 407 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 49

Methyl 2-[4-(3-methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Iodomethane (0.2 ml, 3.4 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 45 (0.54 g, 1.4 mmol), anhydrous potassium carbonate (0.56 g, 4.1 mmol) and anhydrous dimethylsulphoxide (5 ml), then the reaction mixture stirred at room temperature for about 16 hours. The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water, then the organic phase washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (540 mg) as a pale yellow oil.
δ($CDCl_3$): 1.69 (s,6H), 2.67 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.84 (s,3H), 4.14 (m,2H), 6.09 (s,1H), 6.98 (s,1H), 7.03 (d,2H); 7.27-7.37 (m,2H), 7.42 (t,2H), 7.54 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 430 $(M+H)^+$.

PREPARATION 50

2-[4-(3-Methoxy-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.2 ml, 1.2 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 49 (250 mg, 0.58 mmol) in methanol (5 ml). The resulting solution was heated at 50°C for about 2 hours, then allowed to cool to room temperature and poured into ethyl acetate. This mixture was washed with 2M hydrochloric acid, then the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the title compound (210 mg) as a pale yellow , semi- solid. δ($CDCl_3$): 1.69 (s,6H), 2.67 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.83 (s,3H), 4.17 (m,2H), 6.08 (s,1H), 6.97 (s,1H), 7.03 (d,2H), 7.27-7.36 (m,2H), 7.40 (t,2H), 7.53 (d,2H).
LRMS (Thermospray): 433 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 51

4-Bromo-2-methoxyphenyldiazonium tetrafluoroborate

A solution of 4-bromo-2-methoxyaniline (J. Med.Chem., 1989, 32, 1936; 17.9 g, 88.6 mmol) in anhydrous ether (350 ml) was added over about 1 hour to boron trifluoride etherate (27 ml, 212 mmol) at -15°C. The resulting solution was stirred at -15°C for about 5 minutes and then a solution of t-butyl nitrite (11.4 ml, 106 mmol) in anhydrous ether (100 ml) was added slowly, keeping the internal temperature at around -15°C. The reaction mixture was stirred at -15°C for a further 15 minutes and then at 4°C for about 4 hours. Pentane was added and the resulting precipitate collected, washed with pentane and dried under reduced pressure to yield the title compound (20.1 g) as a purple solid.
δ(CD_3CN): 4.20 (s,3H), 7.58 (d,1H), 7.80 (s,1H), 8.16 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 301 $(M)^+$.

PREPARATION 52

4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methoxybromobenzene

Anhydrous 1,4-dioxan (80 ml) was added to a mixture of the title compound Preparation 51 (8.0 g, 26.6 mmol), 3-ethoxyphenylboronic acid (5.3 g, 31.9 mmol) and palladium(II) acetate (0.35 g, 1.3 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for about 16 hours. The resulting mixture was diluted with water (100 ml) and ether (100 ml), filtered and the filtrate extracted with ether (2 x 100 ml). The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and then evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography, using pentane:ether (20:1) as eluant, provided the title compound (6.9 g) as a colourless oil. δ($CDCl_3$): 1:45 (t,3H), 3.83 (s,3H), 4.10 (q,2H), 6.89 (d,1H), 7.06 (d,2H), 7.10-7.24 (m,3H), 7.27-7.38 (m,1H). LRMS (APCI): 308 $(M+H)^+$.

PREPARATION 53

t-Butyl 4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless oil (60%), from the title compound of Preparation 52 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. δ($CDCl_3$): 1.44 (t,3H), 1.50 (s,9H), 1.79 (m,2H), 2.03 (m,2H), 3.27 (t,2H), 3.83 (s,3H), 4.06 (m,4H), 6.86 (d,1H), 7.08 (m,3H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (m,2H).

PREPARATION 54

4-[4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale yellow viscous oil (91%), from the title compound of Preparation 53 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 44.

466

δ($CDCl_3$): 1.44 (t,3H), 2.53 (m,2H), 3.16 (t,2H), 3.58 (s,2H), 3.83 (s,3H), 4.07 (q,2H), 6.19 (brs,1H), 6.86 (d,1H), 7.00 (s,1H), 7.07 (m,3H), 7.31 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 310 $(M+H)^+$.

PREPARATION 55

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a yellow semi-solid (22%), from the title compound of Preparation 54 and methyl chlorosuphonylacetate, using the procedure of Preparation 45. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 2.69 (m,2H), 3.65 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.84 (s,3H), 4.04 (s,2H), 4.08 (m,4H), 6.10 (brs,1H), 6.87 (d,1H), 6.96 (s,1H), 7.02 (d,1H), 7.09 (m,2H), 7.31 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 446 $(M+H)^+$.

PREPARATION 56

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

To a solution of the title compound of Preparation 38 (250 mg, 0.7 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (8 ml) was added 3-ethoxyphenylboronic acid (168 mg, 1.0 mmol), cesium fluoride (226 mg, 1.5 mmol), tri-o-tolylphosphine (21 mg, 0.07 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (31 mg, 0.035 mmol), then the reaction mixture heated under reflux for about 4 hours under nitrogen. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature, then diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue triturated with hexane-ether to furnish the title

compound (222 mg) as a pale yellow solid, m.p. 120-122°C. Found: C,64.25; H,6.01; N,2.99. $C_{22}H_{25}NO_5S$ requires C,63.60; H,6.06; N,3.37%. δ($DMSO_{d6}$): 1.32 (t,3H), 2.62 (m,2H), 3.50 (t,2H), 3.71 (s,3H), 3.98 (d,2H), 4.10 (q,2H), 4.37 (s,2H), 6.27 (brs,1H), 6.91 (d,1H), 7.18 (s,1H), 7.22 (d,1H), 7.36 (t,1H), 7.52 (d,2H), 7.66 (d,2H).

LRMS (Thermospray): 433 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 57

4-Bromo-2-methylphenyldiazonium tetrafluoroborate

Obtained as a yellow solid (93%), from 4-bromo-2-methylaniline and t-butyl nitrite, using the procedure of Preparation 51. δ(CD_3CN): 2.70 (s,3H), 7.93 (d,1H), 8.04 (s,1H), 8.50 (d,1H).

PREPARATION 58

4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylbromobenzene

Obtained as a pale yellow oil (25%), from the title compound of Preparation 57 and 3-methoxyphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 52. δ($CDCl_3$): 2.15 (s,3H), 3.84 (s,3H), 6.79-6.94 (m,3H), 7.09 (s,1H), 7.33 (d,1H), 7.37 (d,1H), 7.43 (s,1H).

PREPARATION 59

t-Butyl 4-hydroxy-4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless oil (63%), from the title compound of Preparation 58 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.79 (m,2H), 2.04 (m,2H), 2.19 (s,3H), 3.27 (t,2H), 3.83 (s,3H), 4.06 (m,2H), 6.85 (s,1H), 6.90 (d,2H), 7.26 (m, 1H), 7.34 (t,2H), 7.38 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 399 $(M+H)^+$.

PREPARATION 60

4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale yellow semi-solid (93%), from the title compound of Preparation 59 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 44. δ($CDCl_3$), 2.30 (s,3H), 2.42 (s,2H), 3.15 (t,2H), 3.57 (s,2H), 3.83 (s,3H), 6.18 (brs,1H), 6.90 (m,3H), 7.16-7.36 (m, 4H).
LRMS (Thermospray): 280 $(M+H)^+$.

PREPARATION 61

Methyl 2-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

A solution of methyl chlorosulphonylacetate (0.65 g, 3.7 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added dropwise to a stirred solution of the title compound of Preparation 60 (0.92 g, 3.3 mmol) and 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (0.76 g, 4.9 mmol) in dichloromethane (20 ml) at about 0°C, the cooling bath removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hours, then diluted with dichloromethane. The resulting mixture was washed with 0.1 M hydrochloric acid, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, to afford the title compound (250 mg) as a colourless solid, m.p. 83-85°C. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.69 (m,2H), 3.66 (t,2H), 3.85 (s,3H), 3.86 (s,3H), 4.03 (s,2H), 4.11 (m,2H), 6.09 (brs,1H), 6.83-6.97(m,3H), 7.17-7.35 (m, 4H).
LRMS (Thermospray): 416 $(M+H)^+$.

PREPARATION 62

3-Ethylphenylboronic acid

n-Butyllithium (11 ml of a 2.5M solution in hexane, 28 mmol) was added to a stirred solution of 3-ethylbromobenzene (Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 2456; 4.6 g, 25 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 ml), whilst keeping the internal temperature below -60°C. The mixture was stirred at about -70°C for 1 hour, then trimethylborate (4.4 ml, 38 mmol) added dropwise, again whilst keeping the internal temperature below -60°C. The reaction mixture was stirred at -70°C for 30 minutes, then slowly allowed to warm to room temperature. 2M Hydrochloric acid was added, the mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml) and the combined extracts concentrated under reduced pressure The residue was dissolved in ether (50 ml), the solution extracted with 1M aqueous sodium hydroxide solution (2 x 30 ml) and the aqueous phase acidified with 2M hydrochloric acid, then extracted with ether (3 x 50 ml). The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid (0.9 g, 24%). $\delta(DMSO_{d6})$: 1.17 (t,3H), 2.57 (q,2H), 7.22 (t,2H), 7.57 (t,1H), 7.61 (s,1H), 7.93 (s,2H).

PREPARATION 63

Methyl 2-(4-[4-(3-ethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl)acetate

Obtained as a yellow solid (75%), m.p. 58-60°C, from the title compounds of Preparation 62 and Preparation 37, using the procedure of Preparation 41. $\delta(CDCl_3)$: 1.27 (t,3H), 2.50 (s,3H), 2.68 (m,4H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.03 (s,2H), 4.10 (s,2H), 6.08 (brs,1H), 7.14-7.37 (m,7H). LRMS (Thermospray): 431 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 64

Methyl 4-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylate

Obtained as a glassy solid (20%), from the title compound of Preparation 61 and bis-2-iodoethyl ether, using the procedure of Preparation 39. δ($CDCl_3$): 2.20-2.34 (m,5H), 2.45 (m,2H), 2.67 (m,2H), 3.33 (t,2H), 3.62 (m,2H), 3.83 (s,3H), 3.89 (s,3H), 4.01 (m,2H), 4.10 (m,2H), 6.05 (brs,1H), 6.91 (m,3H), 7.23-7.36 (m,4H).

LRMS (APCI): 486 $(M+H)^+$.

PREPARATION 65

4-[4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

Obtained as a pale yellow solid (93%), m.p. 180-190°C, from the title compound of Preparation 64, using the procedure of Preparation 50. δ($CDCl_3$): 2.20-2.33 (m,5H), 2.43 (m,2H), 2.65 (m,2H), 3.43 (t,2H), 3.67 (m,2H), 3.82 (s,3H), 4.04 (m,2H), 4.14 (m,2H), 6.04 (brs,1H), 6.88 (m,3H), 7.21-7.36 (m,4H).

PREPARATION 66

Methyl 4-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-tetrahydropyran-4-carboxylate

A stirred mixture of the title compound of Preparation 64 (315 mg, 0.65 mmol), ammonium formate (200 mg, 3.2 mmol), 10% palladium on carbon (50 mg) and methanol (5 ml) was heated under reflux for 1.5 hours, then allowed to cool and filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ether and water. The organic phase was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue crystallised

from methanol to yield the title compound (215 mg) as a white solid, m.p. 137-139°C. δ($CDCl_3$): 1.75-1.94 (m,4H), 2.19 (d,1H), 2.22 (d,1H), 2.27 (s,3H), 2.43 (m,2H), 2.66 (m,1H), 3.07 (t,2H), 3.32 (t,2H), 3.83 (s,3H), 3.90 (s,3H), 3.96 (m,2H), 4.00 (d,1H), 4.02 (d,1H), 6.87 (m,3H), 7.08 (m,2H), 7.19 (d,1H), 7.32 (m,1H).

LRMS (APCI): 486 $(M+H)^+$.

PREPARATION 67

4-[4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

Obtained as a white solid (84%), m.p. 225-226°C, from the title compound of Preparation 66, using the procedure of Preparation 50, but with a mixture of methanol (5 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) as solvent. Found: C,63.04; H, 6.59; N, 2.91. $C_{25}H_{31}NO_6S$ requires C, 63.40; H, 6.60; N, 2.96%. δ($DMSO_{d6}$): 1.60 (m,2H), 1.80 (m,2H), 1.93 (dt,2H), 2.20 (s,3H), 2.24 (m,2H), 2.68 (m,1H), 3.05 (t,2H), 3.20 (t,2H), 3.75 (s,3H), 3.77 (m,2H), 3.88 (d,1H), 3.92 (d,1H), 6.86 (m,3H), 7.11 (m,3H), 7.31 (m,1H), 13.80 (brs,1H).

LRMS (APCI): 474 $(M)^+$.

PREPARATION 68

3-Methoxy-4-(3-methoxyphenyl)bromobenzene

Obtained as a pale yellow oil (78%), from the title compound of Preparation 51 and 3-methoxyphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 52. Found: C, 57.77; H, 4.51. $C_{14}H_{13}BrO_2$ requires C, 57.36; H, 4.47. δ($CDCl_3$): 3.82 (s,3H), 3.86 (s,3H), 6.91 (d,1H), 7.03-7.39 (m,6H).

LRMS (Thermospray): 311 $(M+NH_4)^+$.

469

PREPARATION 69

t-Butyl 4-hydroxy-4-[3-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless oil (67%), from the title compound of Preparation 68 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.79 (m,2H), 2.06 (m,2H), 3.28 (t,2H), 3.83 (s,6H), 4.06 (m,2H), 6.88 (d,1H), 7.08 (m,3H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 436 $(M+Na)^+$.

PREPARATION 70

4-[3-Methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

A stirred solution of the title compound of Preparation 69 (6.7 g, 16.2 mmol) and p-toluenesulphonic acid (6.17 g, 32.5 mmol) in toluene (70 ml) was heated under reflux in a Dean-Stark apparatus until water removal was complete (ca. 4 hours), then allowed to cool and diluted with ethyl acetate (100 ml). The resulting mixture was washed with 1M aqueous sodium hydroxide solution (3 x 50 ml), then the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to provide the title compound (3.3 g) as a yellow oil.
δ($CDCl_3$): 1.80 (brs,1H), 2.50 (m,2H), 3.14 (t,2H), 3.57 (m,2H), 3.84 (s,6H), 6.20 (brs,1H), 6.88 (d,1H), 6.98-7.36 (m, 6H).
LRMS (Thermospray): 296 $(M+H)^+$.

PREPARATION 71

Methyl 2-(4-[3-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl)acetate

Obtained as a yellow semi-solid (40%), from the title compound of Preparation 70 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of

Preparation 45. Found: C,58.87; H, 5.65; N, 3.11. $C_{22}H_{25}NO_6S$; 1.00 H_2O requires C, 58.78; H, 6.05; N, 3.12%. δ($CDCl_3$): 2.71 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.84 (s,6H), 4.02 (s,2H), 4.11 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 6.88 (d,1H), 6.97 (s,1H), 7.02 (d,1H), 7.12 (m,2H), 7.32 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 449 $(M+H)^+$.

PREPARATION 72

Methyl 2-[4-[3-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless semi-solid (40%), from the title compound of Preparation 71 and iodomethane, using the procedure of Preparation 49. Found: C,62.30; H, 6.29; N, 3.00. $C_{24}H_{29}NO_6S$ requires C, 62.73; H, 6.36; N, 3.05%. δ($CDCl_3$): 1.68 (s,6H), 2.67 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.84 (s,3H), 3.85 (s,3H), 4.13 (m,2H), 6.07 (brs,1H), 6.88 (d,1H), 6.97 (s,1H), 7.02 (d,1H), 7.13 (m,2H), 7.31 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 460 $(M+H)^+$.

PREPARATION 73

Methyl 2-[4-[3-methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless solid (80%), m.p. 140-142°C, from the title compound of Preparation 72, using the procedure of Preparation 66. Found: C,62.31; H, 6.87; N, 2.91. $C_{24}H_{31}NO_6S$ requires C, 62.45; H, 6.77; N, 3.03%. δ($CDCl_3$): 1.66 (s,6H), 1.87 (m,4H), 2.49 (m,1H), 3.09 (t,2H), 3.82 (s,6H), 3.84 (s,3H), 3.93 (m,2H), 6.81 (s,1H), 6.86 (d,2H), 7.08 (m,2H), 7.29 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 462 $(M+H)^+$.

PREPARATION 74

2-[4-[3-Methoxy-4-(3-methoxyphenyl)phenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

Obtained as a colourless solid (80%), m.p. 164-165°C, from the title compound of Preparation 73, using the procedure of Preparation 50. Found: C,61.64; H, 6.53; N, 3.06. $C_{23}H_{29}NO_6S$ requires C, 61.73; H, 6.53; N, 3.13%. δ($CDCl_3$): 1.69 (s,6H), 1.87 (m,4H), 2.69 (m,1H), 3.10 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.82 (s,3H), 4.02 (m,2H), 6.80 (s,1H), 6.87 (m,2H), 7.07 (m,2H), 7.27 (m,2H). LRMS (Thermospray): 465 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 75

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a pale yellow oil (29%), from the title compound of Preparation 55 and iodomethane, using the procedure of Preparation 49. Found: C,62.99; H, 6.64; N, 2.88. $C_{25}H_{31}NO_6S$ requires C, 63.40; H, 6.60; N, 2.96%. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 1.67 (s,6H), 2.66 (m,2H), 3.63 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.83 (s,3H), 4.07 (q,2H), 4.13 (m,2H), 6.07 (brs,1H), 6.87 (d,1H), 6.96 (s,1H), 7.02 (d,1H), 7.10 (m,2H), 7.31 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 474 $(M+H)^+$.

PREPARATION 76

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless semi-solid (83%) from the title compound of Preparation 75, using the procedure of Preparation 66. Found: C,62.86; H, 7.12; N, 2.68. $C_{25}H_{33}NO_6S$ requires C, 63.14; H, 6.99; N, 2.95%. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 1.67 (s,6H), 1.86 (m,4H), 2.70 (m,1H), 3.09 (t,2H), 3.82 (s,6H), 3.97 (m,2H), 4.06 (q,2H), 6.80 (s,1H), 6.86 (m,2H), 7.08 (m,2H), 7.27 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 476 $(M+H)^+$.

PREPARATION 77

2-[4-[4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methoxyphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoic acid

Obtained as a colourless solid (95%), from the title compound of Preparation 76, using the procedure of Preparation 50. Found: C,61.92; H, 7.00; N, 2.72. $C_{24}H_{31}NO_6S$ requires C, 62.45; H, 6.77; N, 3.03%. δ($CDCl_3$): 1.42 (t,3H), 1.70 (s,6H), 1.87 (m,4H), 2.70 (m,1H), 3.11 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.04 (m,4H), 6.80 (s,1H), 6.85 (d,2H), 7.08 (m,2H), 7.27 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 479 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 78

Methyl 4-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylate

Obtained as a colourless foam (86%), from the title compound of Preparation 39 and 3-ethoxyphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 41, but with methanol:dichloromethane (1:99) as eluant. δ($CDCl_3$): 1.42 (t,3H), 2.22 (m,2H), 2.28 (s,3H), 2.44 (d,2H), 2.65 (m,2H), 3.34 (dd,2H), 3.60 (m,2H), 3.90 (s,3H), 4.00-4.15 (m,6H), 6.03 (brs,1H), 6.83-6.92 (m,3H), 7.20-7.36 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 500 $(M+H)^+$.

PREPARATION 79

4-[4-[4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (2.3 ml, 2.3 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 78 (290 mg, 0.58 mmol) in a mixture of methanol (10 ml) and 1,4-dioxan (2 ml). The resulting solution was heated at 80°C for about 5 hours, then allowed to cool to room

471

temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 1M hydrochloric acid and ethyl acetate, then the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was crystallised from diisopropyl ether to furnish the title compound (220 mg) as a colourless solid, m.p. 203-205°C. Found: C,64.14; H, 6.47; N, 2.87. $C_{28}H_{31}NO_6S$ requires C, 64.31; H, 6.44; N, 2.89%. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 2.27 (m,2H), 2.29 (s,3H), 2.42 (d,2H), 2.68 (m,2H), 3.42 (dd,2H), 3.67 (m,2H), 4.00-4.18 (m,6H), 6.04 (brs,1H), 6.82-6.93 (m,3H), 7.20-7.35 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 486 $(M+H)^+$.

PREPARATION 80

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless solid (80%), m.p. 75-76°C, from the title compound of Preparation 41 and iodomethane, using the procedure of Preparation 40. Found: C,65.55; H, 6.82; N, 2.98. $C_{28}H_{31}NO_6S$ requires C, 65.62; H, 6.83; N, 3.06%. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 1.68 (s,6H), 2.28 (s,3H), 2.65 (m,2H), 3.62 (m,2H), 3.81 (s,3H), 4.06 (q,2H), 4.12 (m,2H), 6.06 (brs,1H), 6.83-6.92 (m,3H), 7.20-7.35 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 458 $(M+H)^+$.

PREPARATION 81

2-[4-[4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

Obtained as a colourless amorphous solid (50%), from the title compound of Preparation 80, using the procedure of Preparation 79, but with purification by flash chromatography using methanol:dichloromethane (2:98).

δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 1.68 (s,6H), 2.25 (s,3H), 2.60 (m,2H), 3.62 (m,2H), 4.05 (q,2H), 4.15 (m,2H), 6.03 (brs,1H), 6.78-6.90 (m,3H), 7.20-7.35 (m,4H).

LRMS (APCI): 444 $(M+H)^+$.

PREPARATION 82

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless amorphous solid (99%), from the title compound of Preparation 41, using the procedure of Preparation 66. δ($CDCl_3$): 1.43 (t,3H), 1.85 (m,2H), 1.97 (m,2H), 2.28 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.01 (m,2H), 3.84 (s,3H), 3.98 (s,2H), 4.01 (m,2H), 4.05 (q,2H), 6.80-6.90 (m,3H), 7.05-7.34 (m,4H).

LRMS (Thermospray): 432 $(M+H)^+$.

PREPARATION 83

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless gum (91%), from the title compound of Preparation 82 and iodomethane, using the procedure of Preparation 40. δ($CDCl_3$): 1.42 (t,3H), 1.67 (s,6H), 1.80-1.95 (m,4H), 2.29 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.10 (m,2H), 3.82 (s,3H), 3.97 (m,2H), 4.06 (q,2H), 6.82-6.90 (m,3H), 7.06-7.35 (m,4H).

LRMS (Thermospray): 460 $(M+H)^+$.

PREPARATION 84

2-[4-[4-(3-Ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoic acid

Obtained as a colourless solid (72%), m.p. 125-128°C, from the title

472

compound of Preparation 83, using the procedure of Preparation 79, except that the crude product was flash chromatographed using methanol : dichloromethane (3:97), before crystallisation from diisopropyl ether. Found: C,64.14; H, 7.01; N, 3.06. $C_{24}H_{31}NO_5S$ requires C, 64.69; H, 7.01; N, 3.14%. δ($CDCl_3$): 1.41 (t,3H), 1.68 (s,6H), 1.77-1.97 (m,4H), 2.26 (s,3H), 2.66 (m,1H), 3.10 (m,2H), 4.00-4.10 (m,4H), 6.80-6.90 (m,3H), 7.03-7.35 (m,4H).
LRMS (APCI): 446 $(M+H)^+$.

PREPARATION 85

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(pyridin-2-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

A stirred solution of the title compound of Preparation37 (206 mg, 0.53 mmol), 2-(tri-n-butylstannyl)pyridine (Tetrahedron, 1997 53, 859; 295 mg, 0.80 mmol), tri-o-tolylphosphine (50 mg, 0.16 mmol), palladium(II) acetate (12 mg, 0.05 mmol) and triethylamine (0.2 ml, 1.44 mmol) in anhydrous acetonitrile (6 ml), under nitrogen, was heated under reflux for 6 hours. Additional portions of tri-o-tolylphosphine (50 mg, 0.16 mmol) and palladium(II) acetate (12 mg, 0.05 mmol) were added, then reflux continued for a further 24 hours. The resulting, cool mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution, then the separated organic phase washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of hexane:ethyl acetate (100:0 to 55:45), to afford the title compound (20 mg, 10%) as a colourless amorphous solid. δ($CDCl_3$): 2.39 (s,3H), 2.68 (m,2H), 3.65 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.23-7.30 (m,3H), 7.40 (m,2H), 7.75 (dd,1H), 8.70 (d,1H).
LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PREPARATION 86

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(pyridin-3-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless foam (78%), from the title compound of Preparation 37 and 3-(tri-n-butylstannyl)pyridine, using the procedure of Preparation 85, except that the reaction time was 5 hours at reflux followed by 72 hours at room temperature. Found: C, 62.07; H, 5.78; N, 7.09. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requires C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25%. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.68 (t,2H), 3.83 (s,3H), 4.03 (s,2H), 4.14 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.20-7.40 (m,4H), 7.66 (d,1H), 8.60 (m,2H).
LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PREPARATION 87

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless foam (54%), from the title compound of Preparation 37 and 4-(tri-n-butylstannyl)pyridine, using the procedure of Preparation 85. Found: C, 61.98; H, 5.80; N, 7.13. $C_{20}H_{22}N_2O_4S$ requires C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25%. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.20-7.30 (m,5H), 8.66 (d,2H).
LRMS (APCI): 387 $(M+H)^+$.

PREPARATION 88

6-Ethoxy-2-(tri-n-butylstannyl)-pyridine

A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (4.5 ml, 11.3 mmol) was added to a stirred solution of 2-bromo-6-ethoxypyridine (Rec. Trav. chim., 1965, 84, 53; 2.1g, 11.3 mmol) in anhydrous ether (25 ml), under nitrogen, at about -40°C. After about 20 minutes, tri-n-butyltin chloride (3.1 ml, 11.4 mmol) was

473

slowly added and, after a further 15 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution, then the organic phase separated, washed with water, dried (MgSO4) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of pentane:dichloromethane (100:0 to 80:20), to give the title compound (1.6 g, 34%) as a colourless oil. δ($CDCl_3$): 0.90 (t,9H), 1.08 (t,6H), 1.30-1.42 (m,9H), 1.58 (m,6H), 4.40 (q,2H), 6.53 (d,1H), 6.97 (d,1H), 7.39 (dd,1H).

PREPARATION 89

Methyl 2-{4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoate

A stirred mixture of the title compounds of Preparation 40 (500 mg, 1.2 mmol) and Preparation 88 (745 mg, 1.8 mmol), tri-o-tolylphosphine (109 mg, 0.36 mmol), palladium(II) acetate (30 mg, 0.13 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (30 mg, 0.025mmol), triethylamine (0.45 ml, 3.2 mmol) and anhydrous acetonitrile (15 ml), under nitrogen, was heated under reflux for 18 hours. The cool mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution, then the organic phase separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of pentane:ether (95:5 to 80:20), to yield the title compound (290 mg, 52%) as a colourless foam. δ($CDCl_3$): 1.40 (t,3H), 1.68 (s,6H), 2.46 (s,3H), 2.66 (m,2H), 3.63 (m,2H), 3.81 (s,3H), 4.12 (m,2H), 4.40 (q,2H), 6.07 (brs,1H), 6.68 (d,1H), 6.98 (d,1H), 7.26 (m,2H), 7.40 (d,1H), 7.60 (dd,1H). LRMS (APCI): 459 $(M+H)^+$.

PREPARATION 90

Methyl 2-[4-[4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]- 2-methylpropanoate

A stirred solution of the title compound of Preparation 89 (280 mg, 0.6 mmol) in methanol (12 ml) was hydrogenated at 345 kPa (50psi) pressure over 10% palladium on carbon (50 mg) for 18 hours, then the resulting mixture filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography, using an elution gradient of pentane:ether (90:10 to 70:30), to provide the title compound (70 mg, 25%) as a colourless foam. $\delta(CDCl_3)$: 1.40 (t,3H), 1.67 (s,6H), 1.82 (m,2H), 1.89 (m,2H), 2.43 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.08 (m,2H), 3.81 (s,3H), 3.95 (brd,2H), 4.38 (q,2H), 6.67 (d,1H), 6.96 (d,1H), 7.10 (m,2H), 7.38 (d,1H), 7.60 (dd,1H).
LRMS (APCI): 461 $(M+H)^+$.

PREPARATION 91

2-[4-[4-(6-Ethoxypyridin-2-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoic acid

A solution of the title compound of Preparation 91 (68 mg, 0.15 mmol) in a mixture of 1,4-dioxan (2 ml) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (0.26 ml, 0.26 mmol) was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting solution was diluted with water (20 ml), acidified with glacial acetic acid to pH ~4 and extracted with ethyl acetate. The extract was dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound (60 mg, 87%) as a colourless solid, m.p. 178-179°C. Found: C, 61.53; H, 6.81; N, 6.09. $C_{23}H_{30}N_2O_5S$ requires C, 61.86; H, 6.77; N, 6.27%. $\delta(CDCl_3)$: 1.39 (t,3H), 1.68 (s,6H), 1.82 (m,2H), 1.90 (m,2H), 2.43 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.10 (m,2H), 4.00 (brd,2H), 4.38 (q,2H), 6.65 (d,1H), 6.96 (d,1H), 7.10 (m,2H), 7.38 (d,1H), 7.60 (dd,1H).

PREPARATION 92

Methyl 4-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylate

Obtained as a colourless solid (67%), m.p. 203-206°C, from the title compound of Preparation 8 and bis-2-iodoethyl ether, using the procedure of Preparation 39. δ($CDCl_3$): 2.25 (m,2H), 2.44 (d,2H), 2.66 (m,2H), 3.32 (t,2H), 3.61 (m,2H), 3.90 (s,3H), 4.01 (dd,2H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.30-7.62 (m,9H).

LRMS (Thermospray): 442 $(M+H)^+$.

PREPARATION 93

4-[4-(4-Phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

Obtained as a colourless solid (66%), m.p. 214°C, from the title compound of Preparation 92, using the procedure of Preparation 79. δ($CDCl_3$): 2.27 (m,2H), 2.42 (d,2H), 2.66 (m,2H), 3.41 (t,2H), 3.62 (m,2H), 4.04 (dd,2H), 4.15 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.30-7.48 (m,5H), 7.58 (m,4H).

LRMS (APCI): 427 $(M+H)^+$.

PREPARATION 94

Methyl 4-[4-[4-(4-ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylate

Obtained as a colourless solid (66%), 140-141°C, from the title compound of Preparation 39 and 4-ethoxyphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 41, but with ethyl acetate:hexane (30:70) as eluant. Found: C, 64.59; H, 6.60; N, 2.74. $C_{27}H_{33}NO_6S$ requires C, 64.91; H, 6.66; N, 2.80%. δ($DMSO_{d6}$): 1.34 (t,3H), 2.00 (m,2H), 2.22 (s,3H), 2.28 (d,2H), 2.55

(brs,2H), 3.19 (t,2H), 3.50 (brs,2H), 3.80 (s,3H), 3.90 (dd,2H), 3.99 (brs,2H), 4.06 (q,2H), 6.17 (brs,1H), 6.96 (d,2H), 7.14 (d,1H), 7.22 (d,2H), 7.28 (d,1H), 7.33 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 500 $(M+H)^+$.

PREPARATION 95

4-[4-[4-(4-Ethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

Obtained as a colourless solid (56%), m.p. 212-214°C, from the title compound of Preparation 94, using the procedure of Preparation 79. $\delta(CDCl_3)$: 1.34 (t,3H), 1.98 (m,2H), 2.22 (s,3H), 2.24 (d,2H), 2.55 (brs,2H), 3.19 (t,2H), 3.52 (brs,2H), 3.90 (dd,2H), 4.01 (brs,2H), 4.04 (q,2H), 6.17 (brs,1H), 6.96 (d,2H), 7.13 (d,1H), 7.22 (d,2H), 7.28 (d,1H), 7.33 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 486 $(M+H)^+$.

PREPARATION 96

Methyl 2-[4-[4-(3-formylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless gum (86%),from the title compound of Preparation 37 and 3-formylphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 41, but with methanol:dichloromethane (1:99) as eluant. $\delta(CDCl_3)$: 2.30 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.12 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.20-7.33 (m,3H), 7.60 (m,2H), 7.85 (m,2H), 10.08 (s,1H).

LRMS (APCI): 414 $(M+H)^+$.

PREPARATION 97

Methyl 2-[4-[4-(3-hydroxymethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

The title compound of Preparation 96 (303 mg, 0.73 mmol) was

dissolved in a mixture of methanol (15 ml) and 1,2-dimethoxyethane (5 ml), polymer-supported borohydride on Amberlite™ IRA-400 (360 mg, 0.91 mmol) added and the reaction mixture stirred for 3 hours at room temperature. The resin was removed by filtration and the filtrate evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless foam (270 mg, 90%). δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.12 (m,2H), 4.77 (brs,2H), 6.10 (brs,1H), 7.20-7.50 (m,7H).
LRMS (Thermospray): 416 $(M+H)^+$.

PREPARATION 98

Quinolin-3-yiboronic acid

A 2.5M solution of n-butyllithium in hexane (4.4 ml, 11 mmol) was slowly added to a stirred solution of 3-bromoquinoline (2.08 g, 10 mmol) in anhydrous ether (20 ml), under nitrogen, at -75°C. After a further 20 minutes at -75°C, trimethylborate (1.46 ml, 13 mmol) was added, whereupon the red colour changed to yellow. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and quenched with water, followed by 1M aqueous sodium hydroxide solution (10 ml). The resulting mixture was stirred for 30 minutes and then glacial acetic acid added until a pH ~5-6 was attained, which generated a gummy precipitate. Diisopropyl ether was added to this mixture, stirring continued for 1 hour and then the clear aqueous and organic phases were decanted from the solid and discarded. The solid residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow solid (580 mg, 34%). Found: C, 62.74; H, 4.11; N, 7.92. $C_9H_8BNO_2$ requires C, 62.49; H, 4.66; N, 8.10%. δ($DMSO_{d6}$): 7.59 (t,1H), 7.76 (t,1H), 7.98 (m,2H), 8.42 (brs,2H,exchangeable), 8.70 (s,1H), 9.18 (s,1H).

PREPARATION 99

Methyl 2-methyl-2-[4-[3-methyl-4-(quinolin-3-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanoate

Obtained as a colourless solid (82%), m.p. 149-151°C, from the title compounds of Preparation 40 and Preparation 98, using the procedure of Preparation 41, but using 25% 1-methylpyrrolidin-2-one in 1,2-dimethoxyethane as the reaction solvent and ether:pentane (80:20) as eluant for flash chromatography. Found: C, 67.02; H, 6.20; N, 5.78. $C_{29}H_{30}N_2O_4S$ requires C, 67.22; H, 6.08; N, 6.03%. δ($CDCl_3$): 1.67 (s,6H), 2.36 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.65 (m,2H), 3.82 (s,3H), 4.13 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.32 (m,3H), 7.60 (t,1H), 7.75 (t,1H), 7.87 (d,1H), 8.10 (s,1H), 8.16 (d,1H), 8.93 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 465 $(M+H)^+$.

PREPARATION 100

2-Methyl-2-[4-[3-methyl-4-(quinolin-3-yl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propionic acid

A solution of the title compound of Preparation 99 (500 mg, 1.08 mmol) in a mixture of 1,4-dioxan (5 ml), methanol (10 ml) and 1M aqueous sodium hydroxide solution (3.2 ml, 3.2 mmol) was stirred under reflux for 30 minutes. The resulting solution was allowed to cool, acidified with glacial acetic acid to pH ~4; diluted with water (15 ml) and the resulting mixture partially evaporated under reduced pressure until crystallisation occurred. The solid was collected and dried to yield the title compound (440 mg, 90%) as a colourless solid, m.p. 222-224°C. Found: C, 66.17; H, 5.77; N, 6.15. $C_{25}H_{26}N_2O_4S$ requires C, 66.64; H, 65.82; N, 6.22%. δ($DMSO_{d6}$): 1.51 (s,6H), 2.31 (s,3H), 2.59 (m,2H), 3.58 (m,2H), 4.08 (m,2H), 6.26 (brs,1H), 7.33-7.50 (m,3H), 7.65 (t,1H), 7.78 (t,1H), 8.05 (t,2H), 8.37 (s,1H), 8.90 (s,1H), 13.4 (brs,1H).
LRMS (APCI): 451 $(M+H)^+$.

476

PREPARATION 101

3-Methylthiophenylboronic acid

A solution of 3-bromothioanisole (10.3 g, 50.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 ml) was added dropwise to a stirred mixture of magnesium turnings (1.86 g, 75 mmol) and a crystal of iodine under nitrogen. Once the reaction was initiated, the remainder of the solution was added at such a rate as to keep the reaction mixture under reflux. When the addition was complete, the mixture was stirred under reflux for a further 1 hour, allowed to cool to room temperature and then added to a solution of trimethyl borate (5.8 ml, 51 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 ml), whilst keeping the internal temperature at about -10°C. The reaction mixture was allowed to warm to about 0°C, stirred for 30 minutes and then quenched with 2M hydrochloric acid. The resulting mixture was extracted with ether, then the combined extracts extracted, in turn, with 2M aqueous sodium hydroxide solution. The combined aqueous extracts were acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ether. The combined ether extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reducted pressure to provide the title compound (7.8 g, 100%) as a white solid.
$\delta(DMSO_{d6})$: 2.45 (s,3H), 7.27 (m,2H), 7.54 (m,1H), 7.67 (s,1H), 8.05 (brs,2H).

PREPARATION 102

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(3-methylthiophenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (83%), from the title compounds of Preparation 101 and Preparation 37, using the procedure of Preparation 41, but using dichloromethane:hexane (3:1) as eluant. $\delta(CDCl_3)$: 2.28 (s,3H), 2.50 (s,3H), 2.68 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.07 (d,1H), 7.20-7.36 (m, 6H).
LRMS (APCI): 432 $(M+H)^+$.

PREPARATION 103

3-Methoxymethylphenylboronic acid

Obtained as a yellow solid (100%), from 1-bromo-3-methoxymethylbenzene (J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, 6311; Tetrahedron 1985, 41, 1435) and trimethyl borate, using the procedure of Preparation 101. $\delta(DMSO_{d6})$: 3.27 (s,3H), 4.38 (s,2H), 7.31 (m,2H), 7.68 (m,2H), 7.98 (brs,2H).

PREPARATION 104

Methyl 2-[4-[4-(3-methoxymethylphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless oil (35%), from the title compounds of Preparation 103 and Preparation 37, using the procedure of Preparation 41, but using ether:hexane (60:40) as eluant. $\delta(CDCl_3)$: 2.27 (s,3H), 2.68 (m,2H), 3.42 (s,3H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 4.51 (s,2H), 6.08 (brs,1H), 7.20-7.32 (m, 7H).

LRMS (Thermospray): 430 $(M+H)^+$.

PREPARATION 105

1-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)benzene

Anhydrous potassium carbonate (4.2 g, 30.4 mmol) was added to a stirred solution of 3-bromophenol (5.0 g, 28.9 mmol) in anhydrous dimethylformamide (100 ml). After 5 minutes, 1-iodo-2-methoxyethane (Annalen, 1967, 710, 59; 5.9 g, 31.8 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for about 16 hours. At this point the mixture was heated at about 50°C for approximately 72 hours, before 1-chloro-2-methoxyethane (1.8 ml, 19.8 mmol) was added and heating continued for a further 24 hours. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The layers were

separated and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried ($MgSO_4$) and concentrated to a red oil, which was purified by flash chromatography using hexane:ethyl acetate (3:1) as eluant, to furnish the title compound as a colourless oil (1.7 g, 25%). $\delta(CDCl_3)$: 3.43 (s,3H), 3.74 (t,2H), 4.10 (t,2H), 6.87 (d,1H), 7.10 (m,3H).

PREPARATION 106

3-(2-Methoxyethoxy)phenylboronic acid

Obtained as a colourless solid (74%), m.p. 101-103°C, from the title compound of Preparation 105 and trimethyl borate, using the procedure of Preparation 101. Found: C, 55.09; H, 6.70. $C_9H_{13}BO_4$ requires C, 55.15; H, 6.69%. $\delta(DMSO_{d6})$: 3.30 (s,3H), 3.63 (t,2H), 4.06 (t,2H), 6.94 (dd,1H), 7.22 (t,1H), 7.32 (m,2H), 7.98 (brs,2H).
LRMS (Thermospray): 214 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 107

Methyl 2-[4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless oil (59%), from the title compounds of Preparation 106 and Preparation 37, using the procedure of Preparation 41, but using ether:hexane (1:1) as eluant. $\delta(CDCl_3)$: 2.28 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.45 (s,3H), 3.63 (t,2H), 3.77 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.09 (s,2H), 4.15 (s,2H), 6.07 (brs,1H), 6.90 (m,3H), 7.19-7.34 (m, 4H).

PREPARATION 108

2,3-Dihydrobenzofuran-5-ylboronic acid

Obtained as a colourless solid (38%), m.p. >240°C (decomp.), from 5-

bromo-2,3-dihydrobenzofuran (Synthesis, 1988, 952) and trimethyl borate, using the procedure of Preparation 101. $\delta(DMSO_{d6})$: 3.33 (t,2H), 4.48 (t,2H), 6.68 (d,1H), 7.56 (d,1H), 7.63 (s,1H), 7.70 (brs,2H).

PREPARATION 109

5-(4-Bromo-2-methylphenyl)-2,3-dihydrobenzofuran

The title compound of Preparation 108 (2.0 g, 12.2 mmol) was added portionwise over 5 minutes to a stirred mixture of the title compound of Preparation 57 (3.4 g, 12.0 mmol) and palladium(II) acetate (0.15 g, 0.6 mmol) in anhydrous methanol (30 ml) and the reaction mixture heated under reflux for 1.5 hours. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature; filtered, then the filtrate diluted with water (100 ml) and extracted with ether (2 x 100 ml). The combined extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using hexane as eluant, to afford the title compound (1.7 g) as a pale orange oil.
$\delta(CDCl_3)$: 2.25 (s,3H), 3.25 (t,2H), 4.62 (t,2H), 6.83 (d,1H), 7.02 (d,1H), 7.09 (m,2H), 7.34 (d, 1H), 7.60 (s,1H).
LRMS (APCI): 289 $(M)^+$.

PREPARATION 110

t-Butyl 4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylphenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a white solid (66%), from the title compound of Preparation 109 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. $\delta(CDCl_3)$: 1.50 (s,9H), 1.78 (m,2H), 2.06 (m,2H), 2.29 (s,3H), 3.26 (m,4H), 4.05 (m,2H), 4.62 (t,2H), 6.82 (d,1H), 7.05 (d,1H), 7.15 (s,1H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (m,1H), 7.36 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 432 $(M+Na)^+$.

PREPARATION 111

4-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a colourless viscous oil (98%), from the title compound of Preparation 110 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 44. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.49 (m,2H), 3.12 (t,2H), 3.26 (t,2H), 3.56 (s,2H), 4.62 (t,2H), 6.17 (brs,1H), 6.82 (d,1H), 7.07 (d,1H), 7.16(m,2H), 7.26 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 292 $(M+H)^+$.

PREPARATION 112

Methyl 2-[4-[4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a pale yellow, foamy solid (45%), m.p. 118-122°C, from the title compound of Preparation 111 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 61. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.24 (t,2H), 3.62 (t,2H), 3.79 (s,3H), 4.01 (s,2H), 4.06 (s,2H), 4.62 (t,2H), 6.08 (brs,1H), 6.82 (d,1H), 7.05 (d,1H), 7.26 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 428 $(M+H)^+$.

PREPARATION 113

3-Methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)bromobenzene

Obtained as a colourless oil (66%), from the title compound of Preparation 57 and 3-trifluoromethylphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 109. δ($CDCl_3$): 2.23 (s,3H), 7.08 (d,1H), 7.40-7.64 (m, 6H).

PREPARATION 114

t-Butyl 4-hydroxy-4-[3-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl]piperidine-1-carboxylate

Obtained as a yellow oil (54%), from the title compound of Preparation

113 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43, but with hexane:ethyl acetate (85:15) as eluant. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.77 (m,2H), 2.04 (m,2H), 2.27 (s,3H), 3.26 (m,2H), 4.05 (m,2H), 7.04 (d,1H), 7.15 (s,1H), 7.37 (m,2H), 7.55 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 436 $(M+H)^+$.

PREPARATION 115

4-[3-Methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a colourless oil (98%), from the title compound of Preparation 114 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 44. Found: C, 70.90; H, 5.84; N, 4.38. $C_{19}H_{18}F_3N$; 0.25 H_2O requires C, 70.90; H, 5.79; N, 4.35%. δ($CDCl_3$): 2.26 (s,3H), 2.49 (brs,2H), 3.12 (brs,2H), 3.56 (brs,2H), 6.20 (brs,1H), 7.18 (d,1H), 7.26 (m,2H), 7.55 (m,4H).
LRMS (APCI): 318 $(M)^+$.

PREPARATION 116

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a pale yellow foam (31%), from the title compound of Preparation 115 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 61, but with dichloromethane:hexane (80:20) as eluant. Found: C, 56.38; H, 4.77; N, 2.96. $C_{22}H_{22}F_3NO_4S$; 0.25 CH_2Cl_2 requires C, 56.30; H, 4.78; N, 2.95%. δ($CDCl_3$): 2.27 (s,3H), 2.70 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.03 (s,2H), 4.11 (s,2H), 6.10 (brs,1H), 7.24 (m,3H), 7.55 (m,4H).
LRMS (APCI): 453 $(M)^+$.

PREPARATION 117

t-Butyl 4-hydroxy-4-(4-phenoxyphenyl)piperidine-1-carboxylate

Obtained as a white foam (54%), from 4-phenoxybromobenzene and t-

butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43, but with a mixture of anhydrous ether and anhydrous tetrahydrofuran as solvent and ether:hexane (60:40) as eluant. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.75 (m,2H), 1.99 (m,2H), 3.25 (m,2H), 4.04 (m,2H), 7.00 (m,4H), 7.12 (t,1H), 7.37 (t,2H), 7.44 (d,2H).

PREPARATION 118

4-(4-Phenoxyphenyl)piperidine

Triethylsilane (3.0 ml, 18.9 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 117 (775 mg, 2.1 mmol) in anhydrous dichloromethane (10 ml), the resulting solution was cooled to about 0°C and then trifluoroacetic acid (10 ml) was slowly added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for about 1.5 hours. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure, then the residue dissolved in methanol and this solution basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with ethyl acetate and the combined extracts dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure.

This residue was dissolved in glacial acetic acid (20 ml) and the solution hydrogenated over palladium on carbon (60 mg) at 345 kPa (50psi) and room temperature for 2 hours. The mixture was filtered, the filtrate evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in methanol. This solution was then basified with 2M aqueous sodium hydroxide solution, extracted with ethyl acetate and the combined extracts dried (Na_2SO_4) and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil (550 mg, 100%).
δ($CDCl_3$): 1.63 (m,2H), 1.84 (m,2H), 2.60 (m,1H), 2.74 (t,2H), 3.20 (m,2H), 6.95 (d,2H), 7.00 (d,2H), 7.07 (t,1H), 7.18 (d,2H), 7.33 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 254 $(M+H)^+$.

PREPARATION 119

Methyl 2-[4-(4-phenoxyphenyl)piperidin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (38%), from the title compound of Preparation 118 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 45. δ($CDCl_3$): 1.80 (m,2H), 1.94 (m,2H), 2.64 (m,1H), 3.00 (t,2H), 3.83 (s,3H), 3.95 (m,4H), 6.95 (m,4H), 7.10 (t,1H), 7.16 (d,2H), 7.33 (m,2H).
LRMS (Thermospray): 407 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 120

Methyl 2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropionate

Obtained as a pale yellow oil (97%), from the title compounds of Preparation 106 and Preparation 40, using the procedure of Preparation 41, but with ethyl acetate:hexane (1:3) as eluant. δ($CDCl_3$): 1.67 (s,6H), 2.28 (s,3H), 2.65 (m,2H), 3.45 (s,3H), 3.62 (m,2H), 3.76 (m,2H), 3.80 (s,3H), 4.13 (m,4H), 6.06 (brs,1H), 6.90 (m,3H), 7.19-7.35 (m,4H).

PREPARATION 121

Methyl 2-{4-[4-(3-[2-methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoate

Obtained as a pale yellow oil (83%), from the title compound of Preparation 120, using the procedure of Preparation 90. δ($CDCl_3$): 1.66 (s,6H), 1.78-1.88 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.68 (m,1H), 3.09 (m,2H), 3.45 (s,3H), 3.77 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.96 (d,2H), 4.15 (t,2H), 6.90 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.30 (t,1H).
LRMS (Thermospray): 490 $(M+H)^+$.

480

PREPARATION 122

2-[4-[4-(3-[2-Methoxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionic acid

Obtained as a colourless solid (78%), m.p. 140-141°C, from the title compound of Preparation 121, using the procedure of Preparation 79. Found: C, 62.89; H, 7.06; N, 2.85. $C_{25}H_{33}NO_6S$ requires C, 63.14; H, 6.99; N, 2.95%. δ($CDCl_3$): 1.68 (s,6H), 1.78-1.88 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.68 (m,1H), 3.11 (m,2H), 3.45 (s,3H), 3.77 (t,2H), 4.00 (d,2H), 4.15 (t,2H), 6.90 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.30 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 475 $(M+H)^+$.

PREPARATION 123

Methyl 4-methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]butanoate

60% Sodium hydride dispersion in mineral oil (23 mg, 0.57 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 9 (200 mg, 0.52 mmol) in anhydrous 1-methylpyrrolidin-2-one (3 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, 1-iodo-2-methoxyethane (101 mg, 0.57 mmol) was added and stirring continued for a further 16 hours, then the resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water The organic phase was separated, washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using dichloromethane as eluant, followed by trituration with diisopropyl ether, to yield the title compound (148 mg) as a colourless solid, m.p. 95-96°C. δ ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.39 (m,2H), 2.67 (m,2H), 3.30 (s,3H), 3.40 (m,1H), 3.54 (m,2H), 3.67 (m,1H), 3.80 (s,3H), 4.10 (brs,2H), 4.17 (dd,1H), 6.07 (brs, 1H), 7.22 (m,3H), 7.32 (m,3H), 7.41 (m,2H).

LRMS (APCI): 444 $(M+H)^+$.

PREPARATION 124

4-Methoxy-2(R,S)-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]butanoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.0 ml, 1.0 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 123 (148 mg, 0.33 mmol) in a mixture of methanol (5 ml) and 1,4-dioxan (2 ml). The resulting solution was heated at 80°C for about 4 hours, then allowed to cool to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with water, then the resulting mixture acidified with glacial acetic acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to provide the title compound (145 mg) as a colourless solid, m.p. 108-109°C. δ ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.39 (m,2H), 2.67 (m,2H), 3.36 (s,3H), 3.53-3.73 (m,5H), 4.12 (brs,2H), 4.20 (dd,1H), 6.07 (brs, 1H), 7.19-7.47 (m,8H).
LRMS (APCI): 429 $(M+H)^+$.

PREPARATION 125

Methyl 4-[4-(3-methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylate

60% Sodium hydride dispersion in mineral oil (34 mg, 0.86 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 9 (300 mg, 0.78 mmol) in anhydrous 1-methylpyrrolidin-2-one (3 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, bis-2-iodoethyl ether (380 mg, 0.78 mmol) was added and stirring continued for a further 4 hours, then more 60% sodium hydride dispersion in mineral oil (34 mg, 0.86 mmol) was added and the mixture stirred for a further 16 hours. The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water, then the organic phase separated, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was

purified by crystallisation from diisopropyl ether to furnish the title compound (188 mg) as a colourless solid, m.p. 117-119°C. Found: C,65.70; H,6.44; N,2.98. $C_{25}H_{29}NO_5S$ requires C,65.91; H,6.42; N,3.08%. δ($CDCl_3$): 2.22 (m,2H), 2.29 (s,3H), 2.47 (m,2H), 2.64 (m,2H), 3.33 (t,2H), 3.60 (m,2H), 3.87 (s,3H), 4.00 (dd,2H), 4.10 (m,2H), 6.07 (brs,1H), 7.20-7.43 (m,8H).
LRMS (Thermospray): 456 $(M+H)^+$.

PREPARATION 126

4-[4-(3-Methyl-4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]tetrahydropyran-4-carboxylic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.4 ml, 1.4 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 125 (160 mg, 0.35 mmol) in a mixture of methanol (5 ml) and 1,4-dioxan (2 ml). The resulting solution was heated at 80°C for 4 hours, then allowed to cool to room temperature, diluted with water and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was acidified with 1M hydrochloric acid and the precipitate thus obtained was collected, washed with water and dried to afford the title compound (135 mg) as a colourless solid, m.p. 211-213°C. Found: C,64.89; H,6.14; N,3.07. $C_{24}H_{27}NO_5S$ requires C,65.28; H,6.14; N,3.17%. δ($DMSO_{d6}$): 1.96 (m,2H), 2.03 (s,3H), 2.10 (m,2H), 2.53 (m,2H), 3.23 (t,2H), 3.54 (m,2H), 3.92 (dd,2H), 4.03 (m,2H), 6.18 (brs,1H), 7.16 (d,1H), 7.28-7.43 (m,7H), 13.7 (brs,1H).
LRMS (APCI): 442 $(M+H)^+$.

PREPARATION 127

4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidine

Obtained as a pink oil (74%), from the title compound of Preparation 59,

using the procedure of Preparation 118. δ($CDCl_3$): 1.67 (m,2H), 1.88 (m,2H), 2.29 (s,3H), 2.63 (m,1H), 2.57 (t,2H), 3.22 (m,2H), 3.83 (s,3H), 6.89 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.32 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 282 $(M+H)^+$.

PREPARATION 128

Methyl 2-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (47%), m.p. 96-98°C, from the title compound of Preparation 127 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 45. δ($CDCl_3$): 1.83 (m,2H), 1.96 (m,2H), 2.28 (s,3H), 2.63 (m,1H), 3.02 (t,2H), 3.83 (s,6H), 4.01 (m,4H), 6.89 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.20 (d,1H), 7.34 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 418 $(M+H)^+$.

PREPARATION 129

Methyl 2-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxylate

1,2-Di(bromomethyl)benzene (409 mg, 1.55 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 128 (500 mg, 1.2 mmol) and anhydrous potassium carbonate (497 mg, 3.6 mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (5 ml) and the resulting mixture stirred at room temperature for 17 hours. Little reaction had occurred, so the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue dissolved in 1-methylpyrrolidin-2-one (5 ml) and the solution heated at 100°C for 2 hours. This mixture was allowed to cool to room temperature, partitioned between ether and water, then the organic phase washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. Purification by flash chromatography, using an

elution gradient of pentane:ethyl acetate (10:1 to 3:1), yielded the title compound as a white crystalline solid (160 mg), m.p. 174-176°C. Found: C,68.95; H,6.48; N,2.56. $C_{30}H_{33}NO_5S$ requires C,69.34; H,6.40; N,2.70%. δ($CDCl_3$): 1.74 (m,2H), 1.85 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.57 (m,1H), 2.89 (t,2H), 3.73-3.86 (m,4H), 3.83 (s,6H), 3.96 (m,2H), 6.87 (m,3H), 7.06 (m,2H), 7.18-7.33 (m,6H).
LRMS (Thermospray): 520 $(M+H)^+$.

PREPARATION 130

2-[4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxylic acid

Obtained as a colourless solid (83%), m.p. 204-206°C, from the title compound of Preparation 129, using the procedure of Preparation 79. Found: C,68.17; H,6.22; N,2.74. $C_{29}H_{31}NO_5S$; 0.30 H_2O requires C,68.16; H,6.23; N,2.74%. δ($DMSO_{d6}$): 1.54 (m,2H), 1.76 (m,2H), 2.21 (s,3H), 2.57 (m,1H), 2.89 (t,2H), 3.55 (d,2H), 3.72 (d,2H), 3.77 (s,3H), 3.81 (m,2H), 6.87 (m,3H), 7.07 (m,3H), 7.19 (m,2H), 7.28 (m,3H), 13.65 (brs,1H).
LRMS (Thermospray): 520 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 131

Methyl 1-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]cyclobutanecarboxylate

1,3-Diiodopropane (513 mg, 1.73 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 128 (557 mg, 1.33 mmol), anhydrous potassium carbonate (553 mg, 4.0 mmol) and anhydrous 1,2-dimethoxyethane (8 ml), then the mixture was stirred at room temperature for 17 hours and at reflux for 72 hours. The resulting mixture was allowed to cool to room

temperature and partitioned between ethyl acetate and water, then the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. Purification by flash chromatography, using pentane:ethyl acetate (3:1) as eluant, provided the title compound (472 mg) as a white crystalline solid, m.p. 97-101°C. δ($CDCl_3$): 1.75-2.02 (m,5H), 2.13 (m,1H), 2.28 (s,3H), 2.59-2.75 (m,3H), 2.90 (m,2H), 3.00 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.87 (s,3H), 3.93 (m,2H), 6.87 (m,3H), 7.06 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.32 (t,1H).
LRMS (Thermospray): 458 $(M+H)^+$.

PREPARATION 132

1-[4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]cyclobutanecarboxylic acid

Obtained as a colourless solid (100%), m.p. 155-160°C, from the title compound of Preparation 131, using the procedure of Preparation 79.
δ($CDCl_3$): 1.80 (m,2H), 1.91 (m,2H), 2.12 (m,2H), 2.27 (s,3H), 2.62 (m,1H), 2.74 (m,2H), 2.91 (m,2H), 3.04 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.99 (m,2H), 6.87 (m,3H), 7.06 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.32 (t,1H).
LRMS (Thermospray): 444 $(M+H)^+$.

PREPARATION 133

Methyl 4-[4-[4-(3-methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-1-methylpiperidine-4-carboxylate

The title compound of Preparation 128 (500 mg, 1.2 mmol) and anhydrous potassium carbonate (553 mg, 4.0 mmol), followed by anhydrous 1,2-dimethoxyethane (8 ml), were added to N-methyl-bis(2-chloroethyl)amine hydrochloride (231 mg, 1.2 mmol) and the mixture was heated under reflux for 48 hours. The resulting mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with 5% aqueous citric acid solution, dried

($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to give a yellow oil. The residual oil was dissolved in ethyl acetate and the solution washed successively with aqueous sodium bicarbonate solution/aqueous sodium hydroxide solution (pH 12) and aqueous sodium chloride solution, then dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to furnish the title compound as a yellow gum (175 mg). δ($CDCl_3$): 1.87 (m,6H), 2.20 (m,2H), 2.25 (s,3H), 2.27 (s,3H), 2.53 (m,2H), 2.66 (m,1H), 2.90 (m,2H), 3.07 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.88 (s,3H), 3.93 (m,2H), 6.88 (m,3H), 7.08 (m,2H), 7.20 (d,1H), 7.32 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 501 $(M+H)^+$.

PREPARATION 134

4-[4-[4-(3-Methoxyphenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-1-methylpiperidine-4-carboxylic acid hydrochloride

1M Aqueous sodium hydroxide solution (1.4 ml, 1.4 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 133 (172 mg, 0.34 mmol) in a mixture of methanol (5 ml) and 1,4-dioxan (3 ml). The reaction solution was heated at 80°C for 10 hours, then allowed to cool to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was acidified with 1M hydrochloric acid, washed with dichloromethane and evaporated under reduced pressure, then the residue was washed with water to afford the title compound (143 mg) as a colourless solid. δ($CDCl_3$): 1.67 (m,2H), 1.84 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.30 (m,2H), 2.62-2.90 (m,7H), 3.12 (t,2H), 3.48 (m,2H), 3.77 (brs,6H), 6.88 (m,3H), 7.10 (brs,2H), 7.18 (brs,1H), 7.32 (t,1H).

LRMS (Thermospray): 523 $(M+HCl)^+$.

PREPARATION 135

Methyl 3-phenyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanoate

60% Sodium hydride dispersion in mineral oil (34 mg, 0.77 mmol) was

added to a stirred solution of the title compound of Preparation 8 (288 mg, 0.77 mmol) in anhydrous dimethylformamide (5 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, benzyl bromide (0.1 ml, 0.82 mmol) was added and stirring continued for a further 16 hours, then the resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water The organic phase was separated and the aqueous phase washed with ethyl acetate. The combined organic solutions were washed sequentially with water and aqueous sodium chloride solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The resulting residue was triturated with diisopropyl ether to give the title compound (170 mg) as a colourless solid, m.p. 137-138°C. δ ($CDCl_3$): 2.68 (m,2H), 3.42 (m,2H), 3.59 (m,1H), 3.67 (s,3H), 3.72 (m,1H), 4.14 (brs,2H), 4.21 (dd,1H), 6.10 (brs,1H), 7.18-7.37 (m,6H), 7.44 (m,4H), 7.59 (m,4H).
LRMS (Thermospray): 462 $(M+H)^+$.

PREPARATION 136

3-Phenyl-2(R,S)-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]propanoic acid

Obtained as a colourless solid (50%), m.p. 164-165°C, from the title compound of Preparation 135, using the procedure of Preparation 79. δ ($CDCl_3$): 2.68 (m,2H), 3.41 (m,2H), 3.60 (m,1H), 3.72 (m,1H), 4.14 (brs,2H), 4.24 (dd,1H), 6.08 (brs,1H), 7.20-7.37 (m,6H), 7.43 (m,4H), 7.59 (m,4H).
LRMS (APCI): 447 $(M+H)^+$.

PREPARATION 137

Methyl 2-[4-(4-phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxylate

60% Sodium hydride dispersion in mineral oil (30 mg, 0.73 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 8 (250 mg, 0.67

484

mmol) in anhydrous dimethylformamide (5 ml), under nitrogen, at room temperature. After 30 minutes, 1,2-di(bromomethyl)benzene (267 mg, 1.0 mmol) was added and stirring continued for a further 16 hours. Next, an additional quantity of sodium hydride dispersion in mineral oil (30 mg, 0.73 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for a further 2 hours. The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic solutions were washed successively with water and aqueous sodium chloride solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue purified by flash chromatography, using pentane:ether (3:1) as eluant, followed by trituration with diisopropyl ether, to yield the title compound (154 mg) as a colourless solid, m.p. 186-188°C. δ ($CDCl_3$): 2.60 (m,2H), 3.56 (m,2H), 3.75-3.88 (m,4H), 3.82 (s,3H), 4.07 (brs,2H), 6.05 (brs,1H), 7.19-7.28 (m,4H), 7.34-7.45 (m,5H), 7.59 (m,4H).

LRMS (APCI): 474 $(M+H)^+$.

PREPARATION 138

2-[4-(4-Phenylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]indane-2-carboxylic acid

Obtained as a colourless solid (67%), from the title compound of Preparation 137, using the procedure of Preparation 50, except that the residue was triturated with diisopropyl ether. δ ($CDCl_3$): 2.60 (m,2H), 3.56-3.84 (m,6H), 4.07 (brs,2H), 6.05 (brs,1H), 7.19-7.60(m,13H).

PREPARATION 139

4-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-3-methylbromobenzene

Obtained as a colourless oil (20%), from the title compound of

Preparation 57 and 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid, using the procedure of Preparation 109. δ($CDCl_3$): 2.22 (s,3H), 7.04 (d,1H), 7.10-7.20 (m,2H), 7.28-7.39 (m,2H), 7.42 (s,1H).

PREPARATION 140

t-Butyl 4-[4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless gum (39%), from the title compound of Preparation 139 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. Found: C, 65.96; H, 6.64; N, 3.36. $C_{23}H_{27}ClFNO_3$ requires C, 65.79; H, 6.48; N, 3.34%. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.76 (m,2H), 2.04 (m,2H), 2.28 (s,3H). 3.28 (t,2H), 4.07 (m,2H), 7.16-7.20 (m,3H), 7.30-7.40 (m,3H). LRMS (APCI): 420 $(M+H)^+$.

PREPARATION 141

4-[4-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale yellow oil (99%), from the title compound of Preparation 140 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 35. δ($CDCl_3$): 2.26 (s,3H), 2.50 (m,2H), 3.12 (t,2H), 3.56 (m,2H), 6.16 (brs,1H), 7.15 (m,3H), 7.27 (m,2H), 7.35 (d,1H).
LRMS (APCI): 302 $(M+H)^+$.

PREPARATION 142

Methyl 2-[4-[4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (37%), m.p. 125-126°C, from the title

compound of Preparation 141 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 61. Found: C, 57.46; H, 4.83; N, 3.14. $C_{21}H_{21}ClFNO_4S$ requires C, 57.60; H, 4.83; N, 3.20%. δ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.62 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.01 (s,2H), 4.06 (s,2H), 6.08 (brs,1H), 7.17 (m,3H), 7.23 (m,2H), 7.36 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 438 $(M+H)^+$.

PREPARATION 143

4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-methylbromobenzene

Obtained as a colourless oil (34%), from the title compound of Preparation 57 and 1,3-benzodioxol-5-ylboronic acid, using the procedure of Preparation 109. δ($CDCl_3$): 2.22 (s,3H), 6.00 (s,2H), 6.70 (d,1H), 6.75 (s,1H), 6.85 (d,1H), 7.06 (d,1H), 7.33 (d,1H), 7.40 (s,1H).

PREPARATION 144

t-Butyl 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless solid (39%), m.p. 135-138°C, from the title compound of Preparation 143 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. Found: C, 69.82; H, 7.15; N, 3.44. $C_{24}H_{29}NO_5$ requires C, 70.05; H, 7.10; N, 3.40%. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.76 (m,2H), 2.04 (m,2H), 2.29 (s,3H). 3.28 (t,2H), 4.04 (m,2H), 6.00 (s,2H), 6.76 (d,1H), 6.79 (s,1H), 6.87 (d,1H), 7.20 (d,1H), 7.30 (d,1H), 7.37 (s,1H).
LRMS (APCI): 412 $(M+H)^+$.

PREPARATION 145

4-[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale yellow solid (96%), m.p. 105-108°C, from the title compound of Preparation 144 and trifluoroacetic acid, using the procedure of

Preparation 35. δ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.50 (m,2H), 3.12 (t,2H), 3.56 (m,2H), 6.00 (s,2H), 6.17 (brs,1H), 6.75-6.82 (m,2H), 6.87 (d,1H), 7.17 (d,1H), 7.22-7.30 (m,2H).

LRMS (APCI): 294 $(M+H)^+$.

PREPARATION 146

Methyl 2-[4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a colourless solid (57%), m.p. 133-134°C, from the title compound of Preparation 145 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 61. Found: C, 61.15; H, 5.41; N, 3.15. $C_{22}H_{23}NO_6S$ requires C, 61.52; H, 5.40; N, 3.26%. δ($CDCl_3$): 2.28 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.62 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.01 (s,2H), 4.06 (s,2H), 6.00 (s,2H), 6.08 (brs,1H), 6.78 (m,2H), 6.87 (d,1H), 7.20 (m,2H), 7.26 (m,1H).

LRMS (APCI): 430 $(M+H)^+$.

PREPARATION 147

4-(2-Fluorophenyl)-3-methylbromobenzene

Obtained as a colourless oil (33%), from the title compound of Preparation 57 and 3-fluorophenylboronic acid, using the procedure of Preparation 109. δ($CDCl_3$): 2.20 (s,3H), 7.06-7.25 (m,4H), 7.30-7.40 (m,2H), 7.43 (s,1H).

PREPARATION 148

t-Butyl 4-[4-(2-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

Obtained as a pale yellow, amorphous solid (53%), from the title compound of Preparation 147 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using

the procedure of Preparation 43. Found: C, 71.39; H, 7.37; N, 3.69. $C_{23}H_{28}FNO_3$ requires C, 71.67; H, 7.32; N, 3.63%. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.78 (d,2H), 2.04 (m,2H), 2.22 (s,3H). 3.28 (t,2H), 4.04 (m,2H), 7.12 (t,1H), 7.16-7.26 (m,3H), 7.35 (m,2H), 7.40 (s,1H).

LRMS (APCI): 386 $(M+H)^+$.

PREPARATION 149

4-[4-(2-Fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale yellow oil (93%), from the title compound of Preparation 148 and trifluoroacetic acid, using the procedure of Preparation 35. δ($CDCl_3$): 1.80 (brs,1H), 2.21 (s,3H), 2.50 (m,2H), 3.12 (t,2H), 3.57 (m,2H), 6.19 (brs,1H), 7.10-7.38 (m,7H).

LRMS (APCI): 268 $(M+H)^+$.

PREPARATION 150

Methyl 2-{4-[4-(2-fluorophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetate

Obtained as a colourless solid (30%), m.p. 128-130°C, from the title compound of Preparation 149 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 61. Found: C, 62.57; H, 5.71; N, 3.32. $C_{21}H_{22}FNO_4S$ requires C, 62.52; H, 5.50; N, 3.47%. δ($CDCl_3$): 2.21 (s,3H), 2.69 (m,2H), 3.63 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.01 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.09 (brs,1H), 7.14 (t,1H), 7.17-7.30 (m,5H), 7.35 (m,1H).

LRMS (APCI): 404 $(M+H)^+$.

PREPARATION 151

Methyl 2-{4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}acetate

Obtained as a colourless gum (76%), from the title compound of

Preparation 37 and 3,4-dimethoxyphenylboronic acid, using the procedure of Preparation 41. Found: C, 61.71; H, 6.10; N, 2.91. $C_{23}H_{27}NO_6S$ requires C, 62.01; H, 6.11; N, 3.14%. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.62 (t,2H), 3.82 (s,3H), 3.87 (s,3H), 3.92 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 6.83-6.97 (m,3H), 7.20-7.30 (m,3H).

LRMS (APCI): 446 $(M+H)^+$.

PREPARATION 152

Methyl 2-[4-[4-(indan-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a pale yellow solid (75%), from the title compound of Preparation 37 and indan-5-ylboronic acid (WO-A-97/32853), using the procedure of Preparation 41. δ($CDCl_3$): 2.10 (m,2H), 2.30 (s,3H), 2.69 (m,2H), 2.98 (m,4H), 3.62 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.08 (brs,1H), 7.09 (d,1H), 7.18-7.35 (m,5H).

LRMS (Thermospray): 443 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 153

Methyl 2-[4-[3-methyl-4-(3-trifluoromethoxyphenyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as an amorphous solid (28%), from the title compound of Preparation 37 and 3-trifluoromethoxyphenylboronic acid (WO-A-96/13500), using the procedure of Preparation 41. δ($CDCl_3$): 2.30 (s,3H), 2.69 (m,2H), 3.64 (t,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.10 (m,2H), 6.10 (brs,1H), 7.15-7.30 (m,6H), 7.43 (t,1H).

LRMS (APCI): 471 $(M+H)^+$.

PREPARATION 154

4-Phenyl-3-trifluoromethylbromobenzene

Obtained as an orange oil (37%), from 4-bromo-2-trifluoromethylaniline, using the procedure of Preparation 42. Found: C, 51.70; H, 2.61. $C_{13}H_8BrF_3$ requires C, 51.86; H, 2.68%. δ($CDCl_3$): 7.19 (d,1H), 7.26 (m,2H), 7.38 (m,3H), 7.65 (d,1H), 7.86 (s,1H).

PREPARATION 155

t-Butyl 4-hydroxy-4-(4-phenyl-3-trifluoromethylphenyl)piperidine-1-carboxylate

Obtained as a colourless solid (53%), m.p. 153-155°C (from hexane), from the title compound of Preparation 154 and t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate, using the procedure of Preparation 43. Found: C, 65.34; H, 6.22; N, 3.26. $C_{23}H_{26}F_3NO_3$ requires C, 65.55; H, 6.22; N, 3.32%. δ($CDCl_3$): 1.50 (s,9H), 1.78 (d,2H), 2.04 (m,2H), 3.28 (t,2H), 4.10 (m,2H), 7.28-7.42 (m,6H), 7.66 (d,1H), 7.88 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 422 $(M+H)^+$.

PREPARATION 156

4-(4-Phenyl-3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine

Obtained as a pale brown oil (90%), from the title compound of Preparation 155 and p-toluenesulphonic acid, using the procedure of Preparation 70. δ($CDCl_3$): 2.50 (m,2H), 3.17 (t,2H), 3.58 (m,2H), 6.27 (brs,1H), 7.25-7.42 (m,6H), 7.56 (d,1H), 7.75 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 304 $(M+H)^+$.

PREPARATION 157

Methyl 2-[4-(4-phenyl-3-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]acetate

Obtained as a pale yellow oil (59%), from the title compound of Preparation 156 and methyl chlorosulphonylacetate, using the procedure of Preparation 37. $\delta(CDCl_3)$: 2.71 (m,2H), 3.66 (t,2H), 3.82 (s,3H), 4.02 (s,2H), 4.12 (m,2H), 6.18 (brs,1H), 7.28-7.42 (m,6H), 7.55 (d,1H), 7.72 (s,1H). LRMS (APCI): 440 $(M+H)^+$.

PREPARATION 158

2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-ylboronic acid

Obtained as a green solid (47%), m.p. 174-176°C, from 5-bromo-2,2-dimethyl-1,3-benzodioxole (GB-A-2187452) and trimethyl borate, using the procedure of Preparation 101. $\delta(DMSO_{d6})$: 1.60 (s,6H), 6.77 (d,1H), 7.17 (s,1H), 7.28 (d,1H), 7.80 (s,2H).

PREPARATION 159

Methyl 2-[4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless, amorphous solid (33%), from the title compounds of Preparation 158 and Preparation 40, using the procedure of Preparation 41, but with ether:hexane (1:4) as eluant. $\delta(CDCl_3)$: 1.67 (s,6H), 1.73 (s,6H), 2.30 (s,3H), 2.65 (m,2H), 3.62 (t,2H), 3.80 (s,3H), 4.13 (m,2H), 6.05 (brs,1H), 6.70-6.78 (m,3H), 7.19-7.30 (m,3H).
LRMS (Thermospray): 486 $(M+H)^+$.

488

PREPARATION 160

Methyl 2-[4-[4-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless, amorphous solid (96%), from the title compound of Preparation 159, using the procedure of Preparation 90.
δ($CDCl_3$): 1.64 (s,6H), 1.72 (s,6H), 1.78-1.88 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.63 (m,1H), 3.09 (m,2H), 3.81 (s,3H), 3.98 (d,2H), 6.68-6.77 (m,3H), 7.07 (m,2H), 7.17 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 488 $(M+H)^+$.

PREPARATION 161

2-[4-[4-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

Obtained as a colourless, amorphous solid (47%) from the title compound of Preparation 160, using the procedure of Preparation 79.
δ($CDCl_3$): 1.67 (s,6H), 1.72 (s,6H), 1.78-1.88 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.63 (m,1H), 3.10 (m,2H), 4.00 (d,2H), 6.68-6.77 (m,3H), 7.05 (m,2H), 7.16 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 474 $(M+H)^+$.

PREPARATION 162

1,2-Dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzimidazole

A mixture of 5-bromo-1,2-dimethylbenzimidazole (J. Chem. Soc., 1931, 1143; 2 g, 8.88 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2.06 ml, 14 mmol), triethylamine (3.9 ml, 28 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium(II) (224 mg, 0.27 mmol) and anhydrous 1,4-dioxan (35ml), under nitrogen, was stirred under reflux for 44 hours, then allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and water.

This mixture was filtered to remove palladium residues, the layers separated and the aqueous phase washed with ethyl acetate. The combined organic solutions were dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure, then the residue was purified by flash chromatography, using methanol:dichloromethane (1:3) as eluant, followed by trituration with diisopropyl ether, to provide the title compound (356 mg, 15%) as a colourless, amorphous solid. $\delta(CDCl_3)$: 1.37 (s,12H), 2.60 (s,3H), 3.72 (s,3H), 7.27 (d,1H), 7.70 (d,1H), 8.15 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 273 $(M+H)^+$.

PREPARATION 163

Methyl 2-{4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl}-2-methylpropanoate

To a stirred solution of the title compound of Preparation 40 (400 mg, 0.96 mmol) in degassed 1,2-dimethoxyethane (20 ml) was added the title compound of Preparation 162 (351 mg, 1.29 mmol), cesium fluoride (380 mg, 2.5 mmol), tri-o-tolylphosphine (31 mg, 0.1 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (47 mg, 0.05 mmol), then the reaction mixture heated under reflux for about 3 hours, under nitrogen. Because of limited solubility, a portion of 1-methylpyrrolidin-2-one (4 ml) was added and the resulting mixture refluxed for 9 hours, then allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate, washed with water, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 2:98), followed by crystallisation from diisopropyl ether, to furnish the title compound (261 mg, 56%) as a colourless solid, m.p. 148-151°C. $\delta(CDCl_3)$: 1.67 (s,6H), 2.30 (s,3H), 2.63 (s,3H), 2.67 (m,2H), 3.63 (m,2H), 3.77 (s,3H), 3.81 (s,3H), 4.13 (m,2H), 6.07 (brs,1H), 7.19-7.32 (m,5H), 7.62 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 482 $(M+H)^+$.

489

PREPARATION 164

Methyl 2-[4-[4-(1,2-dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a pale yellow gum (32%), from the title compound of Preparation 163, using the procedure of Preparation 90, except that the hydrogenation was conducted at 414 kPa (60 psi) and 70°C for 24 hours and methanol:dichloromethane (3:97) was used as chromatography eluant.
δ($CDCl_3$): 1.65 (s,6H), 1.78-1.88 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.62 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.09 (m,2H), 3.75 (s,3H), 3.81 (s,3H), 3.97 (m,2H), 7.05-7.32 (m,5H), 7.61 (s,1H).
LRMS (Thermospray): 484 $(M+H)^+$.

PREPARATION 165

2-[4-[4-(1,2-Dimethylbenzimidazol-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

Obtained as a colourless solid (88%), m.p. 125-127°C, from the title compound of Preparation 164, using the procedure of Preparation 91.
δ($DMSO_{d6}$): 1.50 (s,6H), 1.62 (m,2H), 1.82 (m,2H), 2.20 (s,3H), 2.70 (m,1H), 2.78 (s,3H), 3.08 (t,2H), 3.81 (d,2H), 3.92 (s,3H), 7.10-7.20 (m,3H), 7.46 (d,1H), 7.65 (s,1H), 7.88 (d,1H).
LRMS (Thermospray): 471 $(M+H)^+$.

PREPARATION 166

2-[4-(4-Bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

1M Aqueous sodium hydroxide solution (4.2 ml, 4.2 mmol) was added to

a stirred solution of the title compound of Preparation 40 (500 mg, 1.2 mmol) in a mixture of methanol (3 ml) and 1,4-dioxan (3 ml). The resulting solution was heated at 50°C for 2 hours, then allowed to cool to room temperature and poured into ethyl acetate. The mixture was washed with 2M hydrochloric acid, then the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure to afford the title compound (439 mg, 91%) as a colourless, amorphous solid. δ($CDCl_3$): 1.67 (s,6H), 2.40 (s,3H), 2.58 (m,2H), 3.64 (t,2H), 4.11 (m,2H), 6.00 (brs,1H), 7.03 (d,1H), 7.21 (d,1H), 7.48 (d,1H).

LRMS (Electrospray): 425 $(M+Na)^+$.

PREPARATION 167

N-Benzyloxy 2-[4-(4-bromo-3-methylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (274 mg, 1.43 mmol) was added to a stirred mixture of the title compound of Preparation 166 (439 mg, 1.19 mmol), N-hydroxybenzotriazole (176 mg, 1.3 mmol), O-benzylhydroxylamine hydrochloride (200 mg, 1.25 mmol), N-methylmorpholine (0.29 ml, 2.62 mmol) and anhydrous dichloromethane (8 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, diluted with dichloromethane, washed sequentially with dilute aqueous citric acid, water and aqueous sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was flash chromatographed, using an elution gradient of methanol:dichloromethane (1:99 to 2:98), to give the title compound (553 mg, 91%) as a colourless oil. δ($CDCl_3$): 1.60 (s,6H), 2.40 (s,3H), 2.53 (m,2H), 3.58 (t,2H), 4.04 (m,2H), 4.93 (s,2H), 5.95 (brs,1H), 7.00 (d,1H), 7.20 (s,1H), 7.36-7.50 (m,6H), 9.20 (brs,1H).

LRMS (Electrospray): 531 $(M+Na)^+$.

490

PREPARATION 168

N-Benzyloxy 2-[4-[4-(3-cyanophenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionamide

Obtained as an amorphous solid (30%), from the title compound of Preparation 167 and 3-cyanophenylboronic acid (Arch. Pharm. 1996, 329, 73), using the procedure of Preparation 41, but using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (10:90 to 50:50) for the flash chromatographic purification step. δ($CDCl_3$): 1.60 (s,6H), 2.24 (s,3H), 2.61 (m,2H), 3.60 (t,2H), 4.08 (m,2H), 4.95 (s,2H), 6.03 (brs,1H), 7.15 (d,1H), 7.25 (m,2H), 7.40 (m,5H), 7.55 (m,2H), 7.62 (m,2H), 9.20 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 530 $(M+H)^+$.

PREPARATION 169

3-Ethoxy-5-(tri-n-butylstannyl)pyridine

A stirred mixture of 3-bromo-5-ethoxypyridine (Rec. Trav. chim., 1948, 67, 377; 930 mg, 4.6 mmol), bis(tri-n-butyltin) (3.46 ml, 6.9 mmol), tri-o-tolylphosphine (420 mg, 1.37 mmol), palladium(II) acetate (78 mg, 0.35 mmol), triethylamine (1.23 ml, 8.84 mmol) and acetonitrile (15 ml), under nitrogen, was heated under reflux for 18 hours, then allowed to cool. The solution was decanted from the black, tarry residue and evaporated under reduced pressure, then the resulting residue flash chromatographed, using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (0:100 to 5:95), to yield the title compound (600 mg, 32%) as a colourless oil. δ($CDCl_3$): 0.90 (t,9H), 1.08 (t,6H), 1.30-1.42 (m,6H), 1.42 (t,3H), 1.58 (m,6H), 4.08 (q,2H), 7.25 (s,1H), 8.17 (s,1H), 8.19 (s,1H).

PREPARATION 170

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxypyridin-5-yl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a gum (30%), from the title compounds of Preparation 169 and Preparation 40, using the procedure of Preparation 89. δ($CDCl_3$): 1.46 (t,3H), 1.68 (s,6H), 2.28 (s,3H), 2.65 (m,2H), 3.63 (m,2H), 3.81 (s,3H), 4.10 (m,4H), 6.08 (brs,1H), 7.12 (s,1H), 7.20 (d,1H), 7.28 (m,2H), 8.18 (s,1H), 8.28 (s,1H).

LRMS (APCI): 459 $(M+H)^+$.

PREPARATION 171

Methyl 2-[4-[4-(3-ethoxypyridin-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless solid (88%), m.p. 110-112°C, from the title compound of Preparation 170, using the procedure of Preparation 66. Found: C, 62.24; H, 6.96; N, 5.97. $C_{24}H_{32}N_2O_5S$ requires C, 62.59; H, 7.00; N, 6.08%. δ($CDCl_3$): 1.44 (t,3H), 1.67 (s,6H), 1.82 (m,2H), 1.89 (m,2H), 2.28 (s,3H), 2.67 (m,1H), 3.08 (m,2H), 3.81 (s,3H), 3.96 (m,2H), 4.12 (q,2H), 7.10-7.20 (m,4H), 8.17 (s,1H), 8.27 (s,1H).

LRMS (Electrospray): 461 $(M+H)^+$.

PREPARATION 172

2-[4-[4-(3-Ethoxypyridin-5-yl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methyl-propanoic acid

Obtained as a colourless solid (98%), m.p. 202-203°C, from the title compound of Preparation 171, using the procedure of Preparation 91. δ($CDCl_3$): 1.44 (t,3H), 1.70 (s,6H), 1.80 (m,4H), 2.18 (s,3H), 2.60 (m,1H), 3.08

(m,2H), 3.96 (m,2H), 4.13 (q,2H), 7.05-7.15 (m,3H), 7.26 (obscured by $CHCl_3$, 1H), 8.22 (s,1H), 8.33 (s,1H).

LRMS (Thermospray): 447 $(M+H)^+$.

PREPARATION 173

3-(2-Hydroxyethoxy)bromobenzene

Anhydrous potassium carbonate (18.0 g, 130 mmol) was added to a stirred solution of 3-bromophenol (6.0 ml, 52 mmol) in anhydrous dimethylformamide (120 ml) and the mixture was heated under reflux for 45 minutes, then allowed to cool to about 50°C. 2-Bromoethanol (3.1 ml, 43 mmol) was added and the reaction mixture heated under reflux for a further 2 hours, before being allowed to slowly cool to room temperature. The resulting mixture was poured into ether, the mixture washed with water and the organic phase dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography, using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (10:1 to 5:1), to provide the title compound as a colourless oil (6.4 g, 57%). $\delta(CDCl_3)$: 1.98 (t,1H), 3.95 (t,2H), 4.07 (m,2H), 6.87 (d,1H), 7.08-7.17 (m,3H).

PREPARATION 174

3-(2-t-Butyldiphenylsilyloxyethoxy)bromobenzene

Triethylamine (1.7 ml, 9.2 mmol) was added to a stirred solution of the title compound of Preparation 173 (1.8 g, 8.2 mmol) in anhydrous dimethylformamide (30 ml) and the mixture was cooled to about 0°C. t-Butyldiphenylsilyl chloride (2.4 ml, 9.2 mmol) was added and the reaction mixture stirred at 0°C for 1 hour and at room temperature for about 16 hours, then poured into ether. The resulting mixture was washed with 0.5M hydrochloric acid, then the aqueous washings back-washed with ether. The

PREPARATION 176

Methyl 2-[4-[4-(3-[2-t-butyldiphenylsilyloxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropionate

Obtained as an oil (73%), from the title compounds of Preparation 175 and Preparation 40, using the procedure of Preparation 41, except that purification by flash chromatography involved an elution gradient of pentane:ethyl acetate (10:1 to 5:1). δ($CDCl_3$): 1.07 (s,9H), 1.67 (s,6H), 2.28 (s,3H), 2.65 (m,2H), 3.62 (m,2H), 3.81 (s,3H), 4.02 (m,2H), 4.08-4.16 (m,4H), 6.08 (brs,1H), 6.90 (m,3H), 7.19-7.42 (m,10H), 7.71 (d,4H).
LRMS (Thermospray): 438 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 177

Methyl 2-[4-[4-(3-[2-t-butyldiphenylsilyloxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoate

Obtained as a colourless oil (88%), from the title compound of Preparation 176, using the procedure of Preparation 66. δ($CDCl_3$): 1.07 (s,9H), 1.67 (s,6H), 1.80-1.95 (m,4H), 2.28 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.10 (t,2H), 3.81 (s,3H), 3.95 (m,2H), 3.97 (t,2H), 4.11 (t,2H), 6.86 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.19 (d,1H), 7.34-7.47 (m,6H), 7.71 (d,4H).
LRMS: (Thermospray): 438 $(M+NH_4)^+$.

PREPARATION 178

2-[4-[4-(3-[2-t-Butyldiphenylsilyloxyethoxy]phenyl)-3-methylphenyl]piperidin-1-ylsulphonyl]-2-methylpropanoic acid

Obtained as a colourless foam (88%), from the title compound of Preparation 177, using the procedure of Preparation 79, but with the reaction being carried out at room temperature. δ($CDCl_3$): 1.07 (s,9H), 1.67 (s,6H), 1.78-1.95 (m,4H), 2.27 (s,3H), 2.65 (m,1H), 3.11 (t,2H), 3.97 (t,2H), 4.02 (m,2H), 4.11 (t,2H), 6.86 (m,3H), 7.10 (m,2H), 7.18 (d,1H), 7.30 (d,1H), 7.34-7.43 (m,6H), 7.71 (d,4H).

492 1/92

Biological activity

The following Table illustrates the in vitro activities for a range of the compounds of the invention as MMP inhibitors.

TABLE

EXAMPLE NO.	IC_{50}(nM)		
	MMP-3	MMP-2	MMP-13
2	16	315	28
3	26	38	25
15	20	173	NR
28	24	432	NR
40	18	525	NR
50	23	1907	NR
56	15	387	NR

NR = no result

493

INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS

Esta invención se refiere a una serie de ácidos α-aminosulfonil-acetohidroxámicos sustituidos que son inhibidores de enzimas metaloproteasas dependientes de cinc. En particular, los compuestos son inhibidores de ciertos miembros de la familia de las metaloproteasas de la matriz (MMP).

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) constituyen una familia de metaloproteasas estructuralmente similares que contienen cinc y que están implicadas en la remodelación y degradación de las proteínas de la matriz extracelular, tanto como parte de procesos fisiológicos normales como de estados patológicos. Como tienen un gran potencial destructor, las MMP normalmente están bajo una regulación precisa y los fallos en el mantenimiento de la regulación de las MMP pueden ser un componente de varias enfermedades y afecciones que incluyen condiciones patológicas tales como la ruptura de placas ateroscleróticas, insuficiencia cardíaca, reestenosis, enfermedad periodontal, ulceración de tejidos, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

Otra función importante de ciertas MMP es activar diversas enzimas, incluyendo otras MMP, mediante la escisión

de los pro-dominios de sus dominios de proteasa. Así pues, algunas MMP actúan regulando las actividades de otras MMP, de forma que una producción excesiva de una MMP puede conducir a una proteolisis excesiva de la matriz extracelular por otra MMP. Además, las MMP tienen diferentes preferencias de sustrato (mostradas en la siguiente Tabla para miembros seleccionados de la familia) y diferentes funciones dentro de condiciones normales y patológicas. Como revisiones recientes de MMP, véase Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 y Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305.

TABLA

Enzima	Otros Nombres	Sustratos Preferidos
MMP-1	colagenasa-1; colagenasa intersticial	colágenos I, II, III, VII, X; gelatinas
MMP-2	gelatinasa A; gelatinasa de 72 kDa	gelatinas; colágenos IV, V, VII, X; elastina; fibronectina; activa la pro-MMP-13
MMP-3	estromelisina-1	proteoglicanos; laminina; fibronectina; gelatinas
MMP-8	colagenasa-2; colagenasa de neutrófilos	colágenos I, II, III
MMP-9	gelatinasa B; gelatinasa de 92 kDa	gelatinas; colágenos IV, V; elastina
MMP-13	colagenasa-3	colágenos I, II, III; gelatinas
MMP-14	MT-MMP-1	activa la pro-MMP-2 y 13; gelatinas

Se cree que una producción excesiva de MMP-3 es la responsable de la destrucción patológica de los tejidos que es la causa de varias enfermedades y afecciones. Por ejemplo, se ha encontrado MMP-3 en el sinovio y en el cartílago de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, implicándose así la MMP-3 en las lesiones de las articulaciones provocadas por estas enfermedades; véase Biochemistry, 1989, 28; 8691 y Biochem. J., 1989, 258, 115. También se cree que la MMP-13 juega un papel importante en la patología de la osteoartritis y de la artritis reumatoide: véase Lab. Invest., 1997, 76, 717 y Arthritis Rheum., 1997, 40, 1391.

La expresión excesiva de MMP-3 también se ha implicado en las lesiones tisulares y la cronicidad de heridas crónicas tales como úlceras venosas, úlceras diabéticas y llagas producidas por presión: véase Brit. J. Dermatology, 1996, 135, 52. La colagenasa-3 (MMP-13) también se ha implicado recientemente en la patología de heridas crónicas (*J Invest Dermatol*, 1997, *109*, 96-101).

Además, la producción de MMP-3 también puede provocar lesiones tisulares en afecciones en las que existe ulceración del colon (como en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn: véase J. Immmunol., 1997, 158, 1582 y J. Clin. Pathol., 1994, 47, 113) o del duodeno (véase Am. J. Pathol., 1996, 148, 519).

Además, también se cree que la MMP-3 puede estar implicada en enfermedades cutáneas tales como la epidermolisis vesicular distrófica (véase Arch. Dermatol. Res., 1995, 287, 428) y la dermatitis herpetiforme (véase J. Invest. Dermatology, 1995, 105, 184).

También se ha descrito la ruptura de las placas ateroscleróticas por la MMP-3 (véase, por ejemplo, Circulation, 1997, 96, 396. Así pues, los inhibidores de la MMP-3 pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones producidas o complicadas por fenómenos embólicos tales como infartos cardíacos o cerebrales.

Ciertos estudios de cánceres humanos han demostrado que la MMP-2 se activa en las superficies de las células tumorales invasivas (véase J. Biol. Chem., 1993, 268, 14033) y se ha informado de que el BB-94, un inhibidor no selectivo de MMP de hidroxamato peptídico, disminuye la carga tumoral y prolonga la supervivencia de ratones que llevan injertos heterólogos de carcinomas de ovario humanos (véase Cancer Res., 1993, 53, 2087).

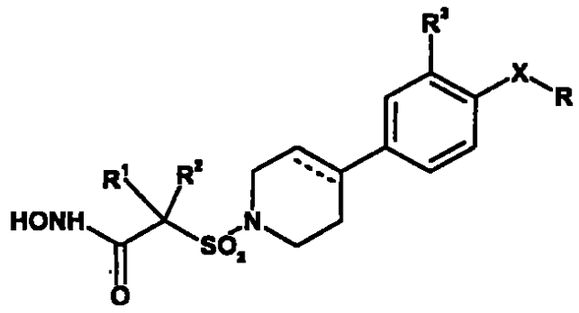
En la bibliografía han aparecido diversas series de inhibidores de MMP que tienen un resto carbonilo (CO) y un resto sulfona (SO_2) con un "espaciador" de dos átomos interpuesto entre los dos restos. Por ejemplo, en los documentos EP-A-0606046, WO-A-9627583 y WO-A-9719068 se describen ácidos acetohidroxámicos α-arilsulfonamido

sustituidos, mientras que en el documento EP-A-0780386 se describen ciertos ácidos hidroxámicos relacionados sustituidos con sulfona.

Los compuestos de la presente invención representan una nueva clase de compuestos y son inhibidores de algunos miembros de la familia de las MMP. En particular, son inhibidores de la MMP-3 y/o de la MMP-13, presentando ciertos compuestos diversos grados de selectividad con respecto a otras MMP, tales como MMP-1, MMP-2, MMP-9 y MMP-14. Así pues, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por MMP, en particular, por la MMP-3 y/o la MMP-13.

En la Solicitud de Patente internacional con el número de publicación WO 99/29667, incorporada en el presente documento en su totalidad como referencia, se describió una serie de sustancias relacionadas con la presente invención.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención ("A"), se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de

tal compuesto o de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH, o R es alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}, o alquenilo C_{2-6};

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

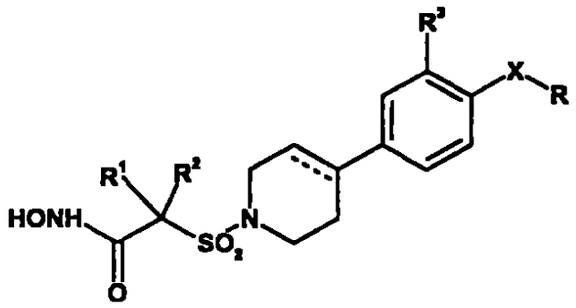
R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora

opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

De acuerdo con otro aspecto de la invención ("B"), se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto o de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre pirazolileno, tiazolileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH, o

alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con

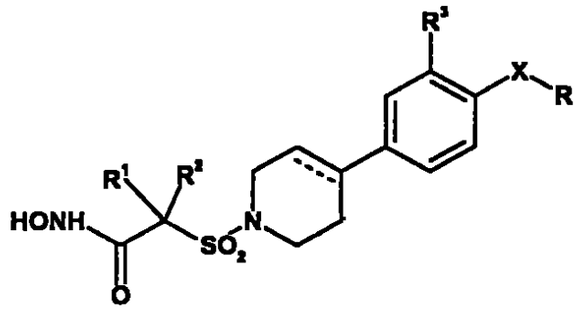
OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}, o alquenilo C_{2-6}; o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando dicho anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo, o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente otro resto hetero seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

De acuerdo con otro aspecto de la invención ("C"), se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto o de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional;

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es alquilo C_{1-4} sustituido con NR^4R^5, alcoxi C_{1-4} sustituido con NR^4R^5 o alcoxi C_{1-4} sustituido con 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5; cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}, o alquenilo C_{2-6};

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando dicho anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

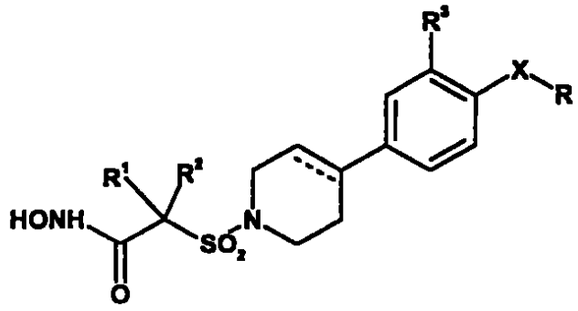
R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están

unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

De acuerdo con otro aspecto de la invención ("D"), se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto o de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH, o

alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con OH;

o R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando dicho anillo de 3 a 7 miembros sustituido con uno o más OH;

R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

En las definiciones A, B, C y D anteriores, a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi etc., que tienen tres o más átomos de carbono, pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Todos los compuestos de fórmula (I) indicados en los aspectos A, B, C y D anteriores pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, existir como

estereoisómeros, es decir, como enantiómeros o diastereoisómeros, así como mezclas de los mismos. La invención incluye tanto los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) como cualquier mezcla de los mismos. La separación de los diastereoisómeros puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o cromatografía (incluyendo HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)) de una mezcla diastereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir del intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, por HPLC del racemato usando un soporte quiral adecuado o, cuando sea apropiado, por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por la reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado para el compuesto específico que se desea resolver. Además, el compuesto de fórmula (I) que contiene grupos alquenilo puede existir como isómeros geométricos cis- o trans-. De nuevo, la invención incluye tanto los isómeros geométricos individuales separados como las mezclas de los mismos. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden ser tautoméricos y dentro del alcance de esta invención se incluyen todos los tautómeros posibles. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden presentar un comportamiento

de ion dipolar y dentro del alcance de esta invención se incluyen todos los iones dipolares posibles. En la invención también se incluyen derivados marcados con radioisótopos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos. El término "farmacéuticamente aceptable" significa que es adecuado para su uso en medicina humana y en medicina animal.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, y los ejemplos incluyen las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, sulfato ácido, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, benzoato, metanosulfonato, bencenosulfonato y p-toluenosulfonato.

Las bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, y ejemplos de ellas incluyen las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, tris, meglumina, colina, olamina, diolamina, etilendiamina, benetamina, benzateno, glucosamina, nicotinamida, ornitina, guanidina, guanina, arginina y procaína.

Para una revisión de las sales adecuadas véase, por

ejemplo, Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

En la invención también se incluyen los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos y de las sales de los aspectos A, B, C y D de la invención. En algunos casos, el solvato puede ser el producto directo de una reacción para obtener un compuesto o sal de la invención en un disolvente, en cuyo caso no sería necesaria ninguna otra etapa de transformación. En otros casos, los solvatos pueden obtenerse por procedimientos conocidos en la técnica, tales como cristalización en un disolvente.

La invención también prevé los profármacos de los compuestos de los aspectos A, B, C y D de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de tales compuestos y de tales sales. Como referencia de cómo preparar los profármacos, véanse los textos convencionales sobre este campo, por ejemplo, "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard (1985, Elsevier, Amsterdam/New York/Oxford).

Para los aspectos C y D de la invención, X es preferiblemente fenileno, piridinileno, pirazolileno o tiazolileno.

Para los aspectos C y D de la invención, X es más preferiblemente 1,3-fenileno, 2,6-piridinileno, 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno.

Para el aspecto B de la invención, X es preferiblemente pirazolileno o tiazolileno.

Para el aspecto B de la invención, X es más preferiblemente 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno.

Para los aspectos B y D de la invención, R es preferiblemente H, metoxi, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o 1,3-dihidroxi-2-propiloxi.

Para los aspectos B y D de la invención, lo más preferido es que R sea $O(CH_2)_2OH$ o $O(CH_2)_2NH_2$.

Para el aspecto C de la invención, R es preferiblemente $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o 1,3-dihidroxi-2-propiloxi.

Para el aspecto C de la invención, lo más preferido es que R sea $O(CH_2)_2NH_2$.

Para los aspectos B y C de la invención, preferiblemente cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando dicho anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH.

Para los aspectos B y C de la invención, más preferiblemente cada uno de R^1 y R^2 es CH_3,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno, 1-metilpiperidin-4-ilideno o 3,4-dihidroxiciclopentilideno.

Para los aspectos B y C de la invención, aún más preferiblemente R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno, *trans*-3,4-dihidroxiciclopentilideno o piridin-4-ilideno.

Para los aspectos B y C de la invención, más preferiblemente R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno o *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno, teniendo los sustituyentes hidroxi una relación *cis* con respecto al resto hidroxamato.

Para el aspecto D de la invención, R^1 y R^2 preferiblemente se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto 3,4-dihidroxiciclopentilideno.

Para el aspecto D de la invención, más preferiblemente R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un grupo *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno en el que los sustituyentes hidroxi tienen una relación *cis* con respecto al resto hidroxamato.

510

Para los aspectos A, B, C y D de la invención, R^3 es preferiblemente metilo.

Un grupo preferido de sustancias son las seleccionadas entre los compuestos de los Ejemplos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos, especialmente los compuestos de los Ejemplos 3, 6 y 14 mostrados más adelante, y sus sales y solvatos.

La invención además proporciona procedimientos sintéticos para la producción de los compuestos, sales y solvatos de la invención, que se describen más adelante y en los Ejemplos. El especialista apreciará que los compuestos y sales de la invención pueden obtenerse por procedimientos distintos de los descritos en este documento, mediante una adaptación de los procedimientos descritos en este documento y/o una adaptación de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, la técnica descrita en este documento. La técnica específica que puede mencionarse incluye el documento WO 99/29667, "Comprehensive Organic Transformations" por RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry" por J. March, Wiley Insterscience (1985), "Designing Organic Synthesis" por S Warren, Wiley Interscience (1978), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" por S Warren, Wiley Interscience (1982), "Guidebook to Organic Synthesis" por RK Mackie y DM Smith, Longman (1982), "Protective Groups in Organic

Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley and Sons Inc. (1999) y PJ Kocienski en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag (1994), las referencias de estos documentos y cualquier versión actualizada de los trabajos convencionales mencionados anteriormente.

Cuando se desee o sea necesario, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, convenientemente mezclando entre sí soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitarse en la solución y recogerse por filtración o puede recogerse por otros medios tales como por evaporación del disolvente. En algunos casos, la sal puede ser el producto directo de una reacción para obtener un compuesto o sal de la invención en un disolvente, en cuyo caso no sería necesaria otra etapa de transformación adicional.

Se entenderá que los procedimientos de transformación sintéticos mencionados en este documento pueden realizarse en diversas secuencias diferentes para que los compuestos deseados puedan agruparse eficazmente. El químico especialista se valdrá de este juicio y de la experiencia en cuanto a la secuencia de reacciones más eficaz para la síntesis de un compuesto deseado dado.

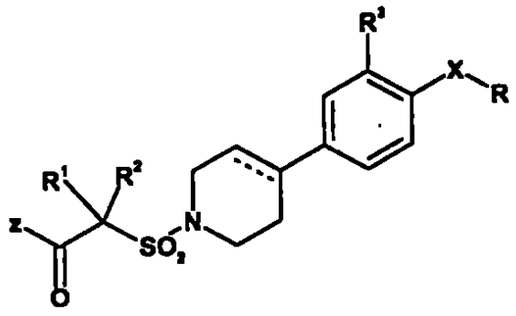
Será evidente para los especialistas en la técnica que puede ser necesario proteger y desproteger los grupos

funcionales sensibles durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede conseguirse por procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons Inc (1999).

Los siguientes procedimientos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse para obtener los compuestos de la invención.

En los procedimientos sintéticos que se indican más adelante, a menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes son como se han definido anteriormente en relación con los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente con respecto a los aspectos A, B, C y D.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse directamente a partir de un ácido o derivado de ácido correspondiente de fórmula (II):



(II)

en la que Z es cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-3} o OH.

Cuando se prepara directamente a partir del éster de fórmula (II), en la que Z es alquiloxi C_{1-3}, la reacción puede realizarse mediante el tratamiento del éster con hidroxilamina, preferiblemente con un exceso de hasta tres veces de hidroxilamina, en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. La hidroxilamina convenientemente se genera in situ a partir de una sal adecuada, tal como su sal clorhidrato, realizando la reacción en presencia de una base adecuada tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico. Preferiblemente, el disolvente es una mezcla de metanol y tetrahidrofurano y la temperatura de reacción es de aproximadamente 65 a 70°C.

Como alternativa, el éster (fórmula II, en la que Z es alquil C_{1-3} puede convertirse por hidrólisis convencional en el correspondiente ácido carboxílico (II, Z es OH) que después se transforma en el ácido hidroxámico deseado de fórmula (I). [Si los restos R, R^1 o R^2 contienen cualquier grupo hidroxilo libre, éstos deberían estar protegidos con grupos inertes a esta secuencia de reacciones de interconversión de grupos funcionales, y desprotegerse posteriormente usando una metodología convencional.]

Preferiblemente, la hidrólisis del éster se realiza en condiciones básicas usando un exceso de aproximadamente 2 a 6 veces de un hidróxido de metal alcalino en solución acuosa,

opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 85°C. Típicamente, el codisolvente es una mezcla de metanol y tetrahidrofurano o una mezcla de metanol y 1,4-dioxano, y la temperatura de reacción es de aproximadamente 40 a aproximadamente 70°C.

La etapa de acoplamiento posterior puede conseguirse usando técnicas convencionales de formación de enlaces amida, por ejemplo, por medio del derivado de haluro de acilo (II, Z es Cl, I o Br) y clorhidrato de hidroxilamina, en presencia de un exceso de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina para actuar como eliminador de ácidos, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Por conveniencia, también puede usarse piridina como disolvente. Tales sustratos de haluro de acilo se pueden obtener a partir del correspondiente ácido por medio de procedimientos convencionales.

En particular, puede usarse cualquiera de una multitud de variaciones de acoplamiento de aminoácidos. Por ejemplo, el ácido de fórmula (II) en la que Z es HO puede activarse usando una carbodiimida tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

(a menudo conocida como "carbodiimida soluble en agua" o "WSCDI"), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazol (HOAt) y/o un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina, o usando HOAt o una sal de halotrisaminofosfonio tal como hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)-fosfonio. Cualquier tipo de acoplamiento se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, N-metilpirrolidina (NMP) o dimetilformamida (DMF), opcionalmente en presencia de piridina o de una amina terciaria tal como N-metilmorfolina o N-etildiisopropilamina (por ejemplo, cuando la hidroxilamina o el reactivo de activación se presentan en forma de una sal de adición de ácidos), a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Típicamente se emplean de 1,1 a 2,0 equivalentes moleculares del reactivo de activación y de 1,0 a 4,0 equivalentes moleculares de cualquier amina terciaria presente.

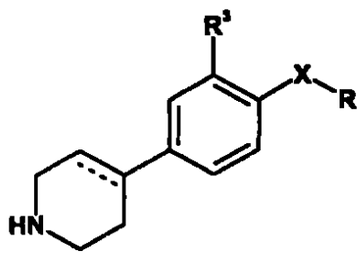
Los reactivos preferidos para mediar la reacción de acoplamiento son HOAt, WSCDI y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU).

Preferiblemente, una solución del ácido (II, Z es HO) y N-etildiisopropilamina en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida anhidra o 1-metilpirrolidin-2-ona anhidra, en atmósfera de nitrógeno, se trata con un exceso de hasta 1,5 veces de HATU a aproximadamente la temperatura ambiente,

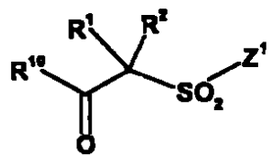
seguido, después de un período de aproximadamente 15 a 30 minutos, de un exceso de hasta aproximadamente 3 veces de clorhidrato de hidroxilamina y un exceso de hasta aproximadamente 4 veces de N-etildiisopropilamina, opcionalmente en el mismo disolvente, a la misma temperatura.

Más preferiblemente, el ácido (II, Z es HO) se hace reaccionar con una carbodiimida, HBOt y clorhidrato de hidroxilamina en piridina, en un disolvente adicional adecuado tal como diclorometano.

Un éster de fórmula (II, Z es alquiloxi C_{1-3}) puede prepararse a partir de una amina apropiada de fórmula (III) por sulfonilación con un compuesto apropiado de fórmula (IV), en la que R^{10} es alquiloxi C_{1-3} y Z^1 es un grupo saliente tal como Br, I o Cl.



(III)



(IV)

Preferiblemente, Z^1 es cloro.

La reacción puede realizarse en presencia de una base apropiada en un disolvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura

ambiente. Por ejemplo, cuando tanto R^1 como R^2 son hidrógeno, una base apropiada es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y un disolvente adecuado es diclorometano. Como alternativa, la base puede ser imidazolida sódica. Un procedimiento alternativo es obtener un derivado de N-trialquilsililo de (III) y mezclarlo con (IV) a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (THF), en presencia de una cantidad catalítica de ácido bencenosulfónico (BSA).

Ciertos ésteres de fórmula (II, Z es alquiloxi C_{1-3}) en la que al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno, pueden obtenerse convenientemente a partir del carbanión α de un éster de fórmula (II) en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno, mediante procedimientos de C-alquilación convencionales usando un agente alquilante de fórmula (VA) o (VB):

$$R^1Z^1 \text{ o } R^2Z^1 \quad \text{(VA)}$$

$$Z^2(CH_2)_qZ^3 \quad \text{(VB)},$$

en las que el resto $(CH_2)_q$ de (VB) incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, y está opcionalmente sustituido con uno o más OH opcionalmente protegidos, pudiendo estar dicho grupo NR^6 opcionalmente protegido, en las que R^1 y R^2 no son hidrógeno, Z^2 y Z^3 pueden ser iguales o diferentes y son grupos salientes adecuados tales como cloro, bromo, yodo, alcano C_1-C_4-sulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi (por ejemplo,

bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi), y q es 3, 4, 5, 6 ó 7. Mas adelante se indican otras condiciones (véanse las secciones vii) y x)).

Preferiblemente, Z^2 y Z^3 se seleccionan entre bromo, yodo y p-toluenosulfoniloxi.

El carbanión puede generarse usando una base apropiada en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase (PTC). Las combinaciones de base-disolvente típicas pueden seleccionarse entre hidruro de litio, sodio o potasio o bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, diisopropilamida de litio y butil-litio, carbonato potásico, t-butóxido sódico o potásico, junto con tolueno, éter, DMSO, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metilpirrolidin-2-ona y cualquier mezcla de los mismos.

Preferiblemente, la base es hidruro sódico y el disolvente es dimetilformamida, opcionalmente con tetrahidrofurano como disolvente adicional, o 1-metilpirrolidin-2-ona. Para la monoalquilación se emplea un exceso de hasta aproximadamente un 10% de base mientras que, para la dialquilación, generalmente es apropiada una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares.

Típicamente, el carbanión se genera a aproximadamente la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y

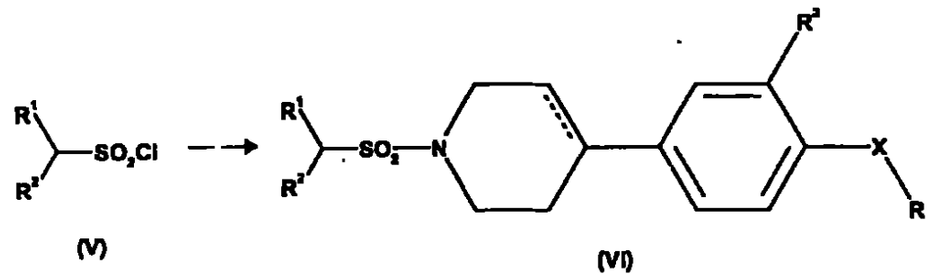
posteriormente se trata con el agente alquilante requerido a la misma temperatura.

Naturalmente, cuando se requiere dialquilación y R^1 y R^2 son diferentes, los sustituyentes pueden introducirse en tándem en una "reacción de una etapa" o en etapas separadas.

Una amina de fórmula (III) puede obtenerse mediante procedimientos químicos convencionales.

Otras aminas de fórmula (III), cuando no están disponibles en el mercado ni se describen más adelante, pueden obtenerse por analogía con los procedimientos descritos en la sección de Preparaciones mostrada más adelante o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con los libros de texto convencionales de química orgánica o la bibliografía anterior, a partir de materiales de partidas adquiribles fácilmente, usando reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Otra forma de obtener los compuestos de fórmula (II) en la que ZCO es un resto de éster, es mediante la secuencia de reacción



(V) (VI)

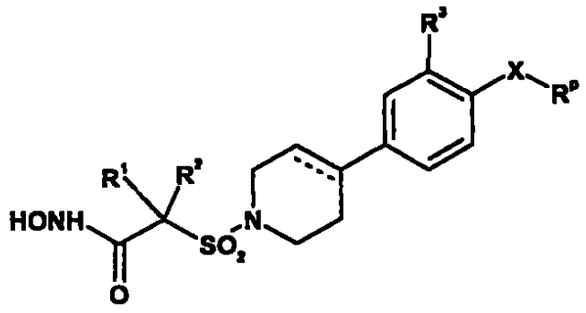
El cloruro de sulfonilo apropiado (V) se hace reaccionar con el compuesto (III - véase más adelante) opcionalmente en presencia de una base y en un disolvente adecuado. La sulfonamida (VI) resultante se hace reaccionar con una base adecuada, tal como n-butil-litio, hidruro sódico o t-butóxido potásico, en un disolvente no prótico anhidro adecuado para generar el carbanión α con respecto al resto de sulfonamida, que después se hace reaccionar, por ejemplo, con carbonato de dimetilo o cloroformiato de metilo, en condiciones adecuadas, pudiendo proporcionar cualquiera de dichos reactivos el compuesto (II) en el que Z es metoxi.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R contiene un grupo NH, NH_2 y/o OH libre (aparte del del resto de ácido hidroxámico) pueden prepararse convenientemente a partir de una especie correspondiente N- u O-protegida (VII, más adelante). En el alcance de esta invención, con respecto a los aspectos A, B, C y D de la invención y los compuestos específicos de fórmula (I) mencionados en este documento, se incluyen los compuestos de fórmula (VII) en la que R^P es una versión O- y/o N-protegida de un compuesto correspondiente de fórmula (I), tales como los mencionados en las Preparaciones apropiadas más adelante. Los regímenes de protección/desprotección adecuados son bien conocidos en la técnica, tales como los mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley &

Sons Inc (1999).

Los grupos y regímenes protectores de OH adecuados incluyen éteres tales como t-butiloxi, tri-sililoxi (C_{1-4}), etc., y ésteres tales como carbonatos, sulfonatos, acilatos C_{1-4}, etc. mencionados por Greene y Wuts, *ibid*. capítulo 2. Los grupos y regímenes protectores de NH adecuados pueden encontrarse en Greene y Wuts, *ibid*, capítulo 7, e incluyen amidas tales como "Boc", aminas tales como bencilo, etc.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse por procedimientos descritos en este documento y/o mediante variaciones de los procedimientos descritos en este documento que, como apreciarán los especialistas, son variaciones rutinarias.



(VII)

Un ejemplo de un grupo protector de OH adecuado es el grupo trimetilsililo (TMS) y la secuencia de protección, reacción y desprotección puede resumirse por las etapas a) a c) mostradas a continuación:

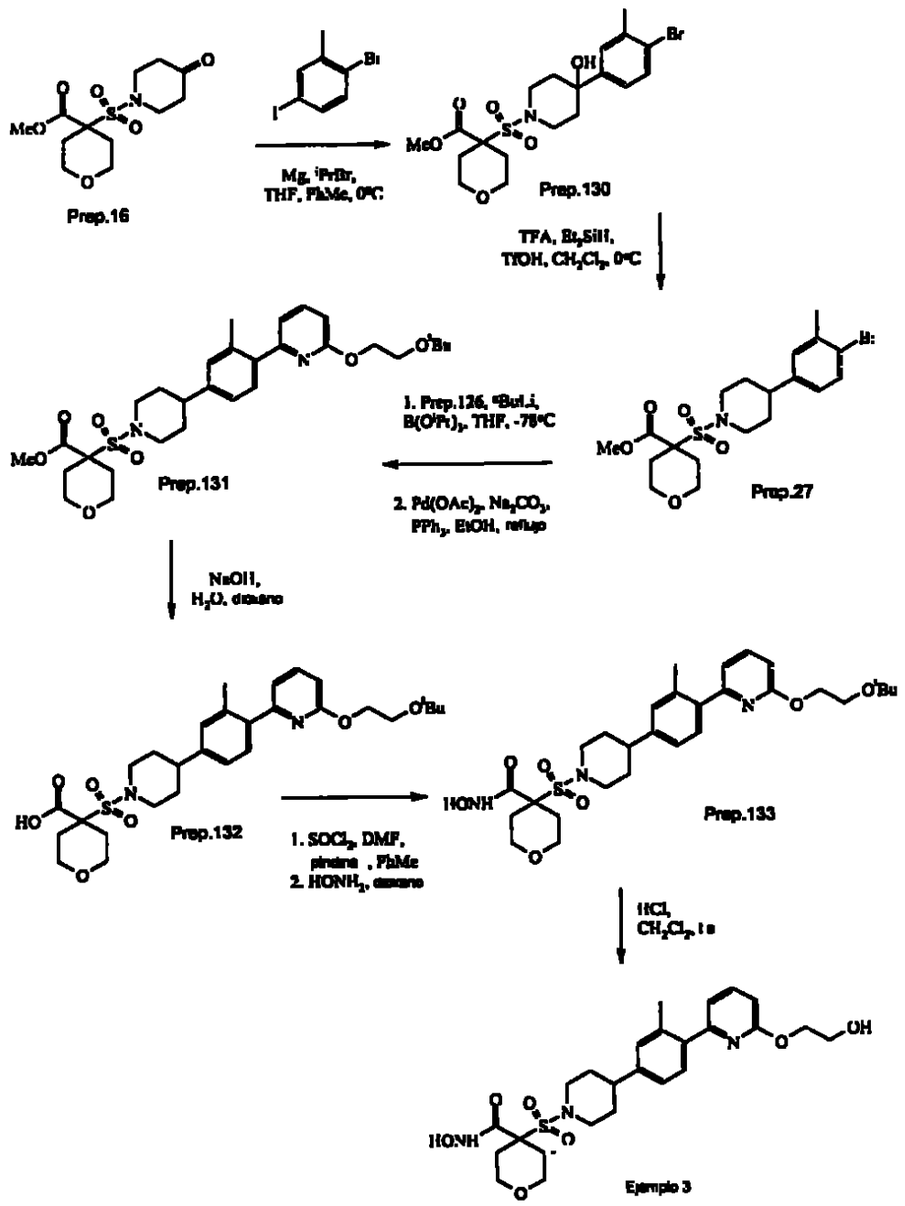
a) $ClSiMe_3$ (1,1 equiv. por OH), WSCDI (de 1,1 a 1,2 equiv.),

HOBT o HOAT (de 1 a 1,1 equiv.),

b) $NH_2OH.HCl$ (3 equiv.) en DMF/piridina o CH_2Cl_2/piridina (de 3/1 a 1/1) a temperatura ambiente (t.a.), durante de 4 a 20 horas.

c) eliminación del grupo TMS mediante tratamiento ácido.

Otro ejemplo de un grupo protector de OH adecuado es el grupo t-butilo (^tBu), que puede realizarse por procedimientos sintéticos y eliminarse en la última etapa del procedimiento. En el siguiente esquema se indica un ejemplo de la ruta (en relación con la síntesis del compuesto del Ejemplo 3 - por medio de los compuestos de las Preparaciones mencionadas más adelante).


Prep.16
Mg, iPrBr,
THF, PhMe, 0ºC
Prep.130
TFA, Et3SiH,
TfOH, CH2Cl2, 0ºC
Prep.27
1. Prep.126, nBuLi,
B(OiPr)3, THF, -78ºC
2. Pd(OAc)2, Na2CO3,
PPh3, EtOH, reflujo
Prep.131
NaOH,
H2O, dioxano
Prep.132
1. SOCl2, DMF,
piridina , PhMe
2. HONH2, dioxano
Prep.133
HCl,
CH2Cl2, t a
Ejemplo 3

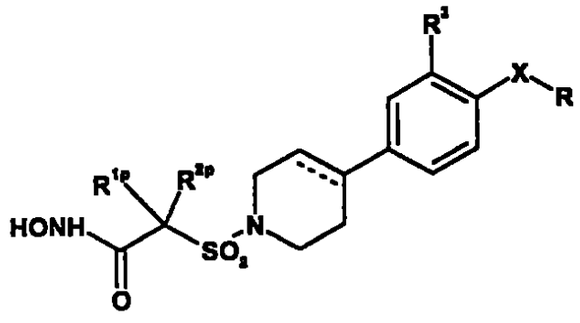
Un ejemplo de un grupo protector de NH adecuado es el grupo t-butoxicarbonilo (Boc). Este grupo puede introducirse por medios convencionales, tales como los definidos en la sección de Ejemplos y Preparaciones mostrada más adelante. Después de haber introducido la unidad de ácido hidroxámico, el grupo Boc puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto N-Boc en metanol o diclorometano saturado con gas HCl, a temperatura ambiente, durante 2 a 4 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 y/o R^2, independientemente o conjuntamente, contienen un grupo NH, NH_2 y/o OH (aparte del del resto de ácido hidroxámico) pueden prepararse convenientemente a partir de especies correspondientes N- y/o O-protegidas (XII, mostrada más adelante). En el alcance de esta invención con respecto a los aspectos A, B, C y D de la invención y los compuestos específicos de fórmula (I) mencionados en este documento, se incluyen los compuestos de fórmula (XII) en la que R^{1p} y/o R^{2p} es una versión O- y/o N-protegida de un compuesto correspondiente de fórmula (I), tales como los compuestos de fórmula (XII) mencionados en las Preparaciones apropiadas mostradas más adelante. Los regímenes de protección/ desprotección adecuados son bien conocidos en la técnica, tales como los mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc

(1999).

Los grupos y los regímenes protectores de OH adecuados incluyen éteres tales como t-butiloxi, tri-sililoxi (C_{1-4}), etc., y ésteres tales como carbonatos, sulfonatos, acilatos C_{1-4}, etc. mencionados por Greene y Wuts, *ibid*. capítulo 2. Pueden encontrarse grupos y regímenes protectores de NH adecuados en Greene y Wuts, *ibid*, capítulo 7, y éstos incluyen amidas tales como "Boc", aminas tales como bencilo, etc.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse por procedimientos descritos en este documento y/o por variaciones de los procedimientos descritos en este documento que, como apreciarán los especialistas, son variaciones rutinarias.



(XII)

Un ejemplo de grupo protector de OH adecuado es el grupo trimetilsililo (TMS) y la secuencia de protección, reacción y desprotección puede resumirse por las etapas a) a c)

mostradas a continuación:

a) $ClSiMe_3$ (1,1 equiv. por OH), WSCDI (de 1,1 a 1,2 equiv.), HOBT o HOAT (de 1 a 1,1 equiv.),

b) $NH_2OH.HCl$ (3 equiv.) en DMF/piridina o CH_2Cl_2/piridina (de 3/1 a 1/1) a t.a. durante un período de 4 a 20 horas.

c) el grupo TMS se elimina mediante tratamiento ácido.

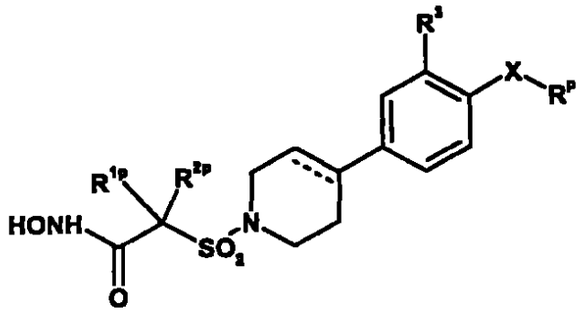
Otro ejemplo de grupo protector de OH adecuado es el grupo t-butilo (^tBu), que puede formarse a lo largo del procedimiento sintético y eliminarse en la última etapa del procedimiento. En el siguiente esquema se indica un ejemplo de la ruta (en relación con la síntesis del compuesto del Ejemplo 3 - mediante los compuestos de las Preparaciones mencionadas más adelante).

Un ejemplo de grupo protector de NH adecuado es el grupo t-butoxicarbonilo (t-Boc). Este grupo puede introducirse de forma convencional, tal como se señala en la sección de Ejemplos y Preparaciones mostrada más adelante. Después de hacer introducido la unidad de ácido hidroxámico, el grupo Boc puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto N-Boc en metanol o diclorometano saturado con gas HCl, a temperatura ambiente, durante un período de 2 a 4 horas.

Una extensión de lo anterior es cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo OH, NH y/o NH_2 libre en R^1, R^2 y R (por ejemplo, algunos Ejemplos mostrados más adelante).

527

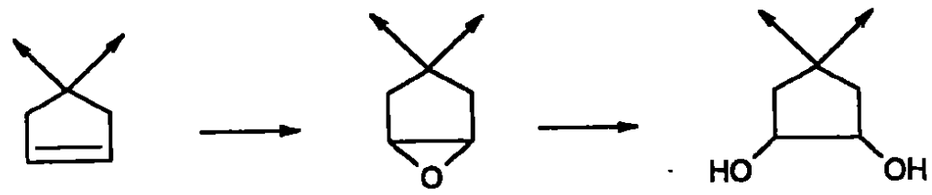
En este caso, un precursor adecuado sería el compuesto de fórmula (XIII) mostrado a continuación:



(XIII)

en la que los sustituyentes son como se han definido previamente.

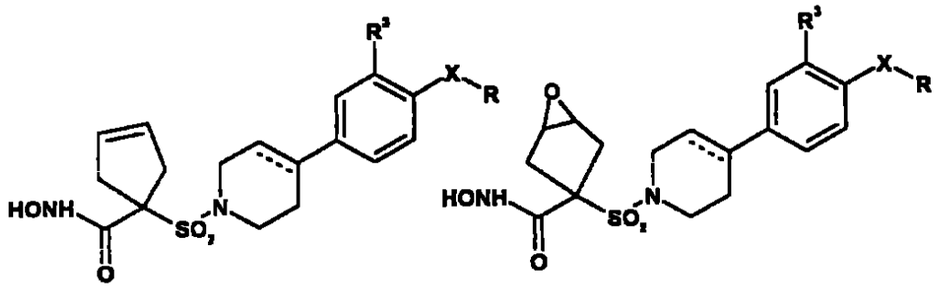
Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios apropiados de los mismos en los que R^1 y R^2 se toman conjuntamente como 3,4-dihidroxiciclopentilideno, pueden obtenerse por medio de un resto ciclopent-3-enilideno correspondiente, a saber:



Los intermedios de ciclopentilideno pueden epoxidarse dando el correspondiente epóxido mediante el uso de procedimientos convencionales. El epóxido puede hacerse reaccionar mediante varios procedimientos diferentes

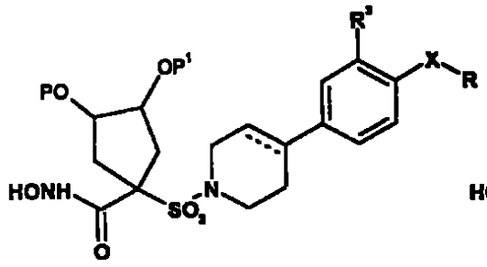
proporcionando el producto diólico. Mediante la elección adecuada de los reactivos, las condiciones, etc, el químico especialista puede obtener dioles con cualquier estereoquímica deseada, usando procedimientos bien conocidos.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (IX) mostrados a continuación se incluyen en el alcance de la invención, con respecto a los aspectos A, B, C y D y también con respecto a los intermedios de los compuestos individuales apropiados de fórmula (I) mencionados en este documento.

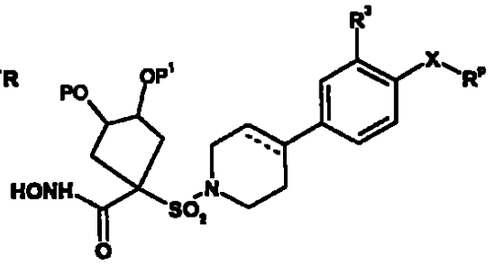


(VIII) (IX)

La invención también incluye los intermedios de fórmula (X) y (XI), en las que R^P se define como se ha indicado anteriormente para los compuestos de fórmula (VII), en las que P y P' representan grupos protectores de OH y de 1,2-diol convencionales mencionados en Greene y Wuts, *ibid*, capítulo 2. P y P' preferiblemente se toman juntos y forman un resto acetónido.



(X)



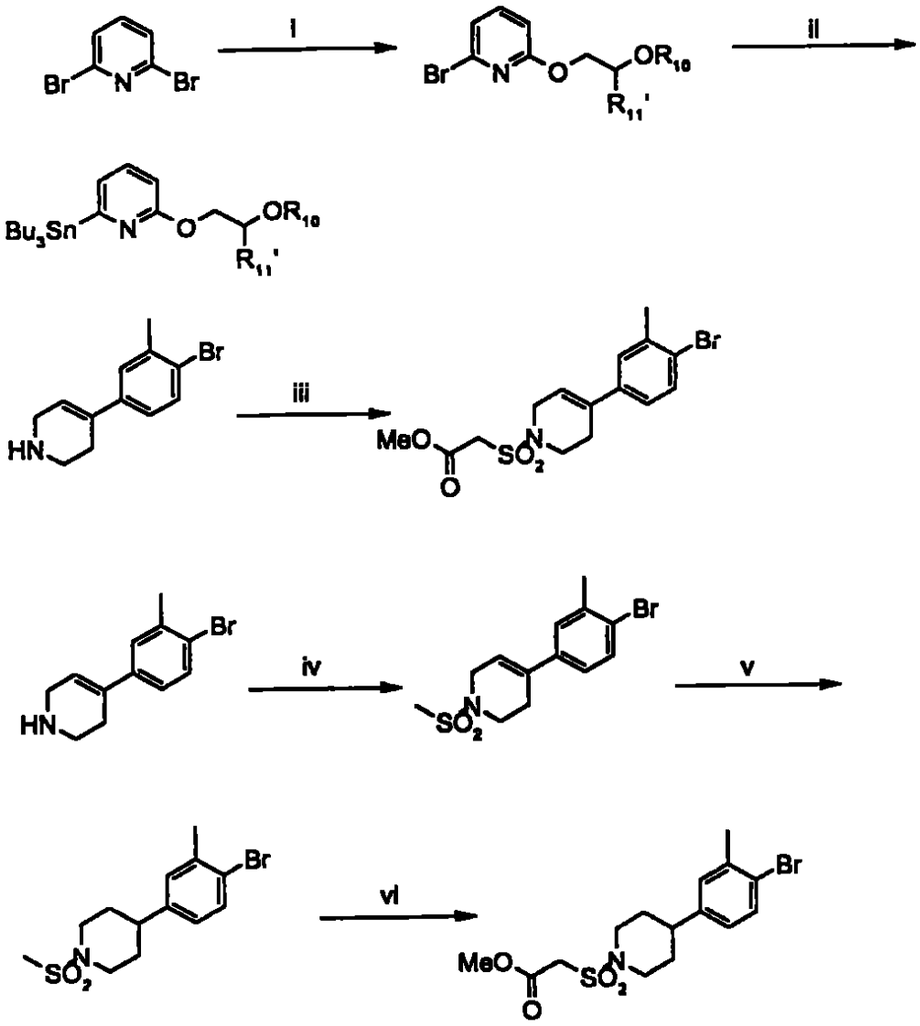
(XI)

Ciertos compuestos específicos de fórmulas (VIII), (IX), (X) y (XI) se mencionan en las Preparaciones mostradas a continuación.

Además, los especialistas en la técnica serán conscientes de las variaciones y de las alternativas a los procedimientos descritos en este documento, incluyendo los de las secciones de Ejemplos y Preparaciones, que permitirán la obtención de los compuestos definidos por la fórmula (I), tales como llevar a cabo ciertas reacciones de formación de enlaces o de interconversión de grupos funcionales en diferentes secuencias.

En los siguientes esquemas sintéticos se indican ejemplos de la preparación de varios intermedios y compuestos finales, siendo las abreviaturas usadas convencionales y bien conocidas para los especialistas en la técnica. Una variación rutinaria de estas rutas puede proporcionar todos los compuestos requeridos de la invención.

Ruta 1 (*Alçoholes piridílicos*)



i = NaH (1,1 equiv.), $HOCH_2CHR11'OR10$ (1 equiv.) en tolueno, reflujo durante 2 a 5 horas.

ii = n-BuLi (1,1 equiv.), B_3SnCl (1,1 equiv.), THF, de -70°C a temperatura ambiente.

O, $Pd(PPh_3)_4$ (de 0,01 a 0,05 equiv.), $[SnMe_3]_2$ (1,1 equiv.),

dioxano, reflujo durante 2 a 5 horas.

iii = BSA (0,5 equiv.), $MeCO_2CH_2SO_2Cl$ (1,2 equiv.), THF, t.a. durante 18 horas.

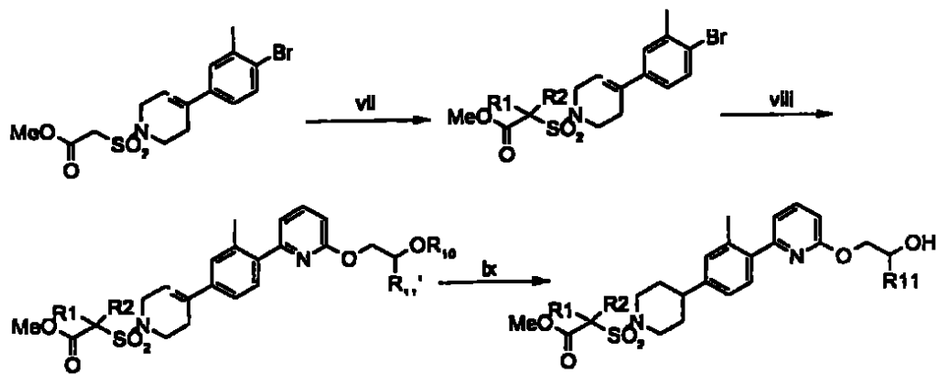
iv = $MeSO_2Cl$ (1,2 equiv.), Et_3N (1,4 equiv.), CH_2Cl_2, t.a., durante una hora.

v = Et_3SiH (3 equiv.), CF_3SO_3H (0,1 equiv.), TFA: CH_2Cl_2 (1:1), t.a., durante 1-24 horas.

vi = NaH (2 equiv.), Me_2CO_3 (4 equiv.), tolueno, reflujo durante 2 horas.

R10 - grupo protector de alcohol - por ejemplo, bencilo o dioxalano (para dioles)

R11'-H o un alcohol protegido



vii = (VB), (1,3 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.), DMSO, t.a., 18-24 horas,

o KOtBu (2,5 equiv.), (VA) o (VB) (exceso), en THF, t.a. durante 72 horas.

viii = acoplamiento de Stille-$Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.),

estannano (1,5 equiv.), tolueno, reflujo durante 4 a 20 horas.

O $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05 equiv.), estannano (1,1 equiv.), THF, reflujo durante 17 horas.

ix = $NH_4^+HCO_3^-$ (exceso) $Pd(OH)_2/C$, AcOH, MeOH, reflujo durante 20 horas.

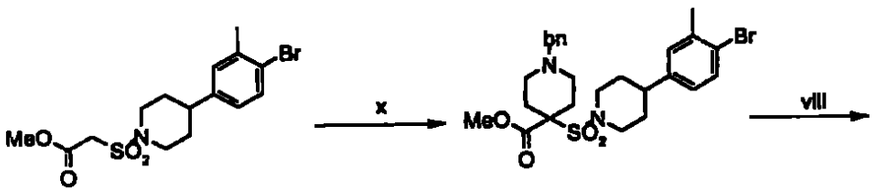
O Pd al 10%/C, en MeOH o EtOH, 3,3 atmósferas, temperatura ambiente, durante 6 á 17 horas, los dos procedimientos también desprotegen cualquier grupo bencilo. (HCl 2 N, dioxano (3:1), t.a., 75 minutos a t.a. - desprotege el dioxalano)

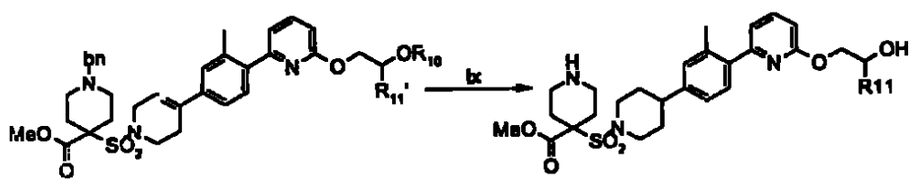
O $Pd(OH)_2/C$, $NH_4^+HCO_3^-$ (exceso), en MeOH:dioxano (2,5:1), 60°C durante 2 horas.

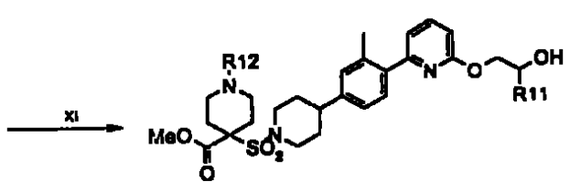
R11 = H o alcohol desprotegido

<u>De forma similar</u>

cuando R1R2 se toman conjuntamente, son un grupo piperidina:





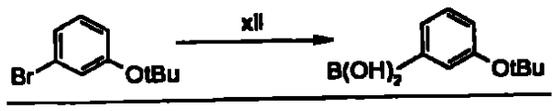


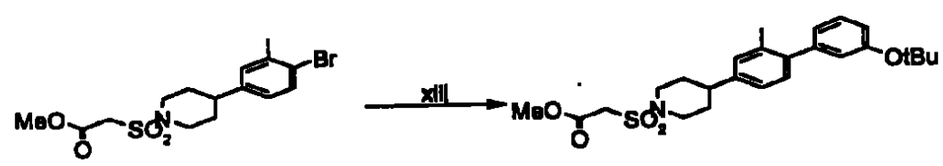
x = NaH (3 equiv.), tetra-nBuNH$_4$Br (1 equiv.), BnN(CH$_2$CH$_2$Cl)$_2$ (0,95 equiv.), NMP, 60°C durante 6 horas.

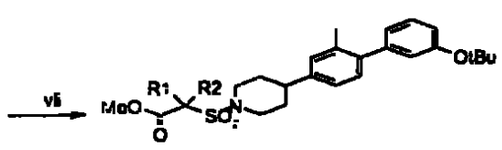
xi = Cuando R12 es Me, formaldehído (4 equiv.), Na(OAc)$_3$BH (2 equiv.), CH_2Cl_2, 20 horas a t.a.

Cuando R12 es Boc, (Boc)$_2$O (1,05 equiv.), Et_3N (1,1 equiv.), CH_2Cl_2, t.a. durante una hora.

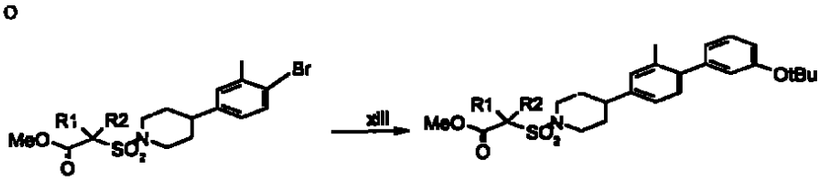
Ruta 2 (*Alcoholes fenílicos*)

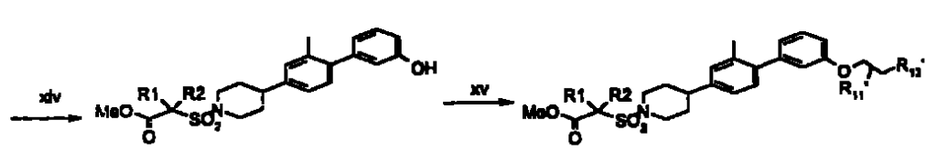






o





xii = nBuLi (1,1 equiv.), $B[OCH(CH_3)_2]_3$ (1,5 equiv.), THF, de -70°C a t.a.

xiii = acoplamiento de Suzuki - ácido arilborónico (1,2 a 1,5 equiv.), CsF (2 a 2,6 equiv.), $P(o\text{-}tol)_3$ (0,1 equiv.), $Pd_2(dba)_2$ (0,005 equiv.), DME, reflujo durante 6 a 50 horas.

xiv = Et_3SiH (3 equiv.), TFA:CH_2Cl_2 (1:1), t.a. durante 2 a 24

horas.

xv = R/S glicidol (1 equiv.), Et_3N (catalítico), MeOH, reflujo durante 20 horas.

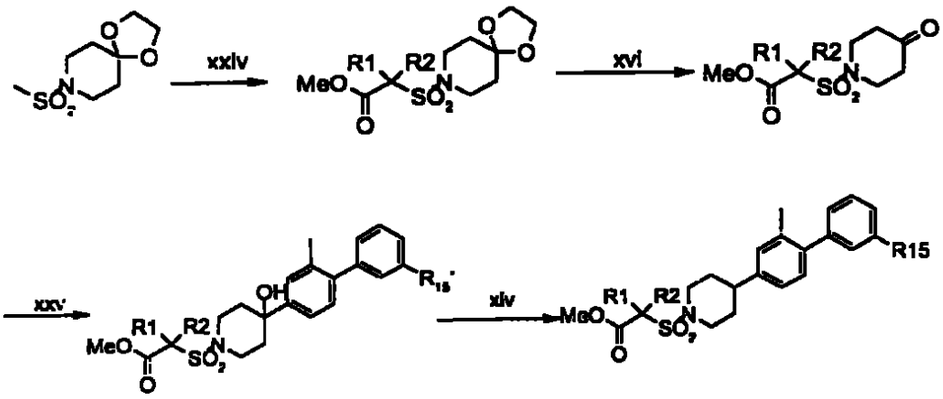
O, reacción de Mitsunobu - DEAD (1,5 equiv.), PPh_3 (1,5 equiv.), $HOCH(R11')CH_2OR13'$ (1,5 equiv.) en THF, t.a. durante 3 horas.

R11' es H o alcohol opcionalmente protegido

y R13' es alcohol opcionalmente protegido.

Para la preparación de 50 a 51, se requiere la desprotección de Bn usando las condiciones descritas en ix.

Ruta alternativa



xxiv = *i*-NaH (2,2 equiv.), Me_2CO_3 (5 equiv.), tolueno, MeOH (catalítico), 90°C, una noche.

ii- $O(CH_2CH_2Br)_2$ (1,3 equiv.), NMP, 90°C, 20 horas.

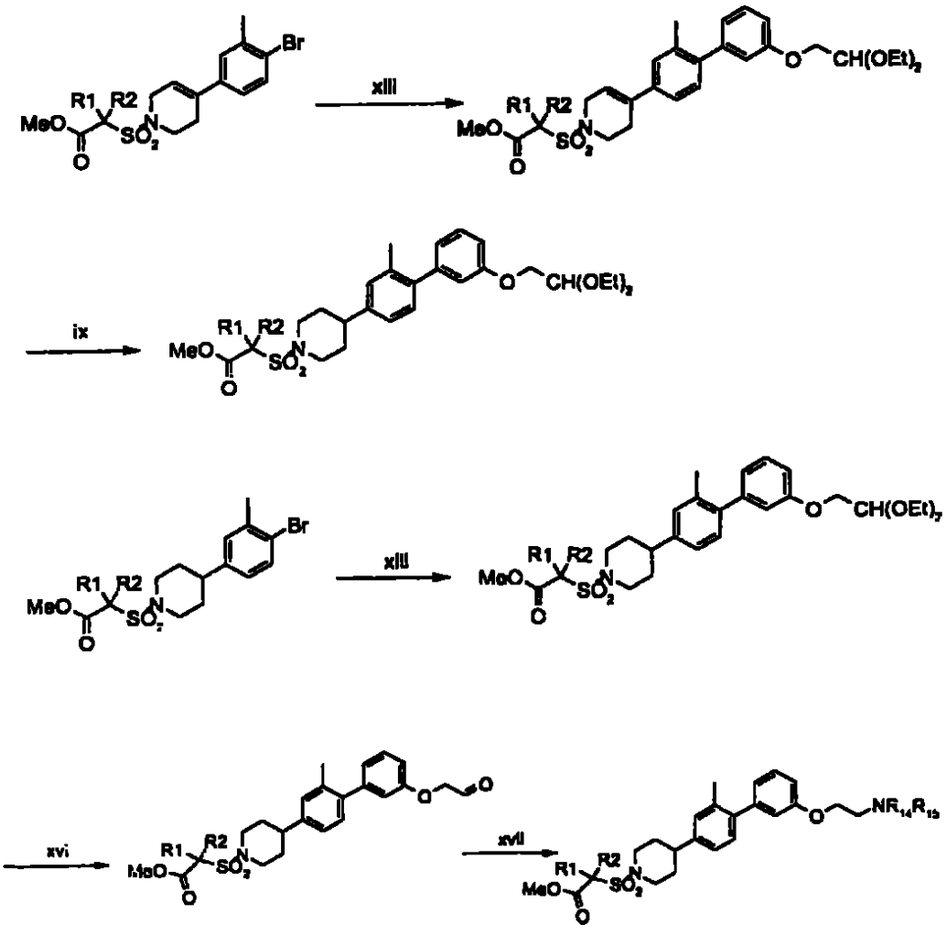
xxv = reactivo de Grignard (1,1 equiv.), THF, de -78°C a t.a. durante aproximadamente una hora.

R15' - alcohol opcionalmente protegido, en la preparación 48

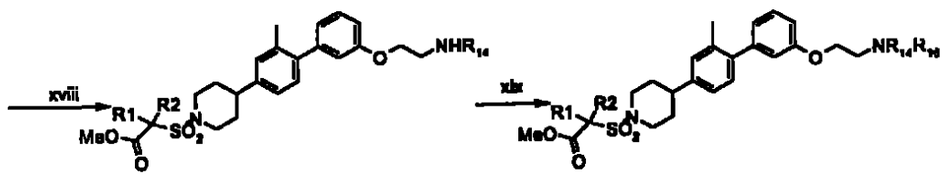
éste es un éter t-butílico.

R15-OH, para la prep. 48.

Ruta 3 (*Aminoalcoholes fenílicos*)



Cuando R15 es un grupo protector, por ejemplo, bencilo, puede usarse una desprotección seguida de protección usando un grupo alternativo, por ejemplo Boc, como se muestra a continuación:



xvi = HCl 1 N (1 a 2,3 equiv.), acetona:dioxano (1:1), 70°C durante de 2 a 6 horas.

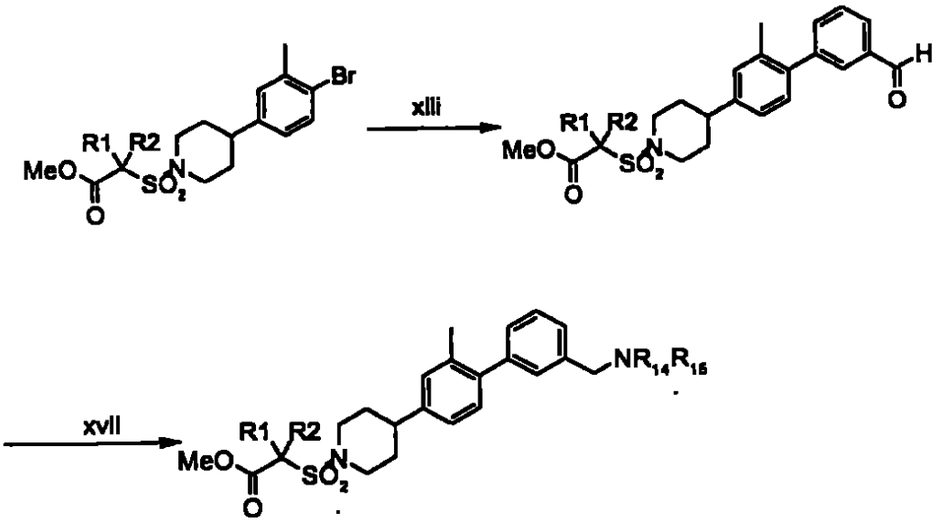
xvii = Aminación reductora - amina (5,5 equiv.), $Na(OAc)_3BH$ (de 3 a 4 equiv.), CH_2Cl_2, t.a., una noche.

xviii = $Pd(OH)_2/C$, MeOH, 344,74 kPa, t.a., 18 horas.

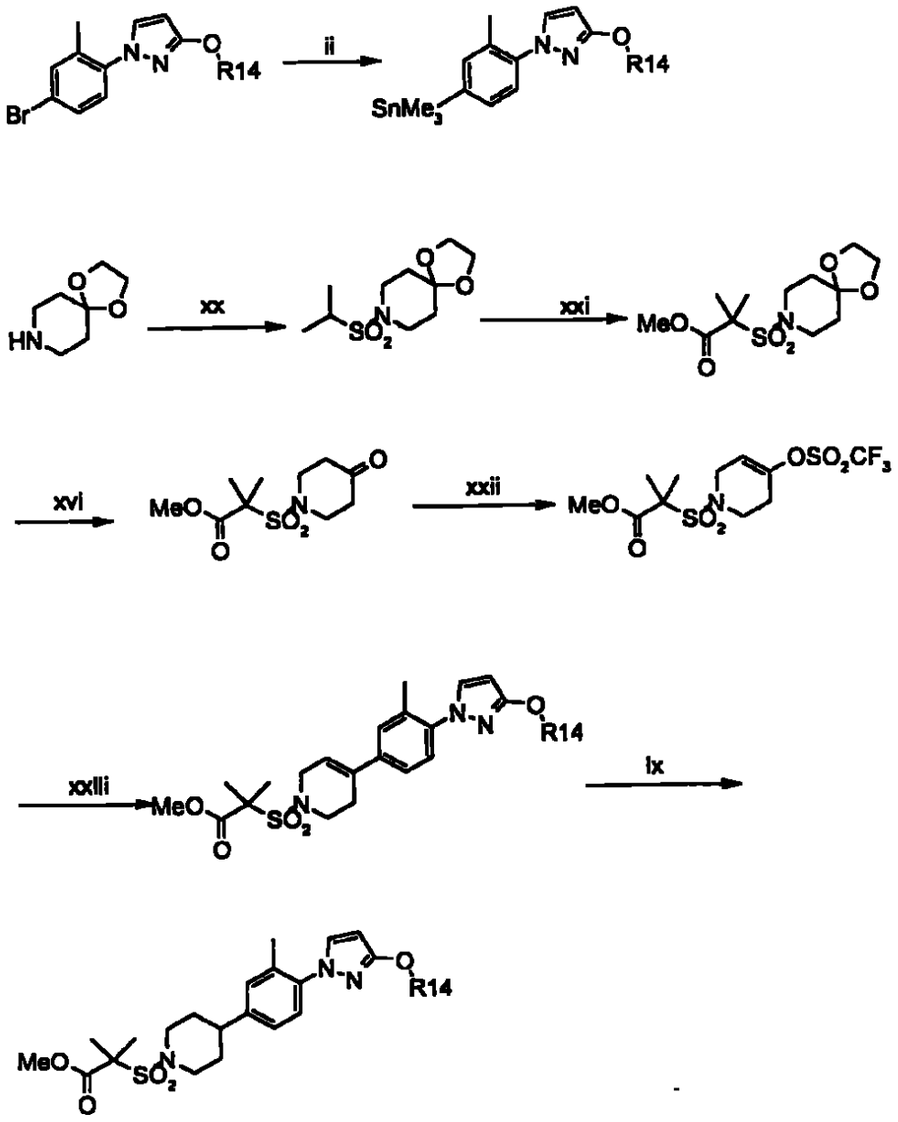
xix = Cuando R16 es Boc,

$(Boc)_2O$ (de 1 a 1,1 equiv.), Et_3N (opcional, 1 equiv.), DMAP (opcional, cat.), CH_2Cl_2, t.a., 3 horas.

Ruta 4 (*Aminoalquilfenilos*)



Ruta 5 (*Heterociclos*)



xx = iso-$PrSO_2Cl$ (1 equiv.), Et_3N (1,1 equiv.), CH_2Cl_2, 3 horas a t.a.

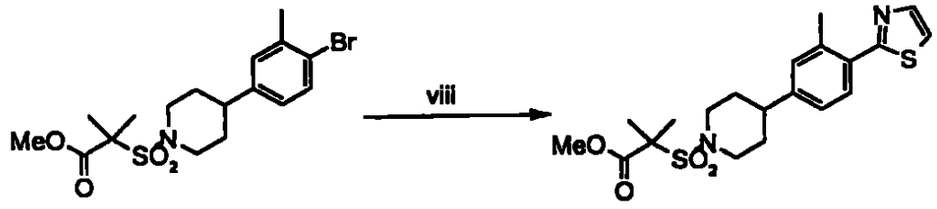
xxi = n-BuLi (1,1 equiv.), MeOCOCl (1,2 equiv.), THF, de -78°

a t.a.

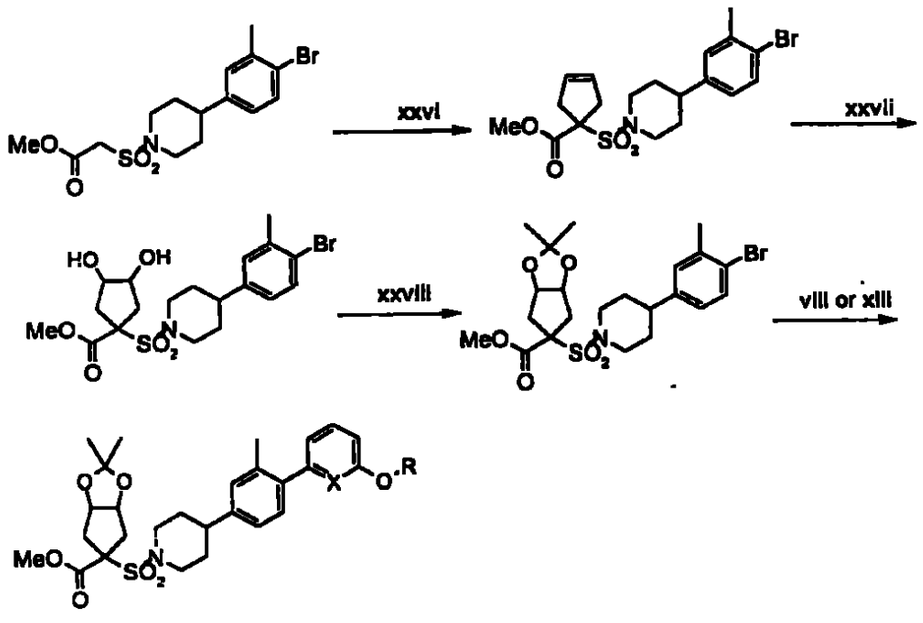
xxii = 2,6-di-t-Bu-4-Me piridina (2,5 equiv.), $(CF_3SO_2)_2O$ (2,5 equiv.), CH_2Cl_2, de 4°C a t.a., 5 días.

xxiii = $Pd_2(dba)_3$ (0,02 equiv.), triflato de vinilo (1,1 equiv.), Ph_3As (0,21 equiv.), CuI (0,1 equiv.) en NMP, 75°C durante 5 horas.

Tiazoles



Ruta 6 (*Ciclopentanodioles*)



xxvi = NaH (1,1 equiv.), tetra-nBuNH_4Br (1 equiv.), $ClCH_2CHCHCH_2Cl$ (1,1 equiv.), NMP, t.a. durante 3 horas, después NaH (1,1 equiv.), 2 días.

xxvii = NMO (1,1 equiv.), OSO_4 (3% en moles), dioxano/agua, t.a. 18 horas

O

(a) AgOAc (2,3 equiv.), AcOH, t.a. durante 18 horas (b) NaOH 1 N, dioxano/agua.

xxviii = 2,2-Dimetoxipropano (2 equiv.), TsOH (0,1 equiv.), DMF, 50°C durante 4,5 horas.

Procedimientos de Ensayo Biológicos

Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se determinaron por los siguientes procedimientos de ensayo, que se basan en la capacidad de los compuestos para inhibir la escisión de diversos péptidos fluorogénicos por las MMP 1, 2, 3, 9, 13 y 14.

Los ensayos para las MMP 2, 3, 9 y 14 se basan en el protocolo original descrito en Fed. Euro. Biochem. Soc., 1992, 296, 263, con las pequeñas modificaciones descritas más adelante.

Inhibición de MMP-1

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-1 se preparó en los laboratorios Pfizer Central Research de una manera convencional a partir de fuentes conocidas para la persona

especialista, incluyendo algunas de las referencias mencionadas en este documento. Se activó una solución madre de MMP-1 (1 μM) mediante la adición de acetato aminofenilmercúrico (APMA), a una concentración final de 1 mM, durante 20 minutos a 37°C. Después, la MMP-1 se diluyó en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnSO_4$ 20 μM y un 0,05% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en este ensayo fue Dnp-Pro-β-ciclohexil-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH_2 como se describió originalmente en Anal. Biochem., 1993, 212, 58. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C antes de la determinación de fluorescencia (escisión del sustrato) usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies,

Aylesbury, UK) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y a una longitud de onda de emisión de 440 nm. La potencia de inhibición se medió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones de compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-2, MMP-3 y MMP-9

Preparación Enzimática

Los dominios catalíticos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 se prepararon en los laboratorios Pfizer Central Research de una manera convencional a partir de fuentes conocidas para el especialista en la técnica, incluyendo algunas de las referencias mencionadas en este documento. Se activó una solución madre de MMP-2, MMP-3 o MMP-9 (1 μM) mediante la adición de APMA. Para MMP-2 y MMP-9, se añadió una concentración final de APMA de 1 mM, seguido de incubación durante 1 hora a 37°C. MMP-3 se activó por la adición de APMA 2 mM, seguido de incubación durante 3 horas a 37°C. Después, las enzimas se diluyeron en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 10 mM y un 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en los ensayos fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK) como se describe originalmente en J. Biol. Chem., 1994, 269, 20952. Este sustrato se seleccionó porque tenía una velocidad de hidrólisis equilibrada contra las MMP 2, 3 y 9 (k_{cat}/k_m de 54.000, 59.400 y 55.300 $s^{-1}M^{-1}$, respectivamente). La concentración final del sustrato usada en el ensayo fue de 5 μM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron equilibrar durante 15 minutos a 37°C en un agitador orbital antes de la adición del sustrato. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a 37°C, antes de la determinación de fluorescencia usando un fluorímetro (Fluostar; BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK), a una longitud de onda de excitación de 328 nm y a una longitud de onda de emisión de 393 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-13

Preparación Enzimática

Se preparó una MMP-13 recombinante humana en PanVera Corporation (Madison, Wisconsin) y se caracterizó en los laboratorios Pfizer Central Research. Se activó una solución madre de 1,9 mg/ml con APMA 2 mM durante 2 horas a 37°C. Después, la MMP-13 se diluyó en tampón de ensayo (Tris 50 mM, NaCl 200 mM, $CaCl_2$ 5 mM, $ZnCl_2$ 20 µM y un 0,02% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración 5,3 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1,3 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH_2. La concentración final de sustrato usada en el ensayo fue de 10 µM.

Determinación de la Inhibición Enzimática

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó con tampón de ensayo de forma que no estuviera presente más de un 1% de dimetilsulfóxido. El compuesto de ensayo y la enzima se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. La adición de sustrato a cada pocillo inició la reacción. La intensidad de fluorescencia se determinó usando un fluorímetro de placas de 96 pocillos (Cytofluor II; PerSeptive Biosystems, Inc., Framingham, MA) a una longitud de onda de excitación de 360 nm y a una longitud de onda de

emisión de 460 nm. La potencia de inhibición se midió a partir de la cantidad de sustrato escindido, obtenida usando una serie de concentraciones del compuesto de ensayo y, a partir de la curva dosis-respuesta resultante, se calculó un valor de CI_{50} (la concentración de inhibidor necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática).

Inhibición de MMP-14

Preparación Enzimática

El dominio catalítico de MMP-14 se preparó en los laboratorios Pfizer Central Research de una manera convencional a partir de fuentes conocidas para la persona especialista, incluyendo algunas de las referencias mencionadas en este documento. Se activó una solución madre de enzima 10 μM durante 20 minutos a 25°C, después de la adición de 5 μg/ml de tripsina (Sigma, Dorset, UK). Después, la actividad tripsina se neutralizó mediante la adición de 50 μg/ml de inhibidor de tripsina de soja (Sigma, Dorset, UK) antes de la dilución de esta solución madre de enzima en tampón de ensayo Tris-HCl (Tris 100 mM, NaCl 100 nM, $CaCl_2$ 10 mM, 0,16% de Brij 35, pH 7,5) hasta una concentración de 10 nM. La concentración final de enzima usada en el ensayo fue de 1 nM.

Sustrato

El sustrato fluorogénico usado en esta selección fue Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH_2 (Bachem Ltd., Essex, UK)

como se describe en J. Biol. Chem., 1996, 271, 17119.

Determinación de la inhibición enzimática

Esta se realizó como se describe para las MMP 2, 3 y 9.

Para uso en mamíferos, incluyendo los seres humanos, los compuestos de fórmula (I), sus sales o los solvatos de tales compuestos o sales, pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un diluyente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, pueden administrase por vía oral, incluyendo la vía sublingual, en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, bien solos o mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. El compuesto o sal puede incorporarse en cápsulas o comprimidos para dirigirse al colon o al duodeno mediante la disolución retardada de dichas cápsulas o comprimidos durante un tiempo particular después de la administración oral. La disolución puede controlarse mediante la susceptibilidad de la formulación a bacterias encontradas en el duodeno o en el colon, de forma que no se produzca ninguna disolución sustancial antes de alcanzar el área deseada del tracto gastrointestinal. Los compuestos o sales pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía

intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, se usan de la mejor manera en forma de una solución o suspensión acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficiente sal o glucosa como para hacer la solución isotónica con la sangre. También pueden administrarse por vía tópica en forma de cremas estériles, geles, suspensiones, lociones, pomadas, polvos finos, pulverizaciones, vendas con fármacos incorporados o mediante un parche cutáneo. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que consta de una emulsión acuosa o aceitosa de polietilenglicoles o parafina líquida, o pueden incorporarse en una pomada que consta de una base de parafina blanda de cera blanca, o como un hidrogel con derivados de celulosa o de poliacrilato u otros modificadores de la viscosidad, o en forma de un polvo seco, pulverización líquida o aerosol con butano/propano, HFA o CFC como propulsores, o como una venda con fármaco incorporado, como una venda de tul, vendas de gasa impregnadas con parafina blanca blanda o con polietilenglicol, o con hidrogel, hidrocoloides o alginatos, o vendas de película. El compuesto o sal también puede administrarse por vía intraocular como una gota ocular con tampones apropiados, modificadores de la viscosidad (por ejemplo, derivados de celulosa), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio (BZK)) y agentes para ajustar la tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico). Tales

técnicas de formulación son bien conocidas en la técnica. En algunos casos, las formulaciones también pueden contener ventajosamente un antibiótico. Todas estas formulaciones también pueden contener ventajosamente estabilizantes y conservantes apropiados.

Para uso veterinario, un compuesto de fórmula (I), una sal veterinariamente aceptable del mismo o un solvato veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, se administra como una formulación convenientemente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiadas para un animal particular.

La referencia al tratamiento incluye la profilaxis así como el alivio de las afecciones establecidas, o los síntomas de las mismas.

Para la administración oral y parenteral a pacientes animales (incluyendo los seres humanos), el nivel de dosificación diario de los compuestos de fórmula (I) o sus sales será de 0,001 a 20, preferiblemente de 0,01 a 20, más preferiblemente de 0,1 a 10 y, aún más preferiblemente, de 0,5 a 5 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas). Así pues, los comprimidos o cápsulas de los compuestos contendrán de 0,1 a 500, preferiblemente de 50 a 200 mg de compuesto activo para la administración una sola o vez o dos o más veces, según sea apropiado.

Para la administración tópica a pacientes animales (incluyendo los seres humanos) con heridas crónicas, el nivel de dosificación diario de los compuestos, en suspensión o en otra formulación, puede ser de 0,001 a 30 mg/ml, preferiblemente de 0,01 a 10 mg/ml.

En cualquier caso, el médico o veterinario determinará la dosificación real más apropiada para un paciente individual y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones anteriores son ilustrativas del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que sean necesarias dosis mayores o menores, y tales casos están dentro del alcance de la invención.

Así pues, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto o de la sal, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del compuesto o de la sal, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para su uso como medicamento humano.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento de una afección mediada por una o más MMP.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento humano para el tratamiento de la ruptura de las placas ateroscleróticas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración de tejidos, heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección médica para la que está indicado un inhibidor de MMP, en un animal tal como un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores.

Además, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de la ruptura de placas ateroscleróticas, infarto

de miocardio, insuficiencia cardíaca, reestenosis, apoplejía, enfermedad periodontal, ulceración tisular, heridas, enfermedades cutáneas, metástasis de cáncer, angiogénesis tumoral, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad fibrótica, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades inflamatorias dependientes de células inflamatorias migratorias, en un animal (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo o un solvato farmacéutica o veterinariamente aceptable de cualquiera de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores.

Datos biológicos

Los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 7, 10 y 14 proporcionaron los siguientes valores de CI_{50} (concentraciones dadas como nM) en los ensayos mencionados anteriormente:

MMP-3	MMP-2	MMP-1	MMP-14	MMP-9
<10	>100	>1000	>2000	>70

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en este documento se ilustran por los siguientes Ejemplos y Preparaciones.

EJEMPLOS Y PREPARACIONES

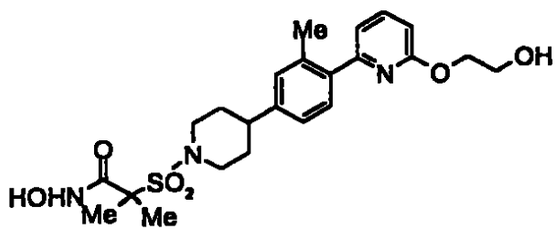
Temperatura ambiente (t.a.) significa de 20 a 25°C. Cromatografía ultrarrápida se refiere a cromatografía en

columna sobre gel de sílice (Kiesegel 60, malla 230-400). Los puntos de fusión están sin corregir. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^{1}H se registraron usando un espectrómetro Bruker AC300, Varian Unity Inova-300 o Varian Unity Inova-400 y, en todos los casos, fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos se proporcionan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano, usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas se registraron usando un espectrómetro de masas Finnigan Mat. TSQ 7000 o un Fisons Instruments Trio 1000. LRMS significa espectro de masas de baja resolución y los iones calculados y observados mencionados se refieren a la composición isotópica de menor masa. Hexano se refiere a una mezcla de hexanos (calidad HPLC) con p.e. de 65 a 70°C. Éter se refiere a éter dietílico. Ácido acético se refiere a ácido acético glacial. El 1-hidroxi-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazol (HOAt), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetaninio (HATU) y el hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyAOP) se adquirieron en PerSeptive Biosystems U.K. Ltd. "Me" es metilo, "Bu" es butilo y "Bn" es bencilo. Otras abreviaturas

y términos se usan junto con la práctica convencional.

Ejemplo 1

N-Hidroxi-2-[(4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml) a una solución del ácido de la preparación 70 (430 mg, 0,93 mmoles) en piridina (5 ml), seguido por clorotrimetilsilano (130 µl, 1,03 mmoles) y la solución se agitó durante 1,5 horas. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (215 mg, 1,11 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (130 mg, 0,93 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (195 mg, 2,8 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 2 N, se agitó durante una hora, y después el pH se volvió a ajustar a pH 4. Se añadió agua (50 ml), el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de

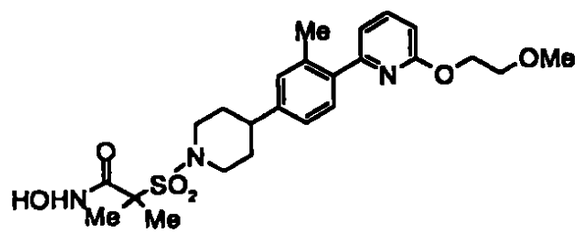
diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (90:10:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (220 mg, 49%.)

p.f. 137-140°C

^{1}H RMN (DMSO-$_6$, 300 MHz) δ: 1,50 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 4,79 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 2

N-Hidroxi-2-{[4-(4-(4-{6-[2-(metoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida



Se añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (425 mg, 0,95 mmoles) y N-etildiisopropilamina (150 µl, 0,70 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 71 (300 mg, 0,63 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (158 mg, 1,9 mmoles) y más N-etildiisopropilamina (410 µl, 1,9 mmoles) y la reacción se

agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y solución tampón a pH 7 (20 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3x), agua (2x), después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con éter di-isopropílico produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, (220 mg, 71%).

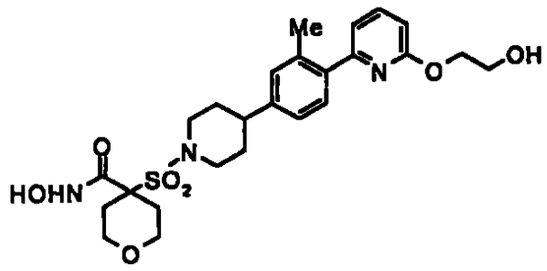
p.f. 134-138°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,61 (m 2H), 1,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 59,65; H, 7,12; N, 7,69. $C_{33}H_{33}N_3O_6S$; 0,2 i-Pr_2O requiere C, 59,59; H, 7,04; N, 8,04%.

Ejemplo 3

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (2,1 ml, 14,46 mmoles) a

una solución del ácido de la preparación 72 (7,55 g, 14,96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (150 ml) y piridina (150 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,44 g, 17,95 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,04 g, 14,96 mmoles) y se continuó agitando durante 45 minutos más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,12 g, 44,8 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico, se agitó durante 30 minutos y después el pH se volvió a ajustar a pH 4 usando una solución 1 N de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente y se recristalizó en una mezcla de metanol/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,75 g, 48%).

p.f. 193-194°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,75 (a, t, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (d, 1H),

7,62 (dd, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

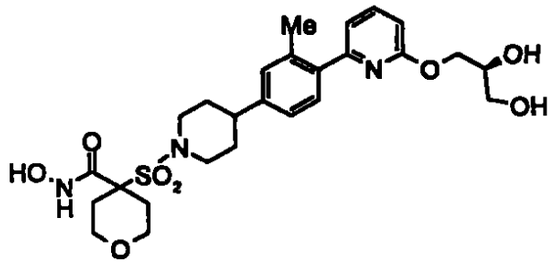
LRMS: m/z 520 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 57,73; H, 6,39; N, 7,99. $C_{25}H_{33}N_3O_7S$ requiere C, 57,79; H, 6,40; N, 8,09%.

Ruta alternativa: Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución del éter terc-butílico de la preparación 133 (3,0 g, 5,22 mmoles) en ácido trifluoroacético anhidro (30 ml) y diclorometano (30 ml) durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 1 hora y después se añadió una solución de NaOH 5 N hasta que el pH de la solución fue de 6,. El precipitado resultante se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con agua fría. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo caliente (500 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (250 ml) y después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Tras la refrigeración a 0°C durante una noche, se formó un sólido que se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido beige (1,6 g, 60%).

Ejemplo 4

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (168 µl, 1,32 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 73 (318 mg, 0,60 mmoles) en diclorometano (6 ml) y piridina (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (138 mg, 0,72 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (90 mg, 0,66 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (124 mg, 1,80 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en metanol, la solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (2 M), y después se agitó durante 10 minutos. La solución se diluyó con agua, el pH se ajustó a 6, y el precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (90:10) como eluyente y se recristalizó en una mezcla de metanol/éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg,

60%).

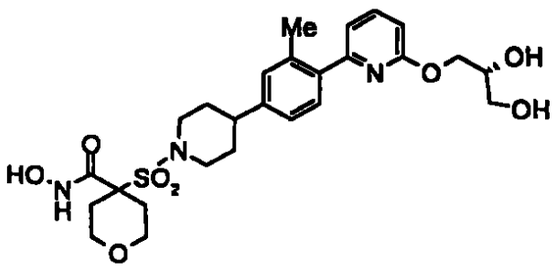
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,08-3,31 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,68-3,89 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,56 (a, s, 1H), 4,80 (a, s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).

LRMS: m/z 550 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 50,70; H, 6,00; N, 6,93. $C_{26}H_{35}N_3O_8S$; 0,6 H_2O requiere C, 50,97; H, 6,21; N, 6,86%.

Ejemplo 5

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 74, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4. El producto bruto se purificó mediante cristalización en acetato de etilo, dando un sólido blanquecino (180 mg, 58%).

p.f. 125-130°C

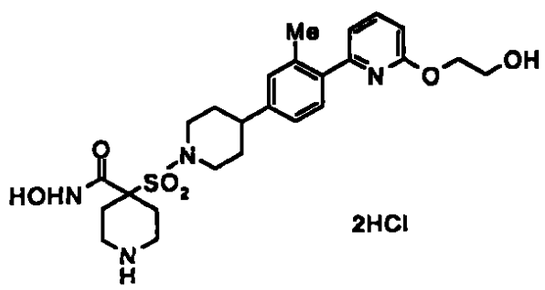
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m , 2H), 7,32 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

LRMS: m/z 572 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 55,32; H, 6,57; N, 7,28. $C_{31}H_{35}N_3O_5S$; H_2O requiere C, 55,02; H, 6,57; N, 7,40%.

Ejemplo 6

Diclorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida



Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución enfriada con hielo del ácido hidroxámico de la preparación 87 (135 mg, 0,22 mmoles) en metanol (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se destiló

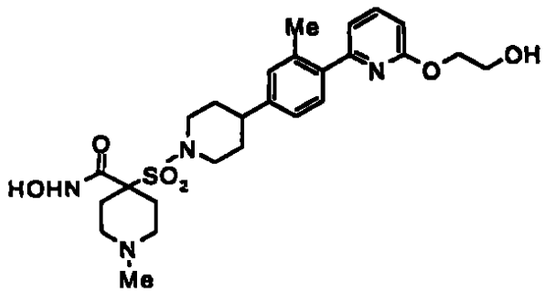
azeotrópicamente con metanol. El sólido se recristalizó en una mezcla de metanol/éter produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (88 mg, 64%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,56-2,72 (m, 5H), 2,08 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 4,24 (t, 2H), 4,44-4,67 (a, s, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 9,18 (m, 1H).

LRMS: m/z 519 $(M+1)^+$

Ejemplo 7

N-Hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-1-metil-piperidino-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 75 y clorhidrato de hidroxilamina siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico, esta mezcla se agitó durante 45 minutos, después se basificó a pH 8 usando una solución de hidróxido sódico

(2 N). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se secó a 60°C al vacío, produciendo el compuesto del título (39 mg, 8%).

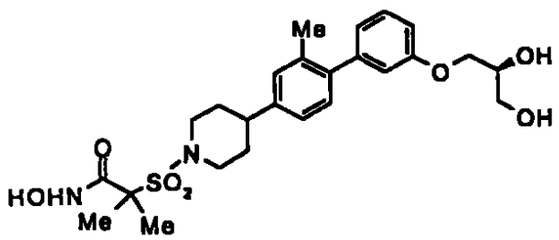
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 4,25 (t, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 9,06 (a, s, 1H), 10,88 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 533 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 57,91; H, 6,82; N, 10,24. $C_{26}H_{36}N_4O_6S$; 0,3 H_2O requiere C, 58,04; H, 6,86; N, 10,41%.

Ejemplo 8

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 77, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 3. El producto bruto se recristalizó en una mezcla de metanol/éter di-isopropílico, dando el

producto deseado (75 mg, 24%) en forma de un sólido blanco. Las aguas madre se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 95:5) dando una cantidad adicional (38 mg, 12%) del producto deseado.

p.f. 152-154°C

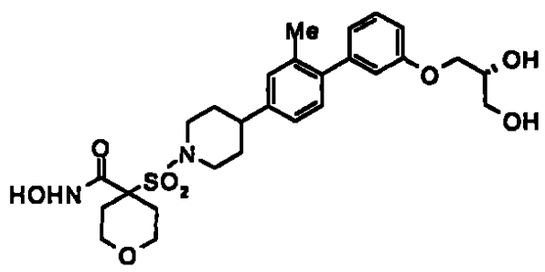
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,44 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

LRMS: m/z 529 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 58,10; H, 6,70; N, 5,09. $C_{25}H_{30}N_2O_7S$; 0,5 MeOH requiere C, 58,60; H, 6,94; N, 5,36%.

Ejemplo 9

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (45 μl, 0,37 mmoles) a una

solución del ácido de la preparación 79 (90 mg, 0,17 mmoles) en diclorometano (2 ml) y piridina (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (26 mg, 0,19 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Después, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (36 mg, 0,51 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 ml), se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico y la mezcla se agitó vigorosamente durante una hora. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (90:10) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (40 mg, 43%).

p.f. 141-145°C

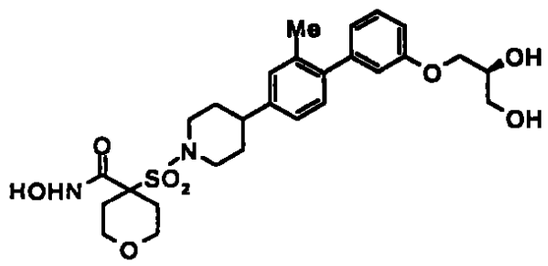
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,66-3,90 (m, 6H), 4,01 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,98 (1H, s).

LRMS: m/z 571 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 59,22; H, 6,80; N, 5,11. $C_{17}H_{36}N_2O_8S$ requiere C, 59,11; H, 6,61; N, 5,11%.

Ejemplo 10

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-{(2S)-2-hidroxi-2-hidroximetil}etoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

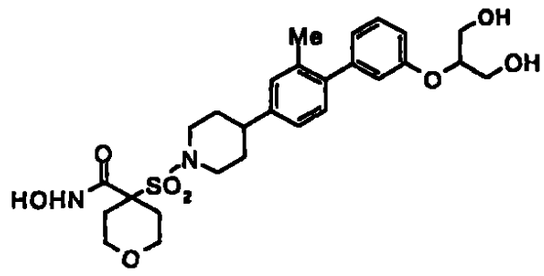


El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 80, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9. El producto bruto se trituró con una mezcla de metanol/éter di-isopropílico y el precipitado resultante se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color ante, (158 mg, 45%). p.f. 132-134°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,68-3,90 (m, 6H), 4,00 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

Ejemplo 11

N-Hidroxi-4-{4-[4-(3-{1,3-dihidroxi-2-propoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (25%), a partir del ácido de la preparación 78 y clorhidrato de hidroxilamina, usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9.

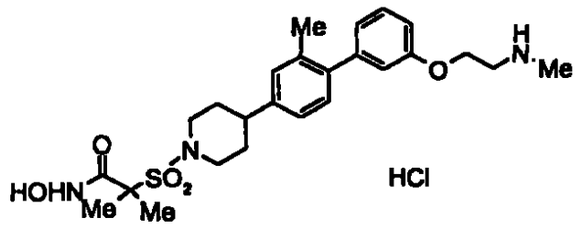
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 9,18 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 56,98; H, 6,65; N, 5,15. $C_{27}H_{36}N_2O_8S$; H_2O requiere C, 57,22; H, 6,76; N, 4,94%.

Ejemplo 12

Clorhidrato de N-hidroxi-2-{[4-(4-{3-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida



Se añadió diclorometano saturado con cloruro de hidrógeno (12 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 88 (120 mg, 0,2 mmoles) en diclorometano (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró, después se lavó con diclorometano y éter y después se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (90 mg, 85%).

p.f. 180-184°C

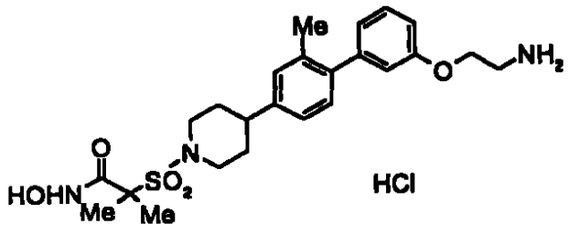
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,44 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 8,83 (s a, 2H), 10,80 (s, 1H).

LRMS: m/z 490 $(M+1)^-$

Análisis Encontrado: C, 54,25; H, 6,93; N, 7,44. $C_{25}H_{35}N_3O_5S$; HCl; H_2O; 0,1 CH_2Cl_2 requiere C, 54,56; H, 6,97; N, 7,60%.

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (76%), a partir del ácido hidroxámico de la preparación 89, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12.

p.f. 204-206°C

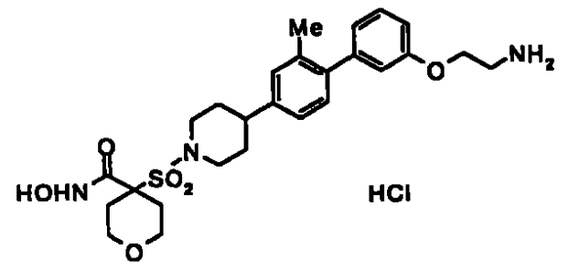
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H).

LRMS: m/z 476 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 55,21; H, 6,74; N, 7,83. $C_{23}H_{33}N_3O_5S$; HCl; 0,5 H_2O requiere C, 55,32; H, 6,77; N, 8,06%.

Ejemplo 14

Clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-aminoetoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió una solución saturada de cloruro de hidrógeno en diclorometano (250 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 90 (4,5 g, 7,28 mmoles) en diclorometano (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con diclorometano y después con éter. Después, el sólido se secó al vacío a 70°C, produciendo el compuesto del título (3,1 g, 77%).

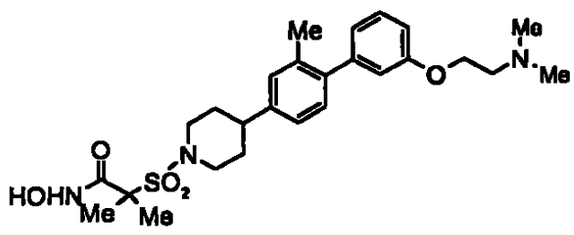
p.f. 208-210°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,19 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,06 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 9,12 (s, 1H).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Ejemplo 15

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-N,N-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarbodiimida (130 mg, 0,68 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (80 mg, 0,59 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 83 (270 mg, 0,55 mmoles) en piridina (6 ml) y diclorometano (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) y la reacción se calentó a 50°C obteniendo una solución. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (115 mg, 1,65 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución tampón a pH 7 (30 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3x) y acetato de etilo (2x) y se secó al vacío a 60°C, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (180 mg, 65%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,19 (s, 9H), 2,60 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (m, 1H).

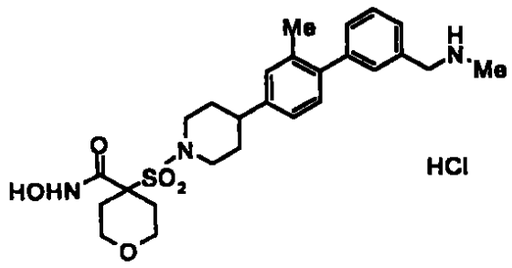
LRMS: m/z 504 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 60,43; H, 7,50; N, 8,08. $C_{26}H_{37}N_3O_5S$; 0,75 H_2O requiere C, 60,38; H, 7,50; N, 8,12%.

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{3-(metil)aminometil}-3-

metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadió una solución de diclorometano saturada con cloruro de hidrógeno (20 ml) a una solución del ácido hidroxámico de la preparación 91 (347 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol/éter di-isopropílico caliente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (202 mg, 64%).

p.f. 213-214°C

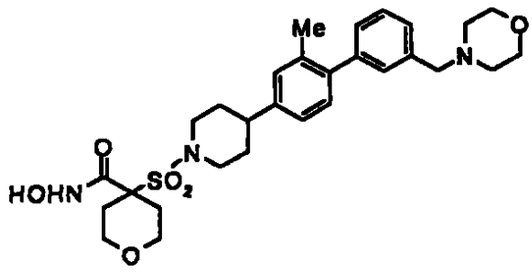
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 9,10 (a, s, 1H), 10,92 (s, 1H).

LRMS: m/z 502 $(M+1)^-$

Análisis Encontrado: C, 57,16; H, 6,72; N, 7,64. $C_{26}H_{35}N_3O_5S$; HCl; 0,5 H_2O requiere C, 57,08; H, 6,82; N, 7,68%.

Ejemplo 17

N-Hidroxi-4-{[4-(3-metil-4-{3-[4-morfolinilmetil]}fenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (265 mg, 1,38 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (157 mg, 1,15 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 86 (625 mg, 1,15 mmoles) en piridina (6 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 3,45 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de

diclorometano:metanol (95:5) como eluyente y se recristalizó en acetato de etilo, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco, (398 mg, 62%).

p.f. 177-179°C

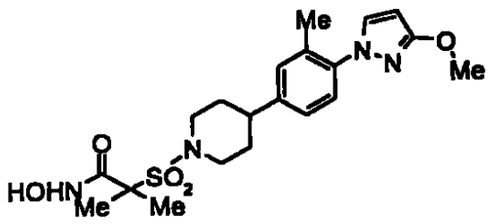
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (m, 6H), 2,60 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 7,06 (m, 7H), 9,10 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

LRMS: m/z 558 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,15; H, 7,01; N, 7,40. $C_{29}H_{39}N_5O_6S$ requiere C, 62,46; H, 7,05; N, 7,53%.

Ejemplo 18

N-Hidroxi-2-({4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2-metilpropanamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (129 mg, 0,67 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (76 mg, 0,56 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 103 (235 mg, 0,56 mmoles) en piridina (1,5 ml) y diclorometano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato

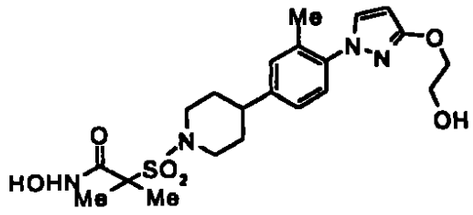
de hidroxilamina (78 mg, 1,12 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución tampón a pH 7 (2 x 50 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido blanco residual se recristalizó en acetato de etilo caliente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (156 mg, 64%).

p.f. 172-173°C

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,58 (s, 6H), 1,74 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,48 (s, 1H). Análisis Encontrado: C, 55,04; H, 6,42; N, 12,77. $C_{21}H_{28}N_4O_5S$ requiere C, 55,03; H, 6,47; N, 12,83%.

Ejemplo 19

N-Hidroxi-2-[(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-1-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió piridina (6 ml) a una suspensión del ácido de la preparación 104 (325 mg, 0,72 mmoles) en diclorometano (6 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió

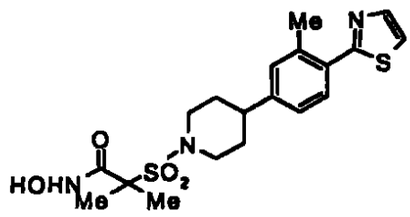
clorotrimetilsilano (858 mg, 0,79 mmoles), la solución se agitó durante una hora, después se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (98 mg, 0,72 mmoles), seguido por clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (166,8 mg, 0,87 mmoles) y la solución se agitó durante una hora más. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (150 mg, 2,16 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y el pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 3 usando ácido clorhídrico (2 N). Las capas se separaron, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter. El sólido blanco resultante se filtró, después se disolvió en una solución de ácido acético (10 ml), agua (10 ml) y metanol (10 ml) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se vertió en tampón a pH 7 (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y acetato de etilo y se trituró varias veces con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (141 mg, 42%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,43 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 4,72 (a, t, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,15 (m,

1H), 7,19 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,66 (s, 1H). Análisis Encontrado: C, 53,85; H, 6,49; N, 11,86. $C_{21}H_{30}N_4O_6S$ requiere C, 54,06; H, 6,48; N, 12,01%.

Ejemplo 20

N-Hidroxi-2-metil-2-({4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piperidin-1-}sulfonil)propanamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 105, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 18. El producto bruto se cristalizó en un volumen mínimo de metanol, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco, (58 mg, 35%).

p.f. 199-201°C

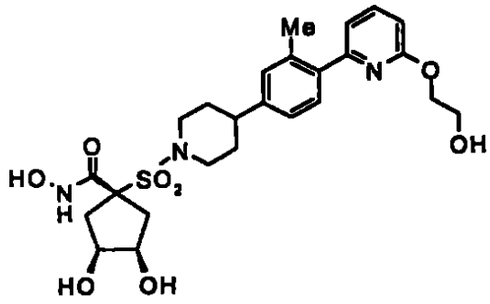
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,45 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,82 (a, s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 53,51; H, 5,92; N, 9,75. $C_{19}H_{25}N_3O_4S_2$ requiere C, 53,88; H, 5,95; N, 9,92%.

Ejemplo 21

(1α,3α,4α)-*N*,3,4-trihidroxi-1-[(4-{4-[6-(2-

hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]ciclopentanocarboxamida



Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución del éter terc-butílico de la preparación 121 (260 mg, 0,412 mmoles) en ácido trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (10 ml) durante 5 minutos y la reacción se agitó durante 5,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (x2) antes de repartirla entre acetato de etilo (50 ml) y solución tampón fosfato pH 7 (40 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante, que contenía algo del compuesto de partida, se sometió de nuevo a las condiciones de reacción. Después de 5 horas a temperatura ambiente, se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite resultante se destiló

azeotrópicamente con tolueno (x2) antes de repartirla entre acetato de etilo (50 ml) y solución tampón fosfato pH 7 (40 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de diclorometano/metanol (98:2 a 93:7) como eluyente. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco (30 mg, 15%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,59 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

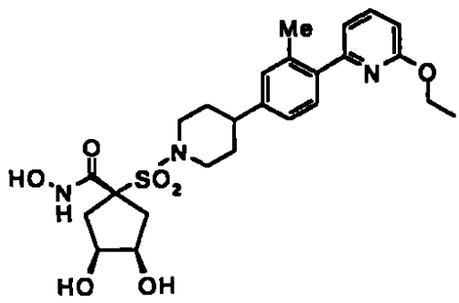
LRMS: m/z 536 $(M+1)^+$

p.f. 215-218°C

Análisis Encontrado: C, 49,73; H, 5,67; N, 6,45. $C_{25}H_{33}N_3O_8S$; TFA, 0,5 MeOH requiere C, 49,62; H, 5,45; N, 6,31%.

Ejemplo 22

(1α,3α,4α)-1-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-*N*,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxamida



Se añadió ácido clorhídrico 2 N (2 ml) a una solución del dioxolano de la preparación 122 en dioxano (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el sólido resultante se repartió entre solución tampón fosfato pH 7 (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, 70%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

LRMS: m/z 520 $(M+1)^+$.

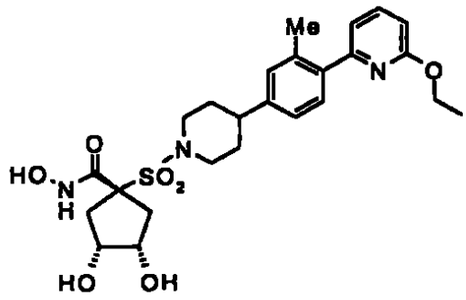
p.f. 204-205°C

Análisis Encontrado: C, 57,42; H, 6,36; N, 7,98. $C_{25}H_{33}N_3O_7S$;

0,25 H_2O requiere C, 57,29; H, 6,44; N, 8,02%.

Ejemplo 23

(1α,3β,4β)-1-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-*N*,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del dioxolano de la preparación 123 mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 22. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 55%).

^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,27 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,69 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

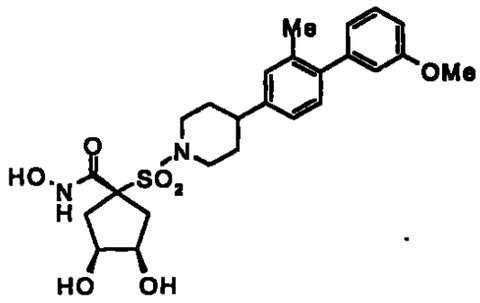
LRMS: m/z 520 $(M+1)^+$.

p.f. 196-197°C

Análisis Encontrado: C, 56,83; H, 6,32; N, 7,83. $C_{25}H_{33}N_3O_7S$; 0,5 H_2O requiere C, 56,80; H, 6,48; N, 7,95%.

Ejemplo 24

(1α,3α,4α)-*N*,3,4-trihidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclopentanocarboxamida



Se añadió ácido clorhídrico 2 N (2 ml) a una solución del dioxolano de la preparación 124 en dioxano (3 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el sólido resultante se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 46%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,58 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,99 (t, 2H), 3,71 (m, 5H), 3,79 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

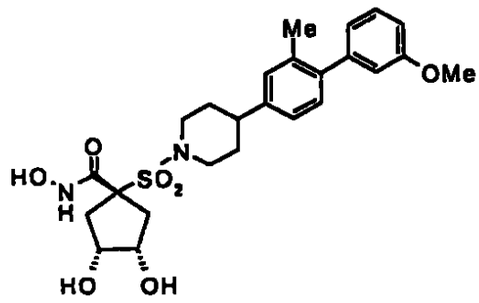
LRMS: m/z 527 $(M+23)^+$.

p.f. 201-202°C

Análisis Encontrado: C, 58,85; H, 6,36; N, 5,51. $C_{25}H_{32}N_2O_7S$; 0,25 H_2O requiere C, 58,98; H, 6,43; N, 5,50%.

Ejemplo 25

(1α,3β,4β)-*N*,3,4-trihidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclopentanocarboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del dioxolano de la preparación 125 mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 50%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,59 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,70 (m, 7H), 4,61 (s, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,32 (t, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

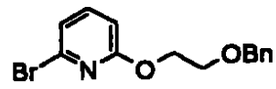
LRMS: m/z 503 $(M-1)^-$.

p.f. 188-189°C.

Análisis Encontrado: C, 58,97; H, 6,50; N, 5,49. $C_{25}H_{32}N_2O_7S$; 0,25 H_2O requiere C, 58,98; H, 6,43; N, 5,50%.

Preparación 1

2-[2-(Benciloxi)etoxi]-6-bromopiridina

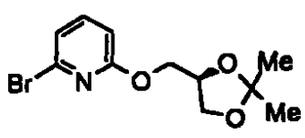


Se añadió en porciones hidruro sódico (900 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 22,5 mmoles) a una solución enfriada con hielo de 2-(benciloxi)etanol (3,0 g, 20,0 mmoles) en tolueno (100 ml) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,6-dibromopiridina (4,75 g, 20,0 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (cuantitativo).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 3,82 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,22-7,46 (m, 6H).

Preparación 2

2-Bromo-6-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridina



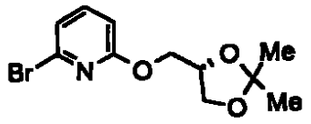
Se añadió en porciones hidruro sódico (1,62 g,

dispersión al 60% en aceite mineral, 40,5 mmoles) a una solución enfriada con hielo de (R)-(-)-1,2-O-isopropilidenoglicerol (4,86 g, 36,8 mmoles) en tolueno (100 ml) y una vez completada la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,6-dibromopiridina (8,72 g, 36,8 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 3

2-Bromo-6-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridina

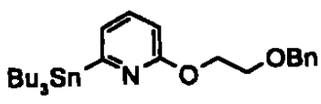


El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (cuantitativo), a partir de (S)-(-)-1,2-O-isopropilidenoglicerol y 2,6-dibromopiridina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 2.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,41 (m/dd, 1H).

Preparación 4

2-[2-(Benciloxi)etoxi]-6-(tributilestannil)piridina



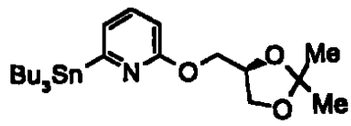
Se añadió gota a gota n-butil-litio (13,8 ml, solución 1,6 M en hexanos, 22,0 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 1 (20,0 mmoles) en THF anhidro (100 ml), manteniendo de esta forma la temperatura interna por debajo de -70°C y la solución se agitó durante 20 minutos. Se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (6,0 ml, 22,0 mmoles) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C y después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua, la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de pentano:Et_2O (98:2) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (7,0 g, 67%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 9H), 1,06 (m, 6H), 1,35

(m, 6H), 1,58 (m, 6H), 3,83 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H).

Preparación 5

2-{[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}-6-(tributilestannil)piridina

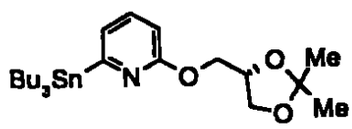


El compuesto del título se preparó en forma de un aceite (cuantitativo) a partir del bromuro de la preparación 2, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 4.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 9H), 1,06 (t, 6H), 1,25-1,40 (m, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,50-1,70 (m, 6H), 3,83 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 6

2-{[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}-6-(tributilestannil)piridina



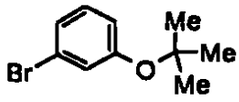
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (71%), a partir del bromuro de la preparación 3, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la

preparación 5.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 0,89 (t, 9H), 1,07 (t, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,58 (m, 6H), 3,83 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 7

3-Bromo-1-(terc-butoxi)benceno

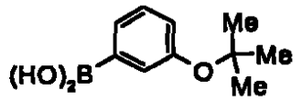


Se añadió isobutileno condensado (100 ml) por medio de un dedo frío de hielo seco/acetona a diclorometano (70 ml) a -30°C, seguido por una solución de 3-bromofenol (21,5 g, 125 mmoles) en diclorometano (30 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (1,5 g, 10,0 mmoles), la reacción se enfrió a -75°C y se agitó durante 2 horas. Después se añadió trietilamina (1,4 ml, 10,0 mmoles), la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se concentró al vacío, eliminando el isobutileno. La solución restante se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (33 g, ligeramente impuro).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 6,89 (d, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H).

Preparación 8

Ácido 3-(terc-Butoxi)-fenilborónico

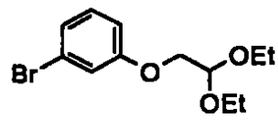


Se añadió gota a gota n-butil-litio (40 ml, 2,5 M en hexanos, 100 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 7 (23,9 g, 90 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml), manteniendo de esta forma la temperatura por debajo de -70°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se añadió gota a gota durante 10 minutos borato de triisopropilo (30,6 ml, 135 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con éter (150 ml) y después se extrajo con solución de hidróxido sódico (1 N). Las capas acuosas reunidas se lavaron con éter y después se volvieron a acidificar a pH 2 usando ácido clorhídrico (2 N). Esta mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanco resultante se agitó vigorosamente en pentano, se filtró (dos veces) y después se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (13,1 g, 75%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 9H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,88 (m, 1H).

Preparación 9

1-Bromo-3-(2,2-dietoxietoxi)benceno

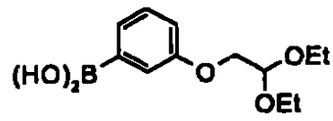


Una mezcla de carbonato potásico (1,5 g, 10,9 mmoles), 3-bromofenol (1,73 g, 10,0 mmoles) y acetal dietílico de bromoacetaldehído (1,5 ml, 9,67 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 160°C durante 1,5 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), las soluciones orgánicas reunidas se lavaron consecutivamente con una solución de hidróxido sódico 1 N, agua (2x) y salmuera y después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de éter:pentano (0:100 a 5:95), produciendo el compuesto del título (2,01 g, 72%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 6H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,07 (m, 3H).

Preparación 10

Ácido 3-(2,2-dietoxietoxi)fenilborónico

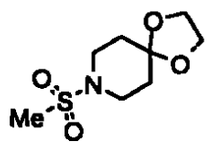


Se añadió gota a gota n-butil-litio (18,5 ml, 2,5 M en hexanos, 46,25 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 9 (11,4 g, 39,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), manteniendo de esta forma la temperatura interna por debajo de -70°C. Esta solución se agitó durante 1 hora, después se añadió lentamente borato de triisopropilo (1,13 g, 6,0 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se acidificó a pH 4 usando ácido clorhídrico 2 N y se extrajo rápidamente con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando una elución en gradiente de éter:pentano (0:100 a 50:50), produciendo el compuesto del título (8,24 g, 82%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,14 (t, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,00 (s, 2H).

Preparación 11

Cetal etilénico de 1-metilsulfonil-piperidin-4-ona



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (24,8 g, 0,217 moles) a una solución de cetal etilénico de 4-piperidona (28,2 g, 0,197 moles) y trietilamina (30,2 ml, 0,217 moles) en éter (280 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó consecutivamente con agua (2x), ácido clorhídrico (1 N) y una solución de bicarbonato sódico saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con hexano, se filtró y se secó, dando el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (41,6 g, 95%).

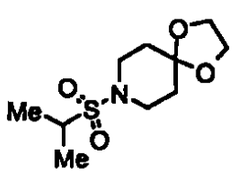
p.f. 107-109°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,32 (m, 4H), 3,92 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 43,23; H, 6,85; N, 6,23. $C_8H_{15}NO_4S$ requiere C, 43,42; H, 6,83; N, 6,33%.

Preparación 12

Cetal etilénico de 1-isopropilsulfonil-piperidin-4-ona



Se añadió gota a gota cloruro de isopropilsulfonilo (5,6 ml, 50 mmoles) a una solución enfriada con hielo de cetal etilénico de 4-piperidona (6,4 ml, 50 mmoles) y trietilamina (7,7 ml, 55 mmoles) en diclorometano (100 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con agua (2x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter/pentano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (10,55 g, 85%).

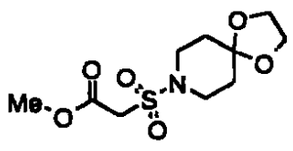
p.f. 66-67°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,34 (d, 6H), 1,77 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,98 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 48,19; H, 7,74; N, 5,50. $C_{10}H_{19}NO_4S$ requiere C, 48,15; H, 7,75; N, 5,56%.

Preparación 13

2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)acetato de metilo



Se añadió en porciones terc-butóxido potásico (24,6 g, 219 mmoles) a una solución del cetal etilénico de la preparación 11 (32,3 g, 146 mmoles) y carbonato de dimetilo (61 ml, 730 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y una vez

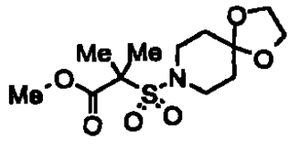
completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico (1 N) y éter y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en éter di-isopropílico, la mezcla se calentó a reflujo, se enfrió y se filtró, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (26,7 g, 65%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,95 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 42,69; H, 6,16; N, 4,93. $C_{10}H_{17}NO_6S$ requiere C, 43,00; H, 6,14; N, 5,02%.

Preparación 14

2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-metilpropanoato de metilo



Se añadió en porciones N-butil-litio (28 ml, 1,6 M en hexanos, 44,1 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) de la sulfonamida de la preparación 12 (10 g, 40,1 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml), manteniendo de esta forma una

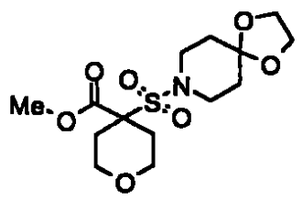
temperatura por debajo de -45°C. Una vez que se completó la adición, la solución se dejó calentar a 0°C y después se enfrió de nuevo a -78°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (3,7 ml, 48,1 mmoles) manteniendo de esta forma la temperatura por debajo de -45°C, la reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se trituró con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (9,88 g, 80%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,60 (s, 6H), 1,76 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (s, 4H).

Análisis Encontrado: C, 46,80; H, 6,87; N, 4,49. $C_{12}H_{21}NO_6S$ requiere C, 46,89; H, 6,89; N, 4,56%.

Preparación 15

4-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (880 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 22 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 11 (2,21 g, 10 mmoles) y carbonato de

dimetilo (4,2 ml, 50 mmoles) en tolueno seco (40 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 90 minutos. El análisis por TLC (Cromatografía en capa fina) mostró material de partida presente, de forma que se añadió metanol (20 ml) y la reacción se agitó a 90°C durante una noche. Se añadieron 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) y bis(2-bromoetil)éter (1,63 ml, 13 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 horas más a 90°C y a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se repartió entre solución de ácido cítrico 1 N y éter y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (1,05 g, 30%).

Procedimiento alternativo

Se añadió gota a gota terc-butóxido potásico (220 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 220 mmoles) a una solución del acetato de la preparación 13 (27,9 g, 100 mmoles) y bis(2-bromoetil)éter (16,3 ml, 130 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron yoduro de tetrabutilamonio (3,7 g, 10 mmoles) e hidruro sódico (2,0 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 50 mmoles) y la reacción se agitó durante 72 horas más. Se añadieron más 1-metil-2-pirrolidinona (100 ml), hidruro

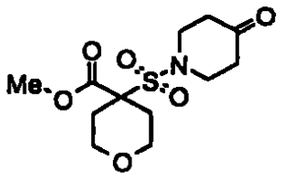
sódico (4,0 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 100 mmoles) y bis(2-bromoetil)éter (12,6 ml, 100 mmoles) y se continuó la reacción durante 24 horas más. La reacción se vertió en una mezcla de éter y solución de ácido cítrico al 10% y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en éter, la mezcla se calentó a reflujo, se enfrió y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó, dando el compuesto del título, (7,2 g, 21%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,70 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (m, 6H).

LRMS: m/z 372 $(M+23)^+$

Preparación 16

4-(4-Oxo-piperidin-1-ilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 1 N) a una solución del cetal etilénico de la preparación 15 (7,1 g, 20,3 mmoles) en acetona (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 6 horas y después se dejó a temperatura

ambiente durante una noche. La reacción se neutralizó por la adición en porciones de bicarbonato sódico y esta mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se trituró con éter/éter di-isopropílico, dando el producto deseado en forma de un sólido (4,1 g, 66%).

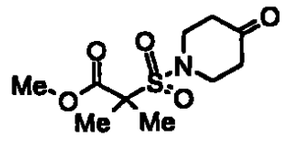
p.f. 158-160°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,18 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,60 (a, m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (m, 2H).

Análisis Encontrado: C, 47,14; H, 6,28; N, 4,54. $C_{12}H_{19}NO_6S$ requiere C, 47,20; H, 6,27; N, 4,59%.

Preparación 17

2-Metil-2-(4-oxo-piperidin-1-ilsulfonil)propanoato de metilo



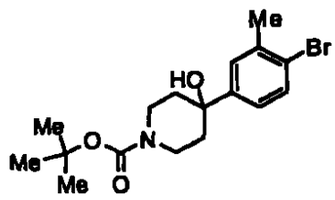
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (98%) después de trituración con pentano, a partir del cetal etilénico de la preparación 14, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 16.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,67 (s, 6H), 2,57 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 3,80 (s, 3H).

Análisis Encontrado: C, 45,51; H, 6,52; N, 5,14. $C_{10}H_{17}NO_5S$ requiere C, 45,61; H, 6,51; N, 5,32%.

Preparación 18

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió durante aproximadamente 10 minutos una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (38 ml, 94 mmoles) a una mezcla agitada de 2-bromo-5-yodo-tolueno (28 g, 94 mmoles) en éter anhidro (500 ml) en atmósfera de nitrógeno, a aproximadamente -75°C. Después de 15 minutos más, se añadió una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de t-butilo (17 g, 85 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a una velocidad tal que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -60°C.

La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -75°C durante 1 hora y se dejó calentar a 0°C y se inactivó con una solución de cloruro amónico acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en pentano y se enfrió a 0°C cristalizando el compuesto del título, que se

recogió por filtración en forma de un sólido incoloro (20,1 g, 64%).

p.f.: 102-103°C

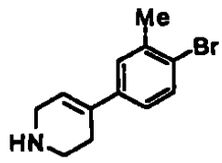
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 1,51 (s, 1H), 1,70 (d, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS: m/z 369/371 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C,55,14; H, 6,58; N, 3,76. $C_{17}H_{24}BrNO_3$ requiere C, 55,14; H, 6,53; N, 3,78%.

Preparación 19

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución agitada del bromuro de la preparación 18 (20 g, 54 mmoles) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas más, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se basificó con solución de hidróxido sódico acuoso 2 M a pH>12. La mezcla resultante se extrajo con éter, los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de bajo punto de fusión, (13,6 g, 100%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,60 (a, s, 1H), 2,40 (m, 5H), 3,10 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 6,10 (a, s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

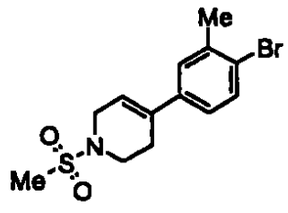
LRMS: m/z 251/253 $(M+1)^+$.

Procedimiento Alternativo -

Se añadió ácido para-toluenosulfónico (10,27 g, 54 mmoles) a una solución agitada del bromuro de la preparación 18 (10 g, 27 mmoles) en tolueno (130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla gelatinosa se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 90 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente, dando como resultado un precipitado blanco espeso. La mezcla se basificó con una solución de hidróxido sódico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x), después los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de bajo punto de fusión, (6,8 g, 100%).

Preparación 20

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-metilsulfonil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



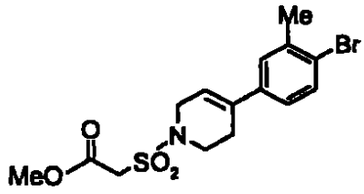
Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (17,5 ml, 227 mmoles) a una solución enfriada con hielo de trietilamina (34,4 ml, 247 mmoles) y la amina de la preparación 19 (51,8 g, 206 mmoles) en diclorometano (400 ml) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más cloruro de metanosulfonilo (1,75 ml, 22,7 mmoles) y trietilamina (5 ml, 35,9 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. La reacción se diluyó con ácido clorhídrico (200 ml, 2 N) y agua (300 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido residual se trituró con éter isopropílico, se filtró y se secó, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, (65,1 g, 96%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS: m/z 347, 349 $(M+18)^+$

Preparación 21

2-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]acetato de metilo



Se añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,9 ml, 4,0 mmoles) a una solución agitada de la amina de la preparación 19 (2,0 g, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió una solución de clorosulfonilacetato de metilo (1,64 g, 9,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó al vacío y se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando diclorometano como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,65 g, 55%).

p.f. 110-112°C.

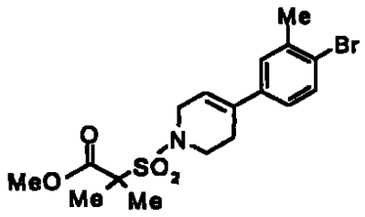
^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,02 (a, s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

LRMS: m/z 404/406 $(M+18)^+$

Análisis Encontrado: C, 46,32; H, 4,62; N, 3,55. $C_{15}H_{18}BrNO_4S$ requiere C, 46,40; H, 4,67; N, 3,61%.

Preparación 22

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió yodometano (2 ml, 32,1 mmoles) a una mezcla agitada del acetato de la preparación 21 (5 g, 12,9 mmoles) y carbonato potásico (5,4 g, 39,1 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando una mezcla de éter dietílico:pentano (40:60 a 100:0) como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (4,7 g, 87%).

p.f. 100-101°C.

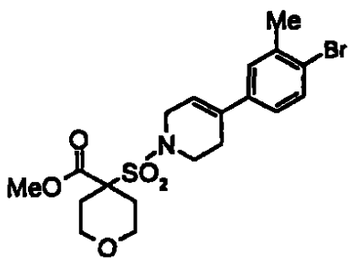
^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,67 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 6,00 (a, s, 1H),

7,03 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

Análisis Encontrado: C, 49,00; H, 5,33; N, 3,28. $C_{17}H_{22}BrNO_4S$ requiere C, 49,04; H, 5,33; N, 3,36%.

Preparación 23

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió bis-2-yodoetil éter (3,9 g, 12,0 mmoles) a una mezcla agitada del acetato de la preparación 21 (3,6 g, 9,3 mmoles) y carbonato potásico (3,8 g, 27,8 mmoles) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml), en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico y agua, se separó y la capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, usando una mezcla de diclorometano y metanol (99:1) como eluyente, seguido por cristalización en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (3,43 g, 80%).

p.f. 128-130°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (m, 2H),

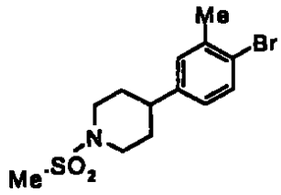
2,56 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 4H), 6,00 (a, s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,49 (d, 1H).

LRMS: m/z 477 $(M+18)^+$

Análisis Encontrado: C, 49,92; H, 5,40; N, 2,90. $C_{19}H_{24}BrNO_5S$ requiere C, 49,78; H, 5,28; N, 3,06%.

Preparación 24

4-(4-Bromo-3-metilfenil)-1-(metilsulfonil)piperidina



Se añadió trietilsilano (47,2 ml, 296 mmoles), seguido por ácido trifluorometanosulfónico (1,73 ml, 19,7 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 20 (65,0 g, 197 mmoles) en diclorometano (300 ml) y ácido trifluoroacético (300 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más trietilsilano (75,2 ml, 471 mmoles) y ácido trifluorometanosulfónico (0,86 ml, 9,8 mmoles) y la reacción se agitó durante 20 horas más a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, el residuo se vertió en una solución de carbonato potásico acuoso saturado y la mezcla

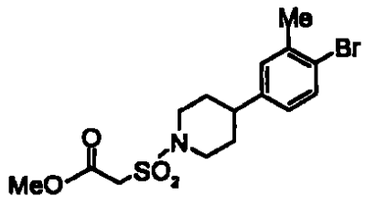
se extrajo con diclorometano (3 x 650 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se trituró con una mezcla caliente de metanol/hexano, se filtró y se secó, dando el compuesto del título (52,43 g, 80%) en forma de un sólido de color ante.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,77 (m, 5H), 3,94 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m, 1H).

LRMS: m/z 354, 356 $(M+23)^+$

Preparación 25

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo



Se añadió hidruro sódico (12,2 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 305 mmoles) a una solución de la sulfonamida de la preparación 24 (50,61 g, 152 mmoles) y carbonato de dimetilo (63,8 ml, 760 mmoles) en tolueno (600 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo (1000 ml) y ácido clorhídrico frío (600 ml, 1 N) y las capas se separaron. La

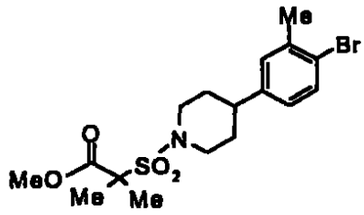
capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano y el sólido se filtró. Éste se recristalizó en éter di-isopropílico y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de cristales de color ante, (40,9 g, 69%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (m 4H), 6,84 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (d, 1H).

LRMS: m/z 412, 414 $(M+23)^+$

Preparación 26

2-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadieron trietilsilano (1,43 ml, 9,0 mmoles) seguido por ácido trifluorometanosulfónico (0,02 ml, 0,3 mmoles) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 22 (1,25 g, 3,0 mmoles) y ácido trifluoroacético (15 ml) en diclorometano (15 ml) y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con diclorometano (25 ml), después se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado (150 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml), las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido residual se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (963 mg, 77%).

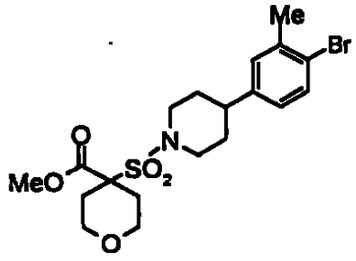
p.f. 103-106°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,52 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,70 (m, 5H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H).

Análisis Encontrado: C, 48,42; H, 5,74; N, 3,27. $C_{17}H_{24}BrNSO_4$ requiere C, 48,81; H, 5,78; N, 3,35%.

Preparación 27

4-[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,16 g, 29,0 mmoles) a una solución agitada del

acetato de la preparación 25 (10,14 g, 26,0 mmoles) en N-metil-pirrolidinona (60 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, se añadió bis-2-bromoetil éter (4,26 ml, 33,8 mmoles) a la mezcla agitada y después de 150 minutos más se añadió una porción adicional de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 1,16 g, 29 mmoles) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y los residuos se repartieron entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (7,34 g, 61%). El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano y se sometió a cristalización en acetato de etilo y éter diisopropílico, dando un lote adicional del compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,86 g, 15%). Una pequeña muestra se recristalizó en acetato de etilo para la caracterización adicional.

p.f. 162-163°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1,65-1,83 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,87-4,00 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,41 (d, 1H).

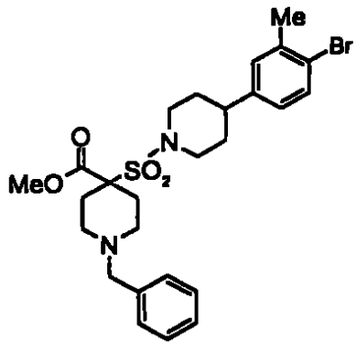
LRMS: m/z 460/462 $(M+1)^+$.

Análisis Encontrado: C, 49,49; H, 5,68; N, 2,93. $C_{19}H_{26}BrNO_5S$ requiere C, 49,57; H, 5,69; N, 3,04%.

Ruta alternativa: Se añadió gota a gota trietilsilano (50 ml, 0,30 moles) durante 2 minutos a una solución del carbinol de la preparación 130 (60 g, 0,12 moles) en diclorometano (150 ml) y ácido trifluoroacético (150 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota durante 10 minutos ácido tríflico (0,53 ml, 6,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas. Se añadieron diclorometano (300 ml) y agua desmineralizada (300 ml) y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con agua (200 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml) y agua desmineralizada (200 ml) y después se concentró al vacío hasta dar un sólido incoloro. El sólido se suspendió en acetato de etilo caliente (300 ml) durante 20 minutos y la mezcla se enfrió a 0°C y después se filtró. El residuo se secó al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (53 g, 92%).

Preparación 28

1-Bencil-4-[4-(4-bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-4-piperidinocarboxilato de metilo



Se añadió en porciones el acetato de la preparación (4,17 g, 10,7 mmoles) a una suspensión de hidruro sódico (994 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 33,1 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (40 ml) y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadieron en porciones bromuro de tetra-butil-amonio (3,44 g, 10,7 mmoles) y N-bencil-bis-(2-cloroetil)amina (2,73 g, 10,1 mmoles) y una vez completada la adición, la reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:éter (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título (3,04 g, 52%).

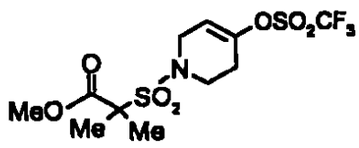
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63-1,81 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,88

(m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,82 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,40 (d, 1H).

LRMS m/z 549, 551 $(M+1)^+$

Preparación 29

2-Metil-2-{4-[trifluorometanosulfoniloxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}propanoato de metilo



Se añadió 2,6-di-terc-butil-4-metilpiperidina (3,7 g, 18 mmoles) a una solución de la cetona de la preparación 17 (3,8 g, 14,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) y después la solución se enfrió a 4°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,95 ml, 17,5 mmoles) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (3,7 g, 18 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,7 ml, 16 mmoles) a la mezcla de reacción durante los siguientes 4 días. Después la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter. El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

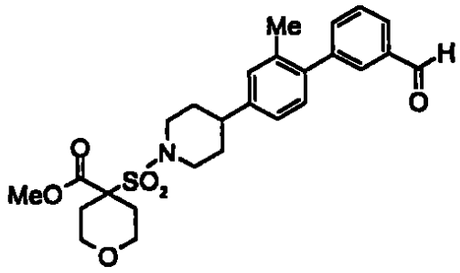
sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 50:50), produciendo el compuesto del título (4,25 g, 74%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 5,80 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 33,62; H, 4,03; N, 3,43. $C_{11}H_{16}F_3NO_7S_2$ requiere C, 33,42; H, 4,08; N, 3,54%.

Preparación 30

2-[4-(4-{3-Formilfenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del bromuro de la preparación 27 (4,02 g, 8,73 mmoles), ácido 3-formilfenilborónico (1,83 g, 11,56 mmoles), fluoruro de cesio (3,46 g, 22,8 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (430 mg, 0,47 mmoles) y tri(o-tolil)fosfina (284 mg, 0,93 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y

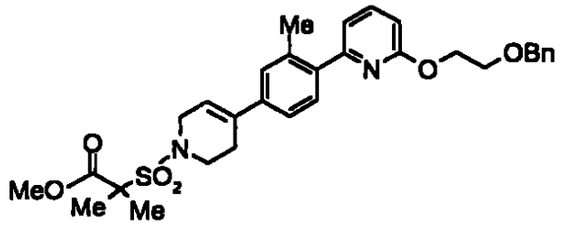
se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de acetato de etilo:hexano (25:75 a 40:60) y se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido (2,69 g, 63%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,95 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,82-4,02 (m, 7H), 7,07 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 10,02 (s, 1H).

LRMS: m/z 508 $(M+23)^+$

Preparación 31

2-[4-(4-{6-[2-Benciloxi]etoxipiridin-2-il}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla del estannano de la preparación 4 (2,8 g, 5,4 mmoles) y el bromuro de la preparación 22 (1,5 g, 3,62 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (205 mg, 0,18 mmoles) en tolueno (35 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

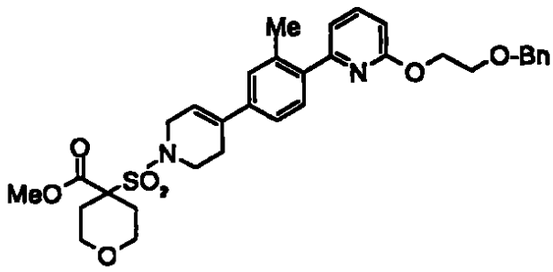
usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (75:25) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 83%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,69 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,82 (m, 5H), 4,14 (m, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,22-7,42 (m, 8H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 565 $(M+1)^+$

Preparación 32

4-[4-(4-{6-[2-Benciloxi]etoxipiridin-2-il}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla del estannano de la preparación 4 (1,74 g, 3,36 mmoles) y el bromuro de la preparación 23 (1,1 g, 2,4 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (138 mg, 0,14 mmoles) en tolueno (16 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción enfriada se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con éter (3x). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de Arbocel® y se evaporaron al vacío. El aceite

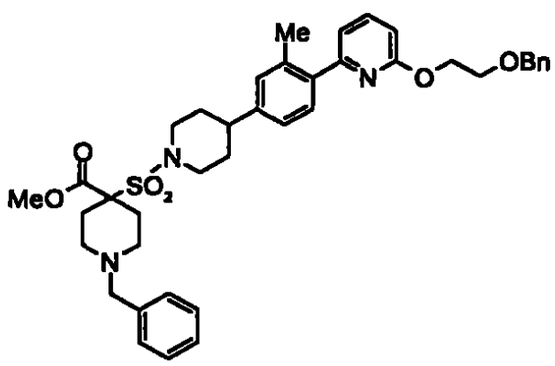
amarillo residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:éter (50:50 a 25:75), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (1,18 g, 81%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,05 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,21-7,41 (m, 78H), 7,61 (m, 1H).

LRMS: m/z 607 $(M+1)^+$

Preparación 33

1-Bencil-4-{[4-(4-{6-[2-benciloxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo



Se añadió el estannano de la preparación 4 (4,05 g, 7,8 mmoles) seguido por tris(trifenilfosfina)paladio (0) (410 mg, 0,35 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 28 (3,91 g, 7,1 mmoles) en tolueno (50 ml) y la reacción se

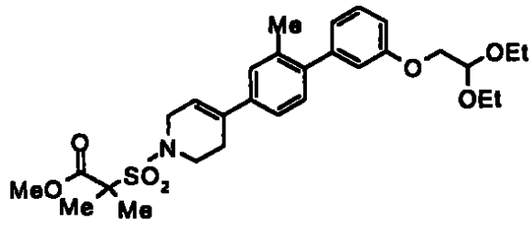
desgasificó, después se calentó en atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 7 horas. Se añadió una solución de fluoruro potásico acuoso (20 ml, 25%) a la reacción enfriada, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de mezcla de acetato de etilo:hexano (40:60 a 60:40), dando el producto deseado en forma de un sólido cristalino amarillo, (2,77 g, 56%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,74-1,95 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,80 (m, 5H), 3,88 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,18-7,37 (m, 11H), 7,58 (m, 1H).

LRMS: m/z 699 $(M+1)^+$

Preparación 34

2-[4-(4-{3-[2,2-Dietoxietoxi]fenil}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



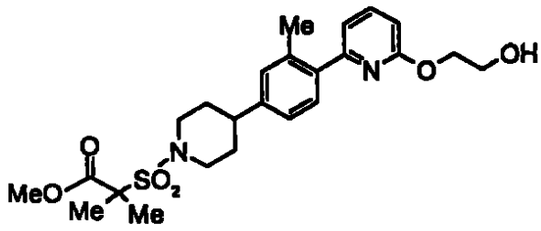
Una mezcla de fluoruro de cesio (1,81 g, 11,92 mmoles), tri-o-tolilfosfina (180 mg, 0,59 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (280 mg, 0,31 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 10 (1,83 g, 7,2 mmoles) y el bromuro de la preparación 22 (2,5 g, 6,0 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (60 ml) se calentó a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo y esta mezcla se filtró a través de Arbocel®. El filtrado se separó, la fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite verde residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (100:0 a 85:15), produciendo el compuesto del título, (3,04 g, 93%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,24 (t, 6H), 1,69 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,80 (m, 5H), 4,04 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 6,06 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,14-7,38 (m, 4H).

LRMS: m/z 563 $(M+18)^+$

Preparación 35

2-[(4-{4-[6-(2-Hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-il)sulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla del éter bencílico de la preparación 31 (1,7 g, 3,0 mmoles), formiato amónico (3,0 g, 50,0 mmoles), hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg) y ácido acético (10 ml) en metanol (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron más formiato amónico (1,5 g, 25,0 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (1,5 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y la capa de filtro se lavó bien con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se neutralizaron usando una solución de bicarbonato sódico saturado, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, (1,2 g, 84%).

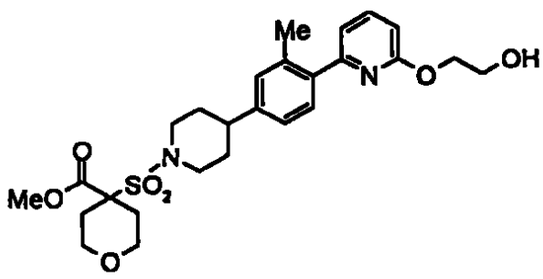
p.f. 108-111°C

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

LRMS: m/z 477 $(M+1)^+$

Preparación 36

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del éter bencílico de la preparación 32 con un rendimiento del 93%, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 35.

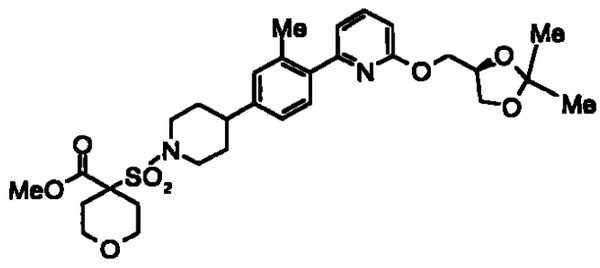
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,70-1,95 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,92 (m, 7H), 4,00 (m, 2H), 4,50 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,65 (m, 1H).

LRMS: m/z 519 $(M+1)^+$

Preparación 37

4-({4-[4-(6-{[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

621



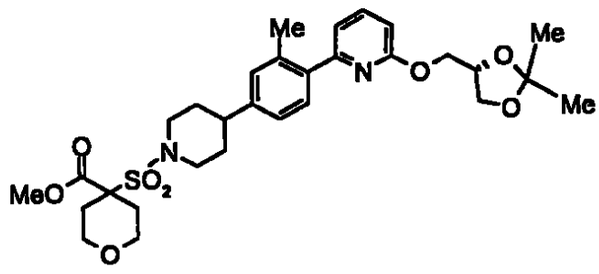
Una mezcla del estannano de la preparación 5 (2,0 g, 4,97 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (1,76 g, 3,82 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (242 mg, 0,21 mmoles) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de éter:pentano (66:34 a 34:66), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,29 g, 57%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,77-1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,81-4,04 (m, 8H), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 611 $(M+23)^+$

Preparación 38

4-({4-[4-(6-{[(4S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}piridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



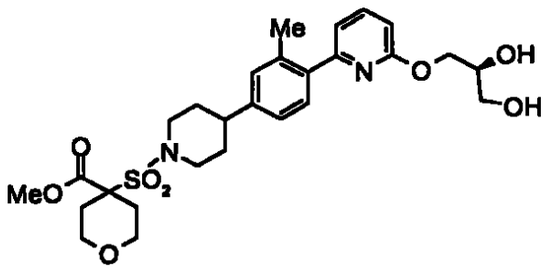
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (65%), después de recristalización en metanol, a partir del estannano de la preparación 6 y del bromuro de la preparación 27, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 37.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,40 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,81-4,05 (m, 8H), 4,14 (dd, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 589 $(M+1)^+$

Preparación 39

4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

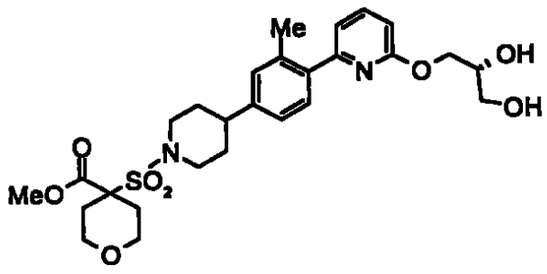


Una solución del dioxolano de la preparación 37 (799 mg, 1,36 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió a una solución enfriada con hielo de ácido clorhídrico (30 ml, 2 N) y la reacción se agitó durante 75 minutos. La solución se vertió en una solución de bicarbonato sódico saturado (200 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó. El sólido se recristalizó en acetato de etilo/éter di-isopropílico, produciendo el producto deseado en forma de un polvo blanco, (642 mg, 86%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,70-2,42 (m, 12H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,63 (m, 6H), 3,84-4,19 (m, 5H), 4,50 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,68 (m, 1H).

Preparación 40

4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



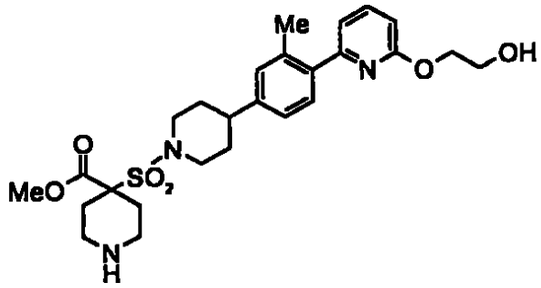
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco (86%), a partir del dioxolano de la preparación 38, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 39.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,92 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,50 (t, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,72 (m, 5H), 4,00 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,68 (m, 1H).

LRMS: m/z 571 $(M+23)^+$

Preparación 41

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo



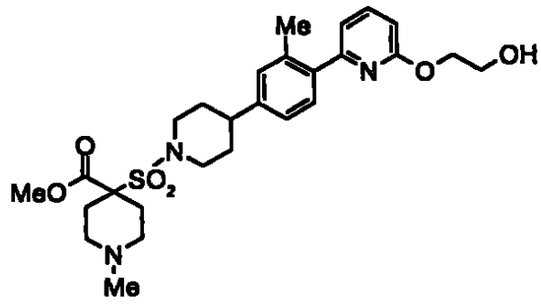
Una mezcla de la bencilpiperidina de la preparación 33 (3,32 g, 4,76 mmoles), formiato amónico (3,0 g, 47,6 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (3,32 g) en una solución de ácido acético:metanol:tetrahidrofurano (2:2:1, 30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se filtró a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con tetrahidrofurano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (90:10 a 85:15), produciendo el compuesto del título, (1,28 g, 52%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,73-1,88 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,42-2,64 (m, 5H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,85 (m, 7H), 4,46 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,60 (m, 1H).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Preparación 42

4-{[4-(4-{6-[2-Hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-1-metilpiperidino-4-carboxilato de metilo



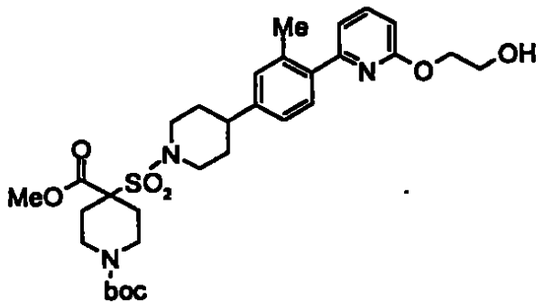
Se añadió formaldehído (0,49 ml, 37% en peso en agua, 4,9 mmoles) a una solución de la piperidina de la preparación 41 (634 mg, 1,22 mmoles) en diclorometano (30 ml) y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (519 mg, 2,45 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, dando el compuesto del título (559 mg, 86%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,95 (m, 6H), 2,20 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 4,48 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,63 (m, 1H).

LRMS: m/z 554 $(M+23)^+$

Preparación 43

1-(terc-Butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-4-piperidinocarboxilato de metilo



Se añadió trietilamina (175 µl, 1,26 mmoles) a una solución de la amina de la preparación 41 (594 mg, 1,15 mmoles) en diclorometano (100 ml), seguido por la adición en porciones de dicarbonato de di-terc-butilo (262 mg, 1,20 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró al vacío hasta un volumen de 20 ml. La solución se diluyó con éter (150 ml), se lavó con ácido clorhídrico (0,5 N) y salmuera, después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:metanol (95:5) como eluyente, dando el compuesto del título (653 mg, 92%) en forma de una espuma blanca.

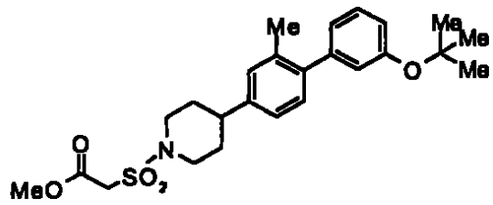
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,75-1,90 (m, 4H),

2,01 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,87 (m, 7H), 4,17 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

LRMS: m/z 640 $(M+23)^+$

Preparación 44

2-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo



Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de fluoruro de cesio (3,71 g, 24,44 mmoles), tri-o-tolilfosfina (34 mg, 0,11 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (50 mg, 0,05 mmoles), el bromuro de la preparación 25 (4,27 g, 11,0 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 8 (3,2 g, 16,5 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (40 ml). Después, la reacción se calentó a 90°C en atmósfera de nitrógeno durante 50 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua (3x), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo

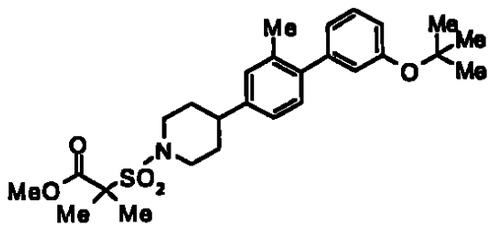
(95:5 a 50:50), dando el compuesto del título en forma de un aceite que cristalizó tras reposo, (3,15 g, 62%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 6,94 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (m, 1H).

LRMS: m/z 582 $(M+23)^+$

Preparación 45

2-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



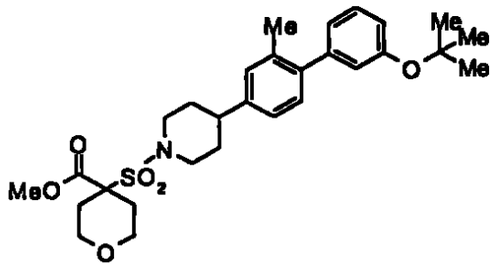
Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (13,63 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 13,63 mmoles) a una solución del acetato de la preparación 44 (2,5 g, 5,45 mmoles) y yoduro de metilo (3,4 ml, 54,5 mmoles) en tetrahidrofurano, y una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título bruto, que se usó sin purificación adicional (3,1 g).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 1,77-1,94 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

LRMS: m/z 488 $(M+1)^+$

Preparación 46

4-[4-(4-{3-terc-Butoxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de fluoruro de cesio (2,19 g, 14,43 mmoles), tri-o-tolilfosfina (20 mg, 0,065 mmoles), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (30 mg, 0,032 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (2,9 g, 6,5 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 8 (1,78 g, 9,75 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (40 ml). Después, la reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter di-isopropílico, el sólido se filtró y se secó al vacío,

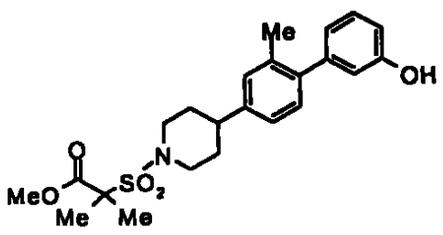
dando el producto deseado en forma de un sólido de color crema, (2,0 g, 58%). El filtrado se concentró al vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:diclorometano:metanol (50:50:0 a 0:100:0 a 0:99:1), proporcionando una cantidad adicional (630 mg, 18%) del compuesto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 1,76-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,86 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 1H).

LRMS: m/z 552 $(M+23)^+$

Preparación 47

2-[4-(4-{3-Hidroxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) a una solución del éter terc-butoxi de la preparación 45 (4,8 g, 9,80 mmoles) en diclorometano (50 ml) y la solución se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó dos veces por cromatografía en

columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (10:0 a 95:5) dando el producto deseado (536 mg, 13%).

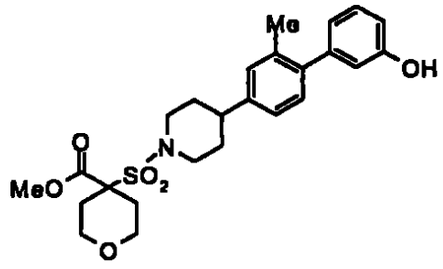
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,62 (s, 6H), 1,76-1,92 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,21 (m, 1H).

LRMS: m/z 454 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 63,70; H, 6,70; N, 3,20. $C_{23}H_{29}NO_5S$ requiere C, 64,01; H, 6,77; N, 3,25%.

Preparación 48

4-[4-(4-{3-Hidroxifenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió trietilsilano (2 ml, 13,05 mmoles) seguido por ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución enfriada con hielo del éter terc-butílico de la preparación 46 (2,3 g, 4,35 mmoles) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. La espuma resultante

se trituró con éter di-isopropílico, se filtró y se secó produciendo el compuesto del título en forma de un sólido, (1,94 g, 94%).

Procedimiento alternativo

Se suspendieron acetato de paladio (II) (300 mg, 1,34 mmoles) y trifenilfosfina (708 mg, 2,70 mmoles) en acetona (90 ml) y se sonicaron durante 2 minutos. Después, la suspensión se añadió a una mezcla de 5-bromo-2-yodotolueno (7,9 g, 27 mmoles) y del ácido borónico de la preparación 8 (5,7 g, 29,4 mmoles) en carbonato sódico acuoso (42 ml, 2N). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se enfrió y se diluyó con agua (300 ml). Esta mezcla se extrajo con éter (2 x 250 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de hexano:éter (99:1) como eluyente, dando 3-(4-bromo-2-metilfenil)fenil terc-butil éter, 7,9 g.

Se añadió una solución de este éter intermedio (480 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) seguido por un cristal de yodo, a magnesio (45 mg, 1,8 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se diluyó con tetrahidrofurano (3 ml), se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de la cetona de la preparación 16 (425 mg, 1,4 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de

reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió cloruro amónico acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (50:50), produciendo 4-[4-(4-{3-terc-butoxifenil}-3-metilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite transparente, 280 mg.

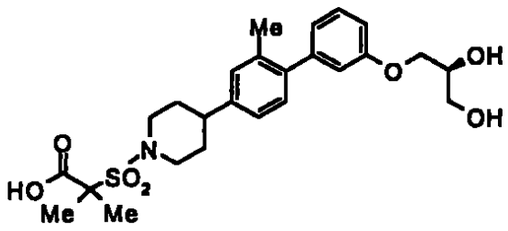
Se añadió trietilsilano (0,5 ml, 3,14 mmoles), seguido por ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de este intermedio (350 mg, 0,64 mmoles) en diclorometano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y el sólido resultante se secó al vacío produciendo el compuesto del título, (300 mg).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,74-1,90 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (m, 1H).

Preparación 49

2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo

635



Una mezcla del alcohol de la preparación 47 (800 mg, 1,86 mmoles), S-glicidol (0,12 ml, 1,86 mmoles) y trietilamina (10 µl, 0,09 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, por lo que la mezcla se concentró hasta un volumen reducido y se calentó a reflujo durante 4 horas más. La reacción enfriada se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 50:50). El producto deseado se obtuvo en forma de un aceite, que dio una espuma blanca después de secarlo al vacío, (391 mg, 42%).

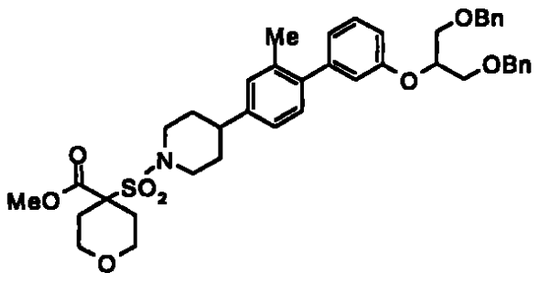
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,50 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,26 (m, 1H).

LRMS: m/z 528 $(M+23)^+$

Preparación 50

4-[4-{3-[1,3-Dibenciloxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-

piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



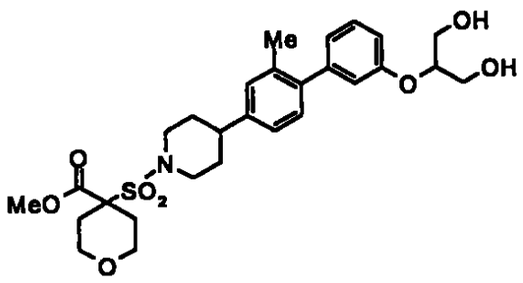
Una mezcla del alcohol de la preparación 48 (300 mg, 0,63 mmoles), azodicarboxilato de dietilo (150 µl, 0,95 mmoles), trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmoles) y 1,3-dibenciloxi-2-propanol (260 mg, 0,95 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadieron más 1,3-dibenciloxi-2-propanol (80 mg, 0,3 mmoles), trifenilfosfina (80 mg, 0,3 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (50 µl, 0,32 mmoles) y se continuó agitando durante una hora. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (66:34) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (400 mg, 87%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,94 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75

(m, 4H), 3,89 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,57 (m, 5H), 6,89 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (m, 11H).

Preparación 51

4-[4-(4-{3-[1,3-Dihidroxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



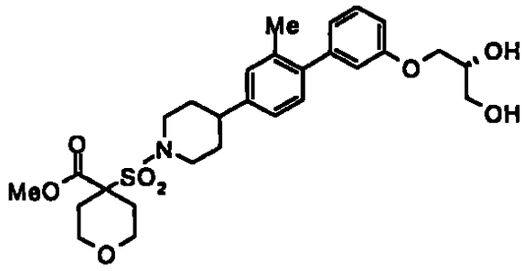
Una mezcla del éter dibencílico de la preparación 50 (770 mg, 1,06 mmoles), formiato amónico (1,4 g, 11,0 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (400 mg) en metanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadió más hidróxido de paladio (300 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo:pentano (84:16) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (375 mg, 65%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,94 (m, 6H), 2,20 (m, 5H),

2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,90 (m, 10H), 3,99 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,30 (m, 1H).

Preparación 52

4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-Dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



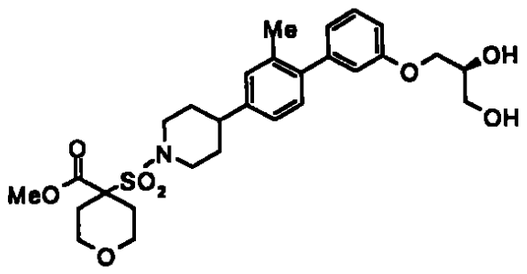
El compuesto del título se obtuvo (17%) a partir del compuesto de la preparación 48 y R-glicidol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 49.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,75-1,97 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,58-4,14 (m, 12H), 6,84 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Preparación 53

4-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-Dihidroxipropoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



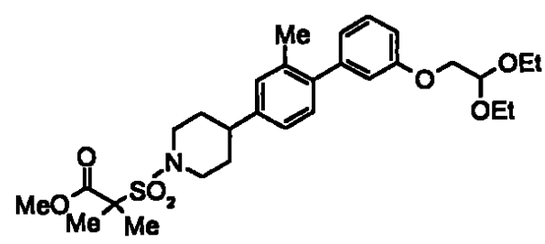
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (52%) después de recristalización en éter diisopropílico, a partir del alcohol de la preparación 48 y S-glicidol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 49.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,50-1,66 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,19-2,34 (m, 5H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,70-3,98 (m, 9H), 4,00 (dd, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 7,31 (m, 1H).

LRMS: m/z 570 $(M+23)^+$

Preparación 54

2-[4-(4-{3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil]-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoato de metilo



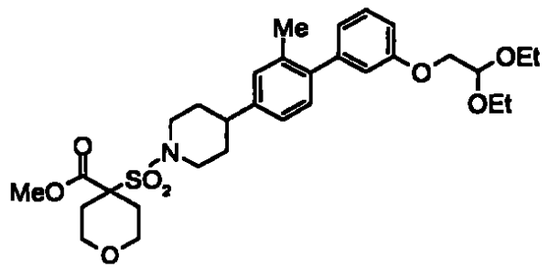
Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 34 (3,0 g, 5,5 mmoles) y formiato amónico (1,04 g, 16,5 mmoles) en metanol (70 ml) y 1,4-dioxano (28 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron más formiato amónico (1,0 g, 15,8 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (250 mg) y se continuó agitando durante 2 horas más. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Arbocel® y la capa de filtro se lavó bien con metanol. Los filtrados reunidos se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre agua y éter. Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (2,8 g, 93%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,22 (t, 6H), 1,68 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,60-3,82 (m, 7H), 3,94-4,05 (m, 4 H), 4,84 (t, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,29 (d, 1H).

Análisis Encontrado: C, 63,43; H, 7,75; N, 2,46. $C_{29}H_{41}NO_7S$ requiere C, 63,60; H, 7,55; N, 2,56%.

Preparación 55

4-[4-(4-{3-(2,2-Dietoxietoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Una mezcla de fluoruro de cesio (4,3 g, 28,3 mmoles), tri-o-tolil-fosfina (352 mg, 1,15 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (535 mg, 0,59 mmoles) y el ácido borónico de la preparación 10 (3,89 g, 14,95 mmoles) y el bromuro de la preparación 27 (5,0 g, 10,86 mmoles) en 1,2-dimetoxietano anhidro (70 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío hasta la mitad de su volumen y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las soluciones orgánicas reunidas se filtraron a través de Arbocel®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite verde residual se purificó dos veces mediante cromatografía en columna usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 97:3) y después se trituró con éter di-isopropílico, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (2,38 g, 37%).

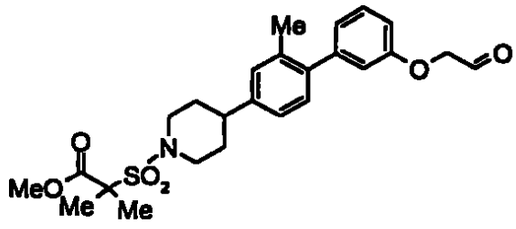
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 6H), 1,76-1,94 (m, 4H),

2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,00 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,24 (m, 2H).

LRMS: m/z 612 $(M+23)^+$

Preparación 56

2-Metil-2-[4-(4-{3-(2-oxoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]propanoato de metilo



Se añadió ácido clorhídrico (19 ml, 1 N, 19 mmoles) a una solución del cetal dietílico de la preparación 54 (4,43 g, 8,1 mmoles) en acetona (19 ml) y 1,4-dioxano (22 ml) y la reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se neutralizó usando bicarbonato sódico, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (cuantitativo).

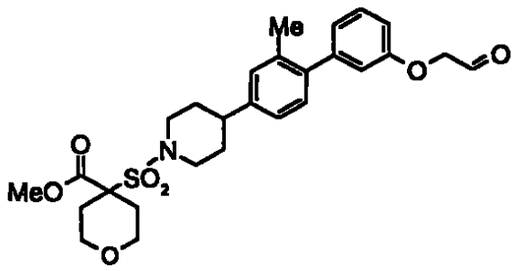
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,67 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,98

(m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 9,90 (s, 1H).

LRMS: m/z 491 $(M+18)^+$

Preparación 57

4-[4-(4-{3-(2-Oxoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



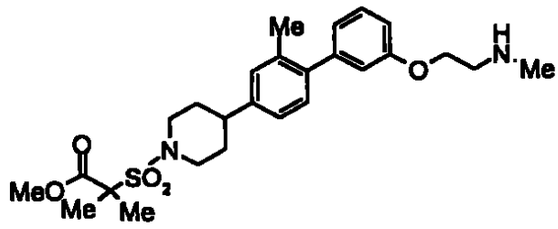
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (cuantitativo) a partir del cetal dietílico de la preparación 55, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 56.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,77-1,93 (m, 4H), 2,21 (m, 5H), 2,40 (d, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,83 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 61.79; H, 6,66; N, 2,46. $C_{27}H_{33}NO_7S$; 0,25 $CH_3CO_2C_2H_5$; 0,4 H_2O requiere C, 61,72; H, 6,62; N, 2,57%.

Preparación 58

2-Metil-2-[4-(4-{3-(2-metilaminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]propanoato de metilo



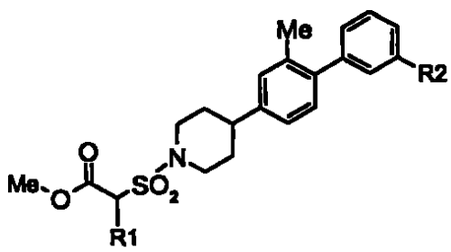
Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (1,5 g, 7,08 mmoles) durante 1 hora a una solución del aldehído de la preparación 56 (1,0 g, 2,1 mmoles) y metilamina (5,8 ml, 2 N en tetrahidrofurano, 11,6 mmoles) en diclorometano (50 ml) y una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico saturado y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío dando un aceite incoloro. Éste se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma, (650 mg, 63%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,62 (s, 6H), 1,76-1,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 58,39; H, 6,90; N, 4,97. $C_{26}H_{36}N_2O_5S$; 0,75 CH_2Cl_2 requiere C, 58,17; H, 6,84; N, 5,07%.

645

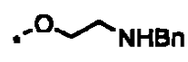
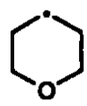
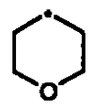
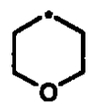
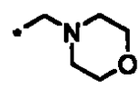
Preparaciones 59 a 63

Los compuestos de fórmula general:



se prepararon a partir de los correspondientes aldehídos y aminas, siguiendo procedimientos similares a los descritos en la preparación 58.

Prep No.	Aldehído	R1	R2	Datos
59	56	$(Me)_2$		p.f. 83-85°C ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.62 (s, 6H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (m, 1H). LRMS: m/z 503 $(M+1)^+$ Análisis Encontrado: C, 63.82; H, 7.52; N, 5.45. $C_{29}H_{38}N_2O_5S$; 0.1 CH_2Cl_2 requiere C, 63.68; H, 7.53; N, 5.48%.

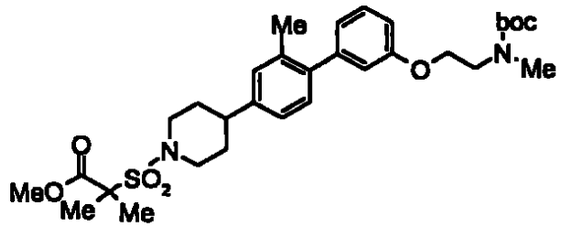
60	56	$(Me)_2$		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.66 (s, 6H), 1.59-1.95 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 5.70 (a, s, 1H), 6.85 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H). LRMS: m/z 565 $(M+1)^+$
61	57			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (d, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.60 (s a, 1H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.19-7.35 (m, 6H). LRMS: m/z 607 $(M+1)^+$
62[1]	30			p.f. 119-120ºC. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.50 (s, a, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.75-4.01 (m, 9H), 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 3H). LRMS: m/z 501 $(M+1)^+$
63[2]	30			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.75-1.94 (m, 4H), 2.20 (m, 5H), 2.40 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.87 (m, 7H), 7.02 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 3H). LRMS: m/z 557 $(M+1)^+$

1 = purificado mediante cristalización en acetato de etilo/diclorometano/éter di-isopropílico.

2 = purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo:pentano (75:25) como eluyente y recristalizado en acetato de etilo.

Preparación 64

2-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-Butoxicarbonil)(N-metil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla del compuesto de la preparación 58 (640 mg, 1,31 mmoles), trietilamina (180 µl, 1,30 moles), dicarbonato de di-terc-butilo (290 mg, 1,33 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (catalítico) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:diclorometano:metanol (100:0:0 a 0:99,5:0,5), produciendo el compuesto del título en forma de una goma, (590 mg, 77%).

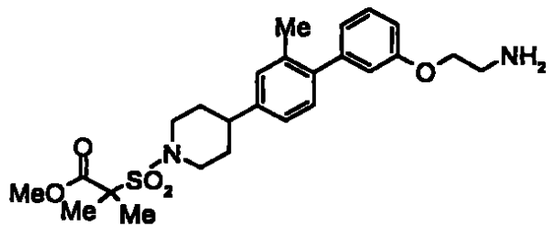
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,62 (s, 6H), 1,77-

1,90 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,25 (m, 1H). LRMS: m/z 611 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 60,51; H, 7,19; N, 4,47. $C_{31}H_{44}N_2O_7S$; 0,4 CH_2Cl_2 requiere C, 60,56; H, 7,25; N, 4,50%.

Preparación 65

2-[4-(4-{3-(2-Aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



Una mezcla de la amina de la preparación 60 (1,2 g, 2,12 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg) en metanol (75 ml) se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y la capa del filtro se lavó bien con metanol. Los filtrados reunidos se evaporaron al vacío dando un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), produciendo el compuesto del título (610 mg, 60%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,66 (s, 6H), 1,78-1,97 (m, 4H),

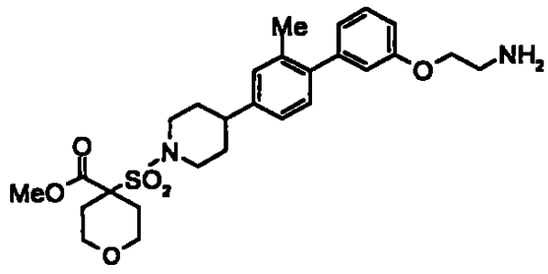
2,28 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,99 (m, 4H), 6,88 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 1H).

LRMS: m/z 475 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 61,26; H, 7,09; N, 5,63. $C_{25}H_{34}N_2O_5S$; 0,25 diclorometano requiere C, 61,16; H, 7,01; N, 5,65%.

Preparación 66

4-[4-(4-{3-(2-Aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (65%) a partir del compuesto de la preparación 61, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 65.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,76-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 3,98 (m, 4H), 6,82 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (m, 1H).

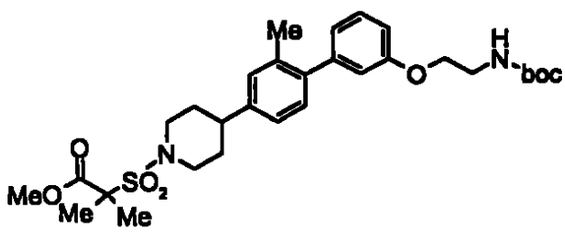
LRMS: m/z 517 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,30; H, 6,98; N, 5,40. $C_{27}H_{36}N_2O_6S$; 0,05 CH_2Cl_2 requiere C, 62,37; H, 6,99; N, 5,38%.

650

Preparación 67

2-[4-(4-{3-(2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca (69%) a partir de la amina de la preparación 65, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 64.

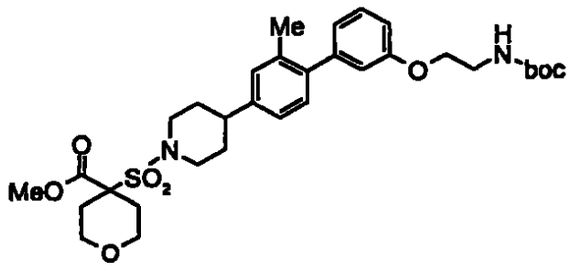
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,44 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 1,78-1,95 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,99 (a, s, 1H), 6,80-6,94 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,32 (m, 1H).

LRMS: m/z 597 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,49; H, 7,46; N, 4,78. $C_{30}H_{42}N_2O_7S$ requiere C, 62,69; H, 7,37; N, 4,87%.

Preparación 68

4-[4-(4-{3-(2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (300 mg, 1,37 mmoles) a una solución de la amina de la preparación 66 (650 mg, 1,26 mmoles) en diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), después se lavó con agua (2 x) y salmuera y después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (99,5:0,5 a 99:1), produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (710 mg, 91%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,78-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (d, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 4,00 (m, 4H), 4,86 (s a, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H).

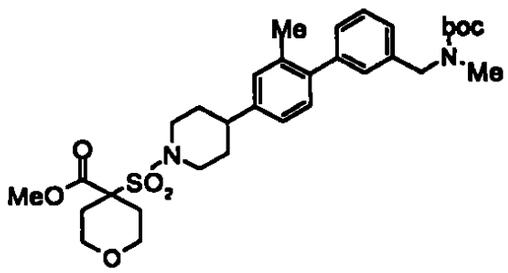
LRMS. m/z 639 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 62,15; H, 7,20; N, 4,47. $C_{32}H_{44}N_2O_8S$ requiere C, 62,32; H, 7,19; N, 4,54%.

652

Preparación 69

4-[4-(4-{3-([N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino]metil)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de la amina de la preparación 62, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 64. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (25:75 a 50:50) y se trituró con éter di-isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (714 mg, 65%).

p.f. 122-123°C.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,20 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,85 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,35 (m, 1H).

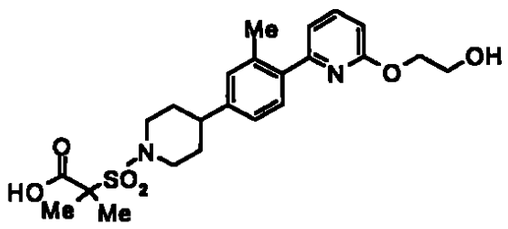
LRMS: m/z 623 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 63,92; H, 7,36; N, 4,57. $C_{32}H_{44}N_2O_7S$

requiere C, 63,98; H, 7,38; N, 4,66%.

Preparación 70

Ácido 2-[4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico



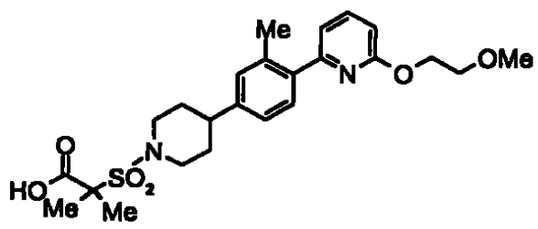
Una mezcla del éster metílico de la preparación 35 (4,1 g, 8,6 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (17 ml, 1 N, 17,0 mmoles) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (200 ml) y la solución se acidificó a pH 4. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó al vacío y se recristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (3,15 g, 79%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,42-1,70 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,80 (a, s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 13,38 (a, s, 1H).

Análisis Encontrado. C, 58,35; H, 6,38; N, 5,83. $C_{23}H_{30}N_2O_6S$; 0,5 H_2O requiere C, 58,85; H, 6,62; N, 5,94%.

Preparación 71

Ácido 2-(4-{4-[6-(2-metoxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}-piperidin-1-ilsulfonil)-2-metilpropanoico



Se añadió hidruro sódico (60 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,5 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 35 (300 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (200 µl, 3,3 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después se añadieron una solución de hidróxido sódico acuoso (2 ml, 1 N, 2,0 mmoles) y metanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua ((20 ml) y se acidificó a pH 4. Esta solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida, (cuantitativo).

p.f. 142-146°C

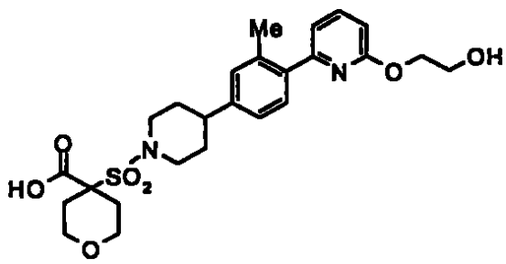
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,68 (s, 6H), 1,78-1,96 (m, 4H),

2,41 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

LRMS: m/z 433 $(M-CO_2)^+$

Preparación 72

Ácido 4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



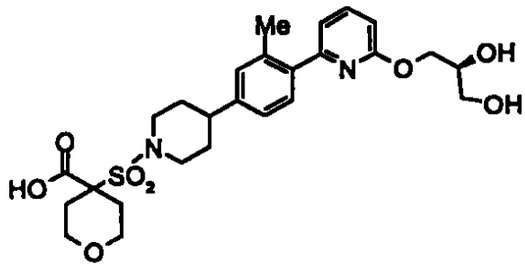
Se añadió hidróxido sódico acuoso (5,56 ml, 1 N, 5,56 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 36 (720 mg, 1,39 mmoles) en metanol (20 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se agitó durante 18 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío eliminando el metanol, y la solución se acidificó a pH 4 usando una solución de ácido acético. Esto se extrajo con acetato de etilo (3 x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El sólido residual se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/éter isopropílico, produciendo

el compuesto del título en forma de un sólido (517 mg, 74%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,62 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,94 (dd, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,80 (s a, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 13,82 (s a, 1H).

LRMS: m/z 527 $(M+18)^+$

Preparación 73

Ácido 4-[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (3,5 ml, 1 M, 3,5 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 39 (640 mg, 1,17 mmoles) en metanol (15 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, por lo que se añadió más hidróxido sódico (2 ml, 1 M, 2 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas más. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida,

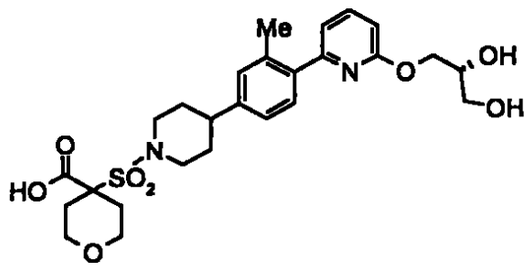
el residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 4 usando ácido clorhídrico (2 N). El precipitado resultante se filtró y se secó y el filtrado se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío y el producto se reunió con el sólido filtrado. Esto se recristalizó dos veces en una mezcla de diclorometano/acetato de etilo, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (579 mg, 92%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,17-3,42 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,60 (a, s, 1H), 4,85 (a, s, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H).

LRMS: m/z 557 $(M+23)^+$

Preparación 74

Ácido 4-[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



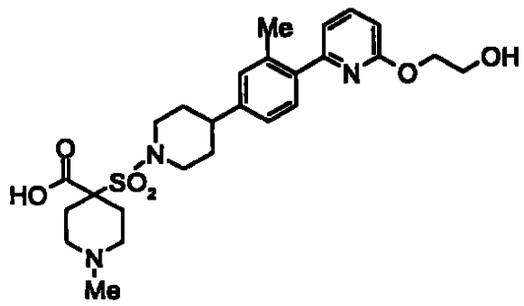
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (87%) a partir del éster metílico de la preparación 40, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 73.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,14-3,44 (m, 4H), 3,78 (m, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 13,80 (a, s, 1H).

LRMS: m/z 557 $(M+23)^+$

Preparación 75

Ácido 4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-1-metilpiperidino-4-carboxílico

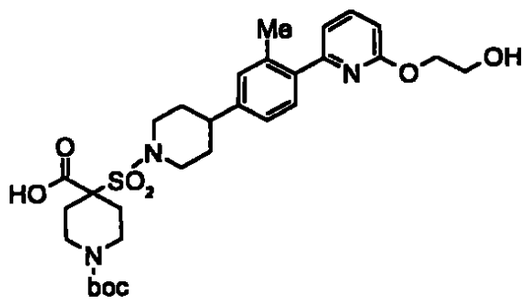


Una mezcla del éster metílico de la preparación 42 (200 mg, 0,38 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (1,5 ml, 1 N, 1,5 mmoles) en metanol (8 ml) y 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La reacción enfriada se concentró al vacío, el residuo se acidificó a pH 4 usando ácido acético y se intentó la extracción con acetato de etilo. Se formó un precipitado en la capa orgánica que se retiró por filtración y se combinó con el sólido residual en el embudo de decantación, proporcionando el compuesto deseado en forma de un polvo blanco, (cuantitativo).

LRMS: m/z 518 $(M+1)^+$

Preparación 76

Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-piperidino-4-carboxílico



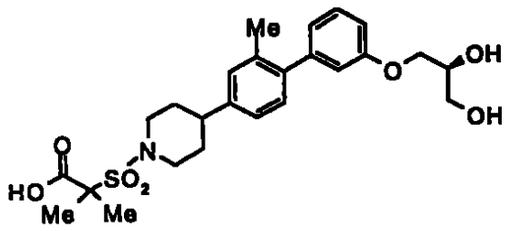
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (87%), a partir del éster metílico de la preparación 43, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 75.

p.f. 148-149°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 3,92 (m, 5H), 4,44 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

Preparación 77

Ácido 2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metil-propanoico



Se añadió hidróxido sódico acuoso (1,55 ml, 1 M, 1,55 mmoles) a una solución del éster metílico de la preparación 49 (391 mg, 0,77 mmoles) en metanol (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (2 N) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se trituró con éter di-isopropílico, se filtró y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (320 mg, 85%).

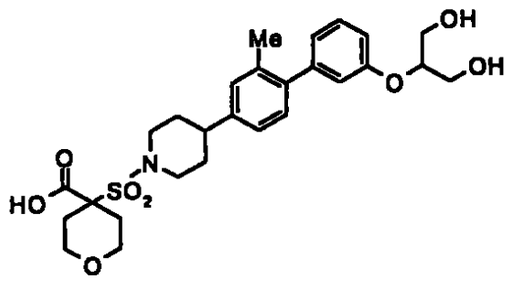
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,40 (m,

2H), 3,78 (m, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,57 (a, s, 1H), 4,82 (a, s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 13,25 (a, s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 60,77; H, 6,89; N, 2,78. $C_{25}H_{33}NO_7S$ requiere C, 61,08; H, 6,77; N, 2,85%.

Preparación 78

Ácido 4-[4-(4-{3-[2,3-dihidroxi-2-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



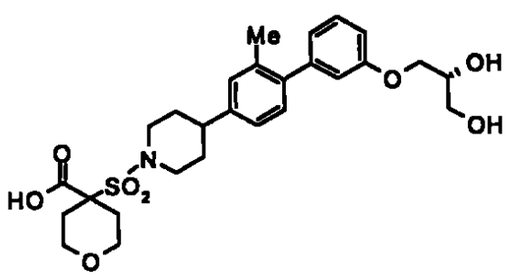
Una mezcla del éster metílico de la preparación 51 (370 mg, 0,68 mmoles), hidróxido sódico acuoso (3 ml, 1 M, 3 mmoles) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción enfriada se concentró al vacío y después se diluyó con agua. Esta solución acuosa se acidificó a pH 2 usando ácido clorhídrico (2 N) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el producto deseado (270 mg, 74%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,19 (m, 5H), 2,63 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 3,56 (m,

4H), 3,76 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 6,78-6,95 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 7,25 (m, 1H).

Preparación 79

Ácido 4-[4-(4-{3-[(2R)-2,3-Dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxílico



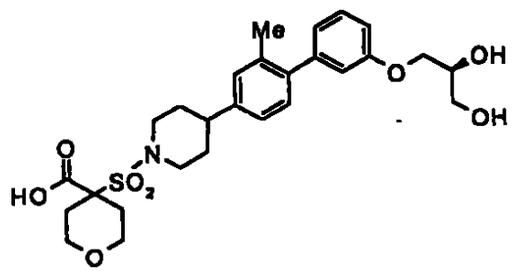
Una mezcla del éster metílico de la preparación 52 (110 mg, 0,20 mmoles), hidróxido sódico acuoso (1 ml, 1 M, 1 mmol) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en agua y se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (1 N). El precipitado resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título (91 mg, 85%) en forma de un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,20 (m, 5H), 2,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,18-3,48 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 1H).

LRMS: m/z 556 $(M+23)^+$

Preparación 80

Ácido 4-[4-(4-{3-(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxílico

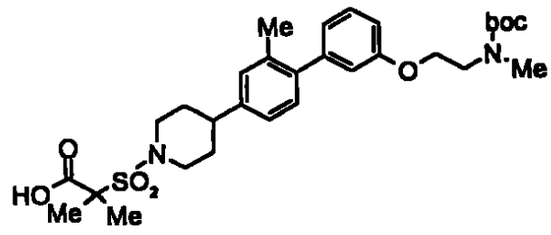


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (66%) a partir del éster metílico de la preparación 53, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 79.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,68 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H).

Preparación 81

Ácido 2-[4-(4-{3-(2-[N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 64 (540 mg, 0,92 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (6 ml, 1 N, 6,0 mmoles) en 1,4-dioxano (2,3 ml) y metanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío eliminando los disolventes orgánicos y la solución acuosa residual se acidificó a pH 4 usando ácido acético. Esto se extrajo con acetato de etilo (2x), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después con acetato de etilo y finalmente con diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, (520 mg, 98%).

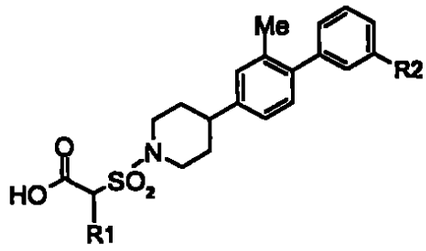
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,64 (s, 6H), 1,78-1,94 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,26 (m, 1H).

LRMS: m/z 597 $(M+23)^+$

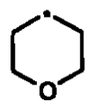
Análisis Encontrado: C, 61,17; H, 7,27; N, 4,65. $C_{30}H_{42}N_2O_7S$; 0,2 CH_2Cl_2 requiere C, 61,30; H, 7,22; N, 4,73%.

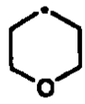
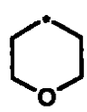
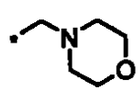
Preparaciones 82 a 86

Los compuestos de fórmula general:



se prepararon a partir de los correspondientes ésteres metílicos, siguiendo procedimientos similares a los descritos en la preparación 81.

Prep No.	Éster de partida	R1	R2	Datos
82	67	$(Me)_2$		^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.50 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.80-6.99 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 1H). LRMS: m/z 583 $(M+23)^+$ Análisis Encontrado: C, 58.94; H, 7.02; N, 4.64. $C_{28}H_{40}N_2O_5S$: 0.4 CH_2Cl_2 requiere C, 59.02; H, 6.94; N, 4.68%.
83	59	$(Me)_2$		p.f. 230-232°C ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.46 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.64 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H). Análisis Encontrado: C, 62.70; H, 7.37; N, 5.53. $C_{26}H_{38}N_2O_5S$: 0.5 H_2O requiere C, 62.75; H, 7.49; N, 5.63%.
84	68			p.f. 194-196°C ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 2.38 (d, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (m, 6H), 6.82 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.23 (m, 1H). Análisis Encontrado: C, 61.20; H, 7.05; N, 4.60. $C_{31}H_{42}N_2O_6S$: 0.25 H_2O requiere C, 61.32; H, 7.05; N, 4.61%.

85[2]	69			p.f. 196-197°C. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (m, 6H), 7.37 (m, 1H). LRMS: m/z 609 (M+23)$^+$
86[1]	63			^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.59 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 2.62-2.79 (m, 4H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 2H). LRMS: m/z 543 (M+1)$^+$

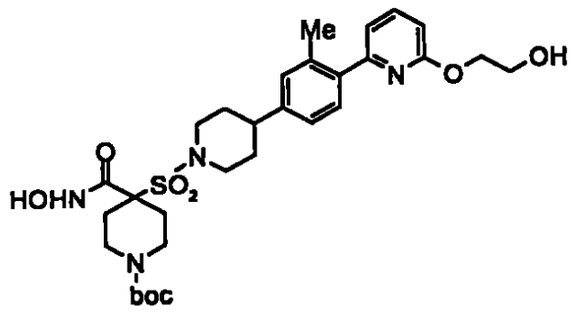
1 = aislado mediante filtración en solución de ácido acético acuoso.

2 = recristalizado en una mezcla de acetato de etilo/metanol.

3 = triturado con éter di-isopropílico.

Preparación 87

N-Hidroxi-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida



Se añadió clorotrimetilsilano (70 µl, 0,55 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 76 (300 mg, 0,50 mmoles) en diclorometano (4 ml) y piridina (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,60 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (75 mg, 0,55 mmoles) y se continuó agitando durante una hora más. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1,50 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, la solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico (2 M) y después se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, el precipitado resultante se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo, produciendo el compuesto del título (148 mg, 48%) en forma de un sólido blanco.

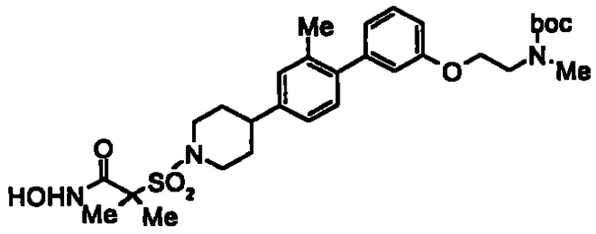
p.f. 180-181°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 9H), 1,55-1,81 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,62 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,78 (a, t, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,00 (s, 1H).

LRMS: m/z 617 $(M-1)^+$

Preparación 88

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida



Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (540 mg, 1,42 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 81 (520 mg, 0,90 mmoles) y N-etildiisopropilamina (193 µl, 1,12 mmoles) en N-metilpirrolidinona (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 40 minutos. Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 3,02 mmoles) y más N-etildiisopropilamina (730 µl, 4,23 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante

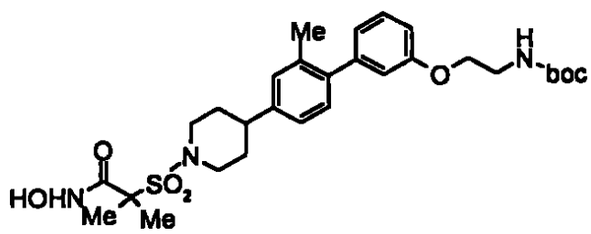
una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera, después se secó ($NaSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (99,5:0,5 a 98:2 a 80:20), produciendo el compuesto del título, (180 mg, 34%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,64 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 60,96; H, 7,33; N, 7,11. $C_{30}H_{43}N_3O_7S$ requiere C, 61,10; H, 7,35; N, 7,12%.

Preparación 89

N-Hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropionamida



El compuesto del título (49%) se obtuvo a partir del

ácido de la preparación 82, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 88.

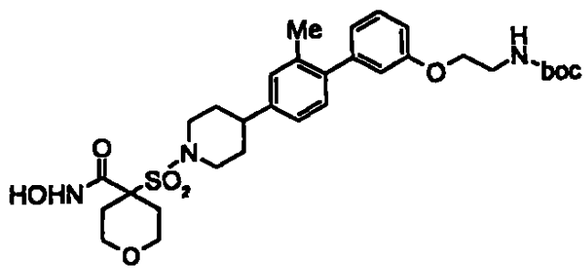
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,80-6,98 (m, 4H), 7,10 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

LRMS: m/z 598 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 59,25; H, 7,09; N, 7,38. $C_{29}H_{41}N_3O_7S$; 0,1 CH_2Cl_2 requiere C, 59,83; H, 7,11; N, 7,19%.

Preparación 90

N-Hidroxi-4-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperdin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (260 mg, 1,36 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (150 mg, 1,1 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 84 (620 mg, 1,03 mmoles) en piridina (2 ml) y diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (155 mg, 2,25 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las soluciones orgánicas reunidas se lavaron de nuevo con solución tampón a pH 7 y después con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se purificó por cromatografía en columna de media presión sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10). El producto se recristalizó en acetato de etilo/pentano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (340 mg, 53%).

p.f. 181-182°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,35 (s, 9H), 1,60 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,79-6,95 (m, 4H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).

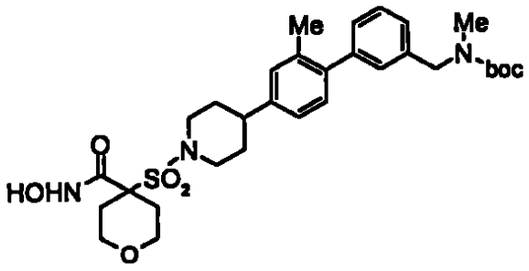
LRMS: m/z 640 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado. C, 60,27; H, 7,04; N, 6,63. $C_{31}H_{43}N_3O_6S$ requiere C, 60,27; H, 7,02; N, 6,88%.

Preparación 91

N-Hidroxi-4-[4-(4-{3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)

aminometil)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (216 mg, 1,12 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (128 mg, 0,94 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 85 (550 mg, 0,94 mmoles) en piridina (2 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (195 mg, 2,82 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución tampón a pH 7 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2), las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 2 N, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se cristalizó en metanol/acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (393 mg, 70%).

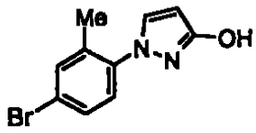
^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,61 (m,

1H), 2,76 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

LRMS. m/z 624 $(M+1)^+$

Preparación 92

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-ol



Se añadió terc-butóxido potásico (20 ml, 1 M en terc-butanol, 20,0 mmoles) a 1-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (J. Chem. Soc. 109; 1916; 582) (2,01 g, 10,0 mmoles) dando una suspensión de color pardo oscuro. Después se añadió gota a gota propiolato de etilo (1,02 ml, 10 mmoles) durante 10 minutos, con refrigeración, y una vez completada la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y esta mezcla se lavó con diclorometano (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó usando ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml), y estos extractos orgánicos reunidos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (98:2) como eluyente, y se trituró con éter/éter di-isopropílico dando el compuesto del título (615 mg, 24%) en forma de un sólido.

p.f. 208-210°C

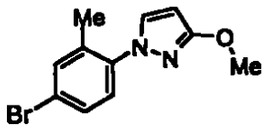
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,26 (s, 3H), 5,75 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 10,00 (s, 1H).

LRMS: m/z 253, 255 $(M+1)^+$

Análisis Encontrado: 47,31; H, 3,52; N, 10,99. $C_{10}H_9BrN_2O$ requiere C, 47,46; H, 3,58; N, 11,07%.

Preparación 93

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-metoxi-1H-pirazol



Una mezcla del pirazol de la preparación 92 (1,52 g, 6,0 mmoles), carbonato potásico (828 mg, 6,0 mmoles) y sulfato de dimetilo (624 ml, 6,6 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml) se calentó a 90°C durante 5 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más carbonato potásico (828 mg, 6,0 mmoles) y dimetilsulfóxido (624 ml, 6,6 mmoles) y se continuó agitando a 90°C durante 18 horas más. La reacción enfriada se vertió en agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando

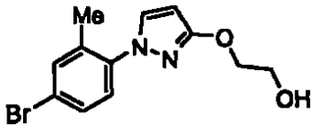
diclorometano como eluyente, dando el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido, (970 mg, 61%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (s, 1H).

LRMS: m/z 267, 269 $(M+1)^+$

Preparación 94

1-(4-Bromo-2-metilfenil)-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol



Se añadió 2-bromoetanol (1,55 ml, 21,8 mmoles) a una mezcla del alcohol de la preparación 92 (2,76 g, 10,9 mmoles) y carbonato potásico (3,01 g, 21,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se concentró al vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se lavó con agua (5 x 50 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano:éter (80:20) como eluyente y se cristalizó en éter di-isopropílico dando el producto deseado en forma de cristales de color ante, (1,61 g, 50%). p.f. 104-105°C

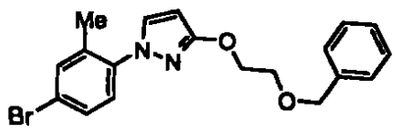
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,24 (s, 3H), 2,58 (a, s, 1H), 3,92

(m, 2H), 4,36 (t, 2H), 5,84 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 48,38; H, 4,30; N, 9,34. $C_{12}H_{13}BrN_2O_2$ requiere C, 48,50; H, 4,41; N, 9,43%.

Preparación 95

3-(2-Benciloxietoxi)-1-(4-bromo-2-metilfenil)-1H-pirazol



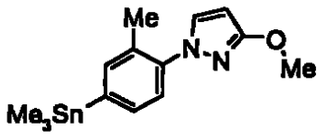
Una solución del alcohol de la preparación 94 (1,55 g, 5,2 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (229 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 5,73 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió bromuro de bencilo (618 µl, 5,73 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en salmuera (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (90:10 a 80:20), dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,93 g, 96%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,24 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,40 (s, 1H).

LRMS: m/z 409, 411 $(M+23)^+$

Preparación 96

3-Metoxi-1-[(2-metil-4-trimetilestannil)fenil]-1H-pirazol



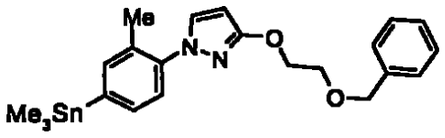
Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,026 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 93 (659 mg, 2,47 mmoles) y hexametildiestaño (889 mg, 2,71 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml), y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante. La reacción se calentó a reflujo durante 4,5 horas, después el análisis por TLC mostró que quedaba material de partida. Se añadió más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (48 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas más. A la reacción enfriada se añadió una solución acuosa de fluoruro potásico al 50% (5 ml), la mezcla se agitó durante 15 minutos y después se filtró a través de Arbocel® lavando minuciosamente con éter. El filtrado se lavó con salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:éter (90:10) como eluyente, dando el compuesto

del título en forma de un aceite amarillo pálido, (598 mg, 69%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,27 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,35 (m, 2H).

Preparación 97

3-(2-Benciloxietoxi)-1-[2-metil-4-(trimetilestannil)fenil]-1H-pirazol



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (286 mg, 0,25 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 95 (1,92 g, 4,96 mmoles) y hexametildiestaño (1,78 g, 5,45 mmoles) en 1,4-dioxano (18 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla resultante. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió. Se añadió una solución de fluoruro potásico (5 ml, 50%), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de Arbocel®, lavando bien con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:éter (84:16), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido cristalino (1,87 g, 80%).

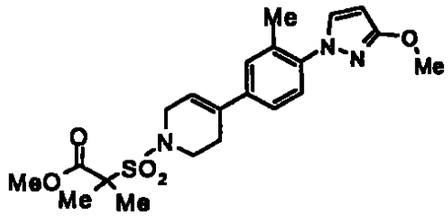
p.f. 50-52°C

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,28 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,33 (m, 6H).

Análisis Encontrado: C, 56,21; H, 5,97; N, 5,95. $C_{22}H_{28}N_2O_2Sn$ requiere C, 56,08; H, 5,99; N, 5,95%.

Preparación 98

2-{4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoato de metilo

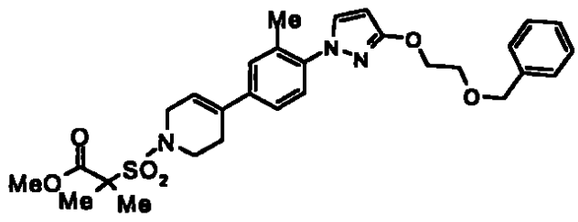


Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (30,7 mg, 0,034 mmoles) a una solución del triflato de vinilo de la preparación 29 (727 mg, 1,84 mmoles), el estannano de la preparación 96 (590 mg, 1,68 mmoles) y trifenilarsina (104 mg, 0,36 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml), y la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de cobre (I) (16 mg, 0,17 mmoles), la solución se desgasificó y, después, la reacción se agitó a 60°C durante 30 minutos y a 75°C durante 4,5 horas más. A la reacción enfriada se añadió una solución de fluoruro potásico (3 ml, 50%), se continuó agitando durante 15 minutos y la mezcla se filtró a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con acetato de

etilo (150 ml). El filtrado se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío. La espuma naranja residual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:éter (50:50), produciendo el compuesto del título en forma de una goma amarilla pálida, (588 mg, 81%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 5,81 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,36 (s, 1H). LRMS: m/z 434 $(M+1)^+$

Preparación 99

2-{4-[4-(3-{2-Benciloxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil}-2-metil-propanoato de metilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (75%) a partir del triflato de la preparación 29 y del estannano de la preparación 97, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 98.

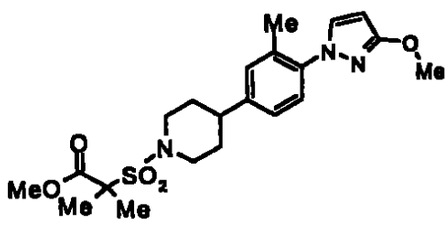
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,64 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,09 (m,

2H), 4,39 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,34 (m, 5H).

LRMS: m/z 576 $(M+23)^+$

Preparación 100

2-{4-[4-(3-Metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo



Se añadió paladio al 10% sobre carbón (60 mg) a una solución de la 1,2,3,6-tetrahidropiridina de la preparación 98 (580 mg, 1,38 mmoles) en metanol (20 ml) y la mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 6 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de tal forma que se añadió más paladio al 10% sobre carbón (50 mg) y la mezcla se hidrogenó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, el filtrado se suspendió en diclorometano (50 ml), se volvió a filtrar a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó al vacío, dando el producto deseado en forma de un sólido incoloro, (365 mg, 61%).

p.f. 109-110°C

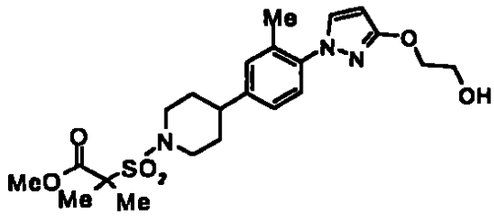
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,61 (s, 6H), 1,75-1,86 (m, 4H),

2,25 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,94 (m, 5H), 5,80 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,21 (m, 2H).

LRMS: M/Z 458 $(m+23)^+$

Preparación 101

2-{4-[4-(3-{2-Hidroxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoato de metilo



Una mezcla del éter bencílico de la preparación 99 (790 mg, 1,42 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (160 mg) en etanol (35 ml) se hidrogenó a 344,74 kPa y a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de tal forma que se añadieron ácido acético (2 ml) y más paladio al 10% sobre carbón (80 mg), y la reacción se continuó durante 48 horas más con más paladio al 10% sobre carbón (160 mg) que se añadió en porciones. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, lavando minuciosamente con etanol, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de bicarbonato sódico saturado (100 ml), las capas se separaron y la fase orgánica se secó

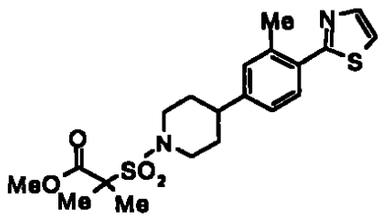
($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (630 mg, 95%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,46-1,62 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,62-3,79 (m, 5H), 4,10 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,69 (s, 1H).

LRMS: m/z 488 $(M+23)^+$

Preparación 102

2-Metil-2-{4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piperidin-1-ilsulfonil}-propanoato de metilo



Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (49 mg, 0,07 mmoles) a una solución del bromuro de la preparación 26 (577 mg, 1,38 mmoles) y 2-(trimetilestannil)-1,3-tiazol (Synthesis, 1986, 757) (372 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (3,5 ml) y la mezcla resultante se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de forma que se añadieron más 2-(trimetilestannil)-1,3-tiazol (173 mg, 0,8 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (49 mg,

0,07 mmoles) y la mezcla se desgasificó y después se calentó a reflujo durante 17 horas más. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de hexano:acetato de etilo (91:9 a 66:34). El producto se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color ante, (240 mg, 40%). p.f. 111-114°C

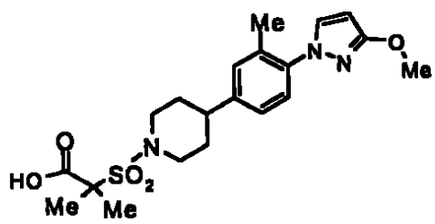
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,52 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,74 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

LRMS: m/z 445 $(M+23)^+$

Análisis Encontrado: C, 56,64; H, 6,19; N, 6,55. $C_{20}H_{26}N_2S_2O_4$ requiere C, 56,85; H, 6,20; N, 6,63%.

Preparación 103

Ácido 2-{4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil] piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 100 (355

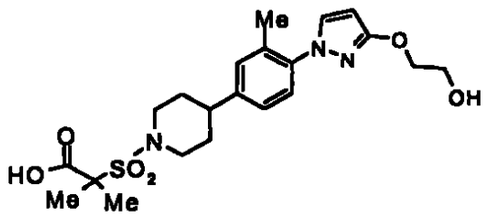
mg, 0,82 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (5,9 ml, 1 M, 5,9 mmoles) en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción enfriada se diluyó con agua y se acidificó a pH 3 usando ácido clorhídrico (2 N). El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 75°C dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco, (281 mg, 82%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,63 (s, 6H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,32 (m, 1H).

Análisis Encontrado: C, 56,78; H, 6,40; N, 9,71. $C_{30}H_{37}N_3O_5S$ requiere C, 56,99; H, 6,46; N, 9,97%.

Preparación 104

Ácido 2-{4-[4-(3-{2-hidroxietoxi}-1H-pirazol-1-il}-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanoico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 101 (520 mg, 1,2 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (3,6 ml, 1 M, 3,6 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción enfriada se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se acidificó a pH 2 usando

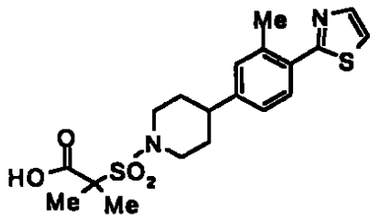
ácido clorhídrico (2 N) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 35 ml), las soluciones orgánicas reunidas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dos veces, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (338 mg, 62%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,47 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,62 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 13,1 (a, s, 1H).

LRMS. m/z 474 $(M+23)^+$

Preparación 105

Ácido 2-metil-2-{4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil] piperidin-1-ilsulfonil}-propanoico



El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco (92%) a partir del éster metílico de la preparación 102, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 104.

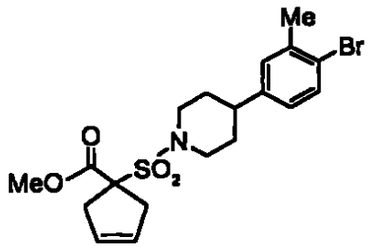
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,47 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,78 (m,

2H), 7,18 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 13,37 (a, s, 1H).

Análisis Encontrado: C, 55,28; H, 5,90; N, 6,70. $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$ requiere C, 55,86; H, 5,92; N, 6,86%.

Preparación 106

1-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-3-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo



Una suspensión de hidruro sódico (1,1 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 28 mmoles) se enfrió a 0°C en N-metilpirrolidona anhidra (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución del éster de la preparación 25 (10 g, 26 mmoles) en N-metilpirrolidinona (70 ml) con agitación y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadieron 1,4-diclorobut-2-eno (3,0 ml, 28 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (8,3 g, 26 mmoles) a la mezcla de reacción y, después de 3 horas más, se añadió una porción adicional de hidruro sódico (1,1 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 28 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 días más. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300

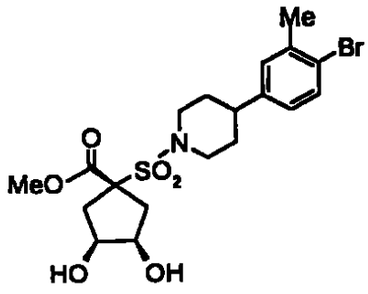
ml) y agua (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,4 g, 65%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 3,14 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).

LRMS: m/z 464/466 $(M+23)^+$.

Preparación 107

(1α,3α,4α)-1-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-3,4-dihidroxiciclopentanocarboxilato de metilo



Se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (580 mg, 4,97 mmoles) y tetróxido de osmio (2,5% en peso en terc-butanol, 1,1 ml, 0,136 mmoles) a una solución del ciclopenteno de la preparación 106 (2,0 g, 4,52 mmoles) en dioxano (20 ml) y

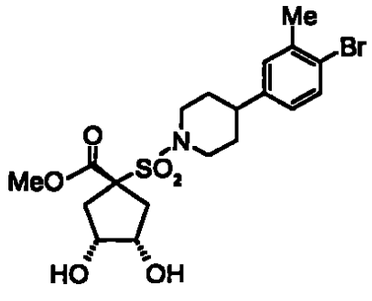
agua (0,1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de diclorometano/metanol (100:0 a 97:3) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,2 g, 56%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,47 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,28 (m, 5H), 2,42 (s, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,75 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).

LRMS: m/z 498/500 $(M+23)^+$.

Preparación 108

(1α,3β,4β)-1-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-3,4-dihidroxiciclopentanocarboxilato de metilo



Se añadieron acetato de plata (2,1 g, 12,46 mmoles) y

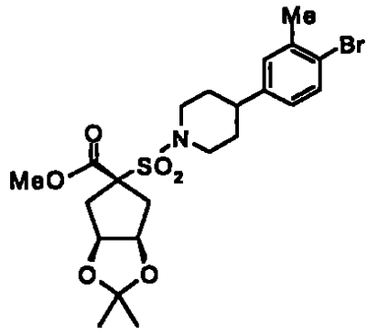
yodo (1,5 g, 5,81 mmoles) a una solución del ciclopenteno de la preparación 106 (2,45 g, 5,54 mmoles) en ácido acético glacial (125 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió ácido acético húmedo (2,5 ml de una mezcla 1:25 de agua/ácido acético glacial) y la reacción se calentó a 95°C durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cloruro sódico a la mezcla y el precipitado resultante se filtró a través de Arbocel® y después se lavó con tolueno. El filtrado resultante se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno dando un sólido que se trituró con éter diisopropílico. Este sólido se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano, dando el compuesto intermedio de monoacetato en forma de un sólido beige (1,35 g, 50%). A una solución del intermedio de monoacetato en una mezcla de dioxano/metanol (12 ml/8 ml), se añadió hidróxido sódico 1 N (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (75 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (875 mg, 70%).

692

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,55 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,98 (t, 2H), 3,72 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,43 (d, 1H). LRMS: m/z 498/500 $(M+23)^+$.

Preparación 109

(3aα,5α,6aα)-5-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-il] sulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (0,74 ml, 6 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0,3 mmoles) a una solución del diol de la preparación 107 (1,43 g, 3 mmoles) en dimetilformamida anhidra (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 50°C durante 4,5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo/éter

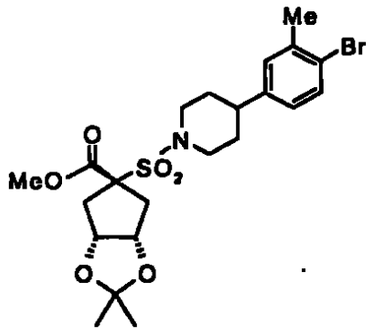
diisopropílico dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (10,5 g, 70%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,17 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,72 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).

LRMS: m/z 538/540 $(M+23)^+$

Preparación 110

(3aβ,5α,6aβ)-5-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)piperidin-1-il] sulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del diol de la preparación 108 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 109. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido amarillo pálido (1,3 g, 75%).

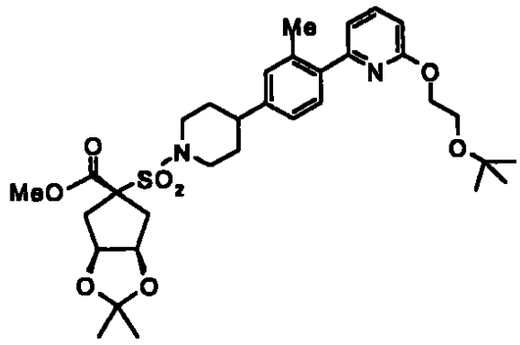
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,11 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,72 (m, 5H), 4,58 (m, 2H),

6,98 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).

LRMS: m/z 538/540 $(M+23)^+$.

Preparación 111

(3aα,5α,6aα)-5-{[4-(4-{6-[2-(*terc*-Butoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla del estannano de la preparación 127 (2,3 g, 4,78 mmoles) y el bromuro de arilo de la preparación 109 (1,9 g, 3,68 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (213 mg, 0,18 mmoles) en tolueno (25 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla se evaporó al vacío y al aceite resultante se añadió acetato de etilo (30 ml) y solución de fluoruro potásico acuoso (20 ml) y se agitó rápidamente durante 10 minutos. El precipitado resultante se filtró a través de Arbocel® lavando con acetato de etilo. Se dejó que el filtrado se separara y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos

695

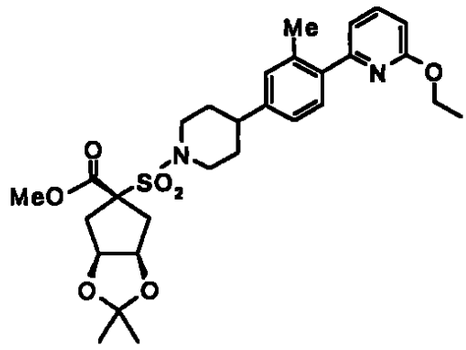
orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:acetato de etilo (98:2 a 60:40) como eluyente. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, (1,4 g, 60%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (m, 5H), 4,29 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,75 (t, 1H).

LRMS: m/z 654 $(M+23)^+$.

Preparación 112

(3aα,5α,6aα)-5-({4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del bromuro

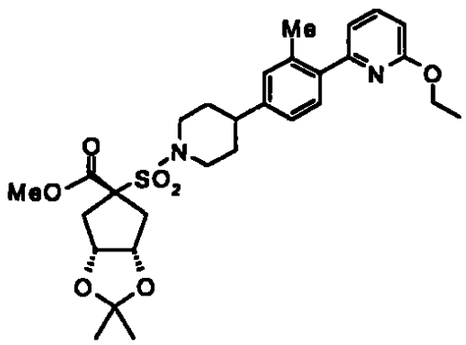
de arilo de la preparación 109 y del estannano de la preparación 129 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 111. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, (1,1 g, 50%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,15 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,72 (m, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,66 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,72 (t, 1H).

LRMS: m/z 581 $(M+23)^+$.

Preparación 113

(3aβ,5α,6aβ)-5-({4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del bromuro de arilo de la preparación 110 y del estannano de la preparación 129 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 111. El compuesto del título se aisló en

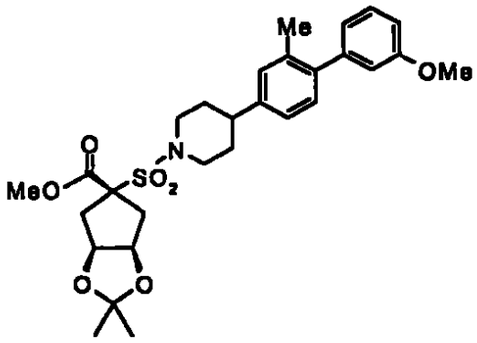
forma de una espuma blanca (413 mg, 60%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,21 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,72 (t, 1H).

LRMS: m/z 559 $(M+1)^+$.

Preparación 114

(3aα,5α,6aα)-5-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



Una mezcla del bromuro de arilo de la preparación 109 (1,03 mg, 1,99 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (364 mg, 2,40 mmoles), fluoruro de cesio (606 mg, 4,00 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (91 mg, 0,1 mmoles) y tri(o-tolil)fosfina (61 mg, 0,2 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. La reacción enfriada se diluyó con

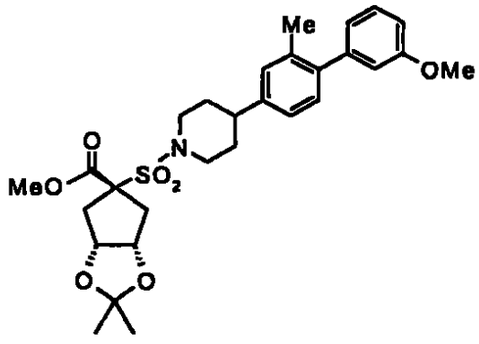
agua y acetato de etilo y se filtró a través de Arbocel®, que se lavó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:acetato de etilo (95:5 a 60:40) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (630 mg, 60%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,15 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (m, 5H), 2,65 (m, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,65 (m, 8H), 4,64 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 7,29 (m, 1H).

LRMS: m/z 566 $(M+23)^+$.

Preparación 115

(3aβ,5α,6aβ)-5-{4-[4-(3-Metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del bromuro

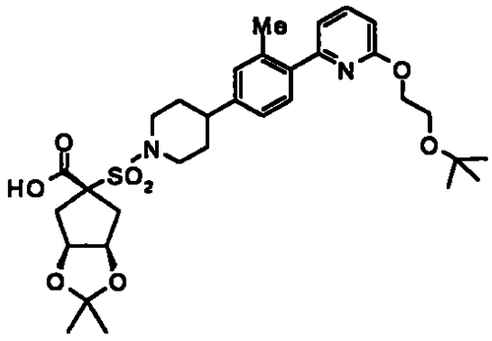
de arilo de la preparación 110 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 114 y se aisló en forma de una espuma blanca (310 mg, 45%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,18 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,75 (m, 8H), 4,57 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 7,29 (m, 1H).

LRMS: m/z 566 $(M+23)^+$.

Preparación 116

Ácido (3aα,5α,6aα)-5-{[4-(4-{6-[2-(*terc*-Butoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 111 (1,4 g, 2,22 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (5,5 ml, 2 N, 11,1 mmoles) en metanol (7 ml) y dioxano (7 ml), se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y la solución se acidificó a pH 4 con ácido acético glacial.

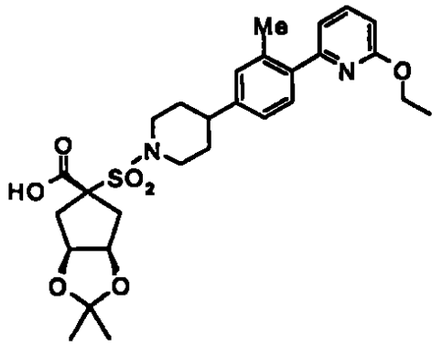
La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido aceitoso resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se trituró con acetato de etilo frío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,0 g, 75%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 2,59 (m, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 12,9 (s, 1H).

LRMS: m/z 617 $(M+1)^+$.

Preparación 117

Ácido (3aα,5α,6aα)-5-({4-[4-(6-Etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 112 (780 mg, 1,40 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (3,5 ml, 2 N, 6,98

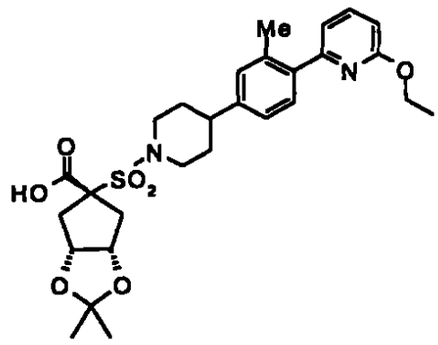
mmoles) se disolvió en metanol (5 ml) y dioxano (5 ml), se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después se dejó enfriar. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y la solución se acidificó a pH 4 con ácido acético glacial. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (240 mg, 85%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (s, 3H), 1,14 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,43 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 13,10 (s, 1H).

LRMS: m/z 545 $(M+1)^+$.

Preparación 118

Ácido (3aβ,5α,6aβ)-5-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico



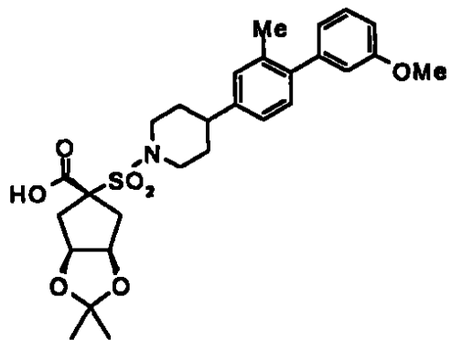
El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico de la preparación 113 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 117 y se aisló en forma de una espuma blanca (250 mg, 65%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,21 (s 3H), 1,28 (t, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 13,65 (s, 1H).

LRMS: m/z 545 $(M+1)^-$.

Preparación 119

Ácido (3aα,5α,6aα)-5-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 114 (630 mg, 1,16 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (3,0 ml, 2 N, 5,80 mmoles) se disolvió en metanol (5 ml) y dioxano (5 ml), se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (20 ml) y la solución se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas recogidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (500 mg, 83%).

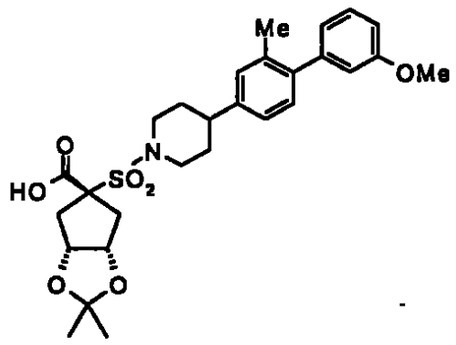
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,18 (m, 5H), 2,62 (m, 3H), 2,97 (t, 2H), 3;71 (m, 5H), 4,64 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,29 (t, 1H).

LRMS: m/z 528 $(M-1)^-$.

Preparación 120

Ácido (3aβ,5α,6aβ)-5-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-

metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico



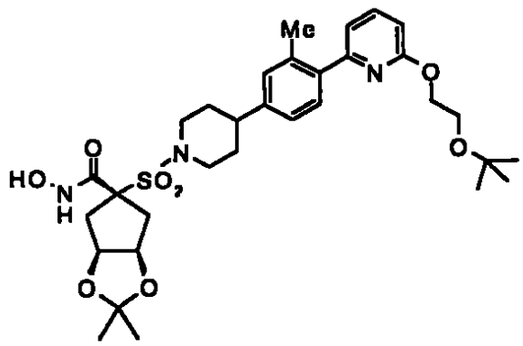
El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico de la preparación 115 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 119 y se aisló en forma de una espuma blanca (250 mg, 85%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,77 (m, 5H), 4,56 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 13,78 (s, 1H).

LRMS: m/z 528 $(M-1)^-$.

Preparación 121

(3aα,5α,6aα)-*N*-hidroxi-5-{[4-(4-{6-[2-(*terc*-butoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (190 mg, 0,973 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (121 mg, 0,892 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 116 (500 mg, 0,811 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y piridina (3 ml) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 50 minutos. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (170 mg, 2,43 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución tampón fosfato a pH 7 (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y después con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (260 mg, 50%).

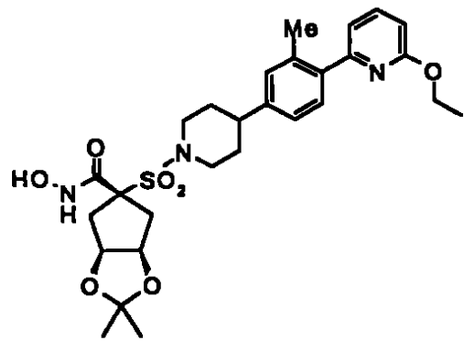
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,15 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,31 (s,

3H), 2,59 (m, 1H), 2,66 (d, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,64 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

LRMS: m/z 632 $(M+1)^+$.

Preparación 122

(3aα,5α,6aα)-*N*-hidroxi-5-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 117 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 121, y se aisló en forma de un sólido blanco (150 mg, 60%).

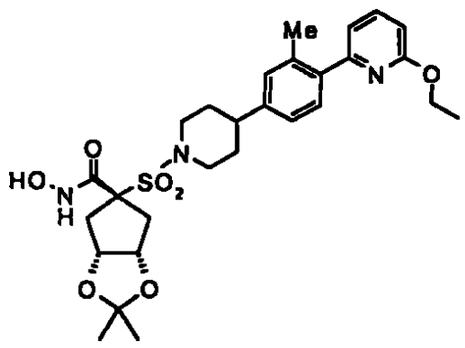
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,77 (d, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,63 (d, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,63 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,82 (s,

1H).

LRMS: m/z 560 $(M+1)^+$.

Preparación 123

(3aβ,5α,6aβ)-*N*-Hidroxi-5-({4-[4-(6-etoxi-piridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida



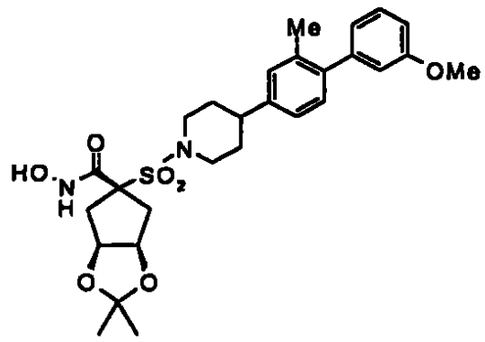
El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 118 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 121. El compuesto del título se aisló después de la cromatografía en columna (usando diclorometano/metanol 99:1 como eluyente) en forma de un sólido blanco (107 mg, 45%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,20 (s, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 3,70 (d, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,00 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).

LRMS: m/z 560 $(M+1)^+$.

Preparación 124

(3aα,5α,6aα)-*N*-Hidroxi-5-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida

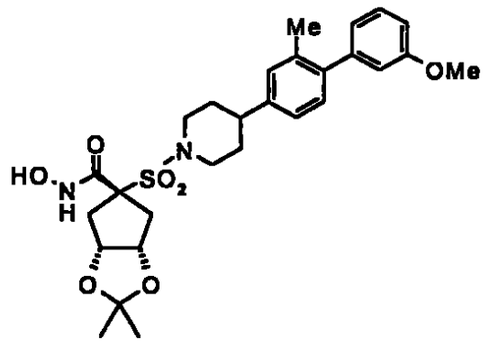


El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 119 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 121, y se aisló en forma de un sólido blanco (110 mg, 43%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,18 (m, 5H), 2,58 (m, 1H), 2,75 (d, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,63 (m, 2H)., 6,82 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Preparación 125

(3aβ,5α,6aβ)-*N*-Hidroxi-5-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-5-carboxamida



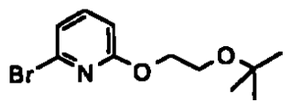
El compuesto del título se preparó a partir del ácido de la preparación 120 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 121. El compuesto del título se aisló después de la cromatografía en columna (usando una mezcla de diclorometano/metanol 98:2 como eluyente) en forma de un sólido blanco (130 mg, 50%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,20 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,42 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

LRMS: M/Z 543 $(m-1)^-$.

Preparación 126

2-[2-(terc-Butoxi)etoxi]-6-bromopiridina



Se añadió en porciones hidruro sódico (6,8 g, dispersión

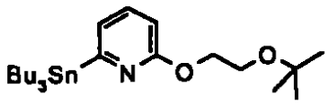
al 60% en aceite mineral, 0,169 moles) a una solución enfriada con hielo de 2-(terc-butoxi)etanol (20,0 g, 0,169 moles) en tolueno (500 ml) en atmósfera de nitrógeno, y la solución se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se añadió 2,6-dibromopiridina (40,0 g, 0,169 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,21 (s, 9H), 3,67 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,38 (t, 1H).

LRMS: m/z 296/298 $(M+23)^+$.

Preparación 127

2-[2-(*terc*-Butoxi)etoxi]-6-(tributilestannil)piridina



Se añadió gota a gota n-butil-litio (71 ml, 2,5 M en hexanos, 0,177 moles) a una solución enfriada (-78°C) del bromuro de la preparación 126 (46,3 g, 0,169 moles) en THF anhidro (1000 ml) en atmósfera de nitrógeno, manteniendo de esta forma la temperatura interna por debajo de -70°C, y la

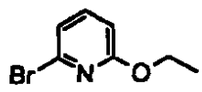
solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (48 ml, 0,177 moles) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C y después la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua (1000 ml), la mezcla se extrajo con Et_2O (2 x 1000 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano:Et_2O (100:1 a 98:2) como eluyente, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, (45,5 g, 55%).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,86 (t, 9H), 1,04 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,35 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 3,69 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

LRMS: m/z 506/508 $(M+23)^+$.

Preparación 128

2-Bromo-6-etoxipiridina



Se añadió etóxido sódico (1,5 g, 63 mmoles de sodio en etanol (30 ml)) a 2,6-dibromopiridina (15 g, 63 mmoles) en tolueno (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos

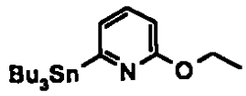
reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de pentano/acetato de etilo (100:0 a 95:5) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, (cuantitativo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,38 (t, 1H).

LRMS: m/z 202/204 $(M+1)^+$.

Preparación 129

2-Etoxi-6-(tributilestannil)piridina



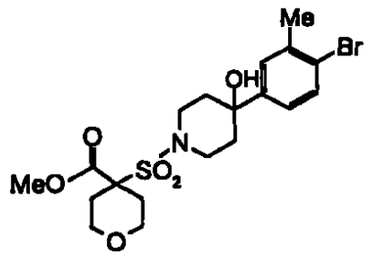
El compuesto del título se preparó a partir del bromuro de la preparación 128 mediante un procedimiento similar al descrito en la preparación 127 y se aisló en forma de un aceite incoloro (1,3 g, 6%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,86 (t, 9H), 1,04 (m, 6H), 1,36 (m, 9H), 1,57 (m, 6H), 4,38 (q, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

LRMS: m/z 434/436 $(M+23)^-$.

Preparación 130

4-{[4-(4-Bromo-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo



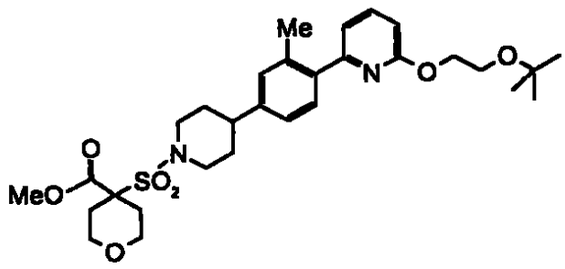
Se añadió gota a gota bromuro de *iso*-propilo (20 ml, 0,21 moles) durante 1 hora a una mezcla agitada de magnesio (4,7 g, 0,19 moles) en THF (50 ml) y tolueno (50 ml), en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de 2-bromo-5-yodotolueno (57 g, 0,19 mmoles) en tolueno (50 ml) a una temperatura entre 0 y 5°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, la mezcla se añadió gota a gota durante 45 minutos a una suspensión agitada de la cetona de la preparación 16 (50 g, 0,16 moles) en tolueno (250 ml), a una temperatura entre 0 y 5°C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después se añadieron solución de ácido cítrico (10%, 400 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (200 ml) y se concentraron al vacío hasta que se obtuvo un sólido que se purificó mediante recristalización en tolueno (500 ml),

dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (66 g, 84%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1,70-1,77 (m, 2H), 2,02-2,26 (m, 4H), 2,38-2,42 (m, 5H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,67-3,75 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (dd, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

Preparación 131

4-{[4-(4-{6-[2-(*terc*-Butoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo



Se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 3,1 ml, 7,7 mmoles) a una solución de la bromopiridina de la preparación 126 (2,0 g, 7,3 mmoles) en THF (20 ml) a -78°C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se añadió gota a gota durante 10 minutos borato de tri-*iso*-propilo (1,9 ml, 8,0 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron el bromuro de arilo de la preparación 27 (2,7 g, 5,8 mmoles), acetato

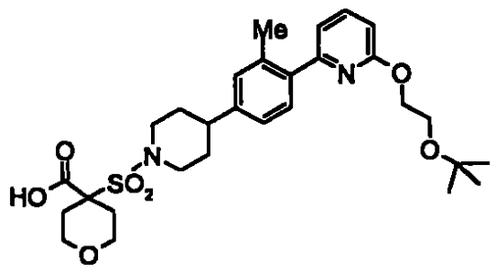
de paladio (82 mg, 0,36 mmoles), trifenilfosfina (191 mg, 0,73 mmoles), etanol (20 ml) y carbonato sódico acuoso (2 M, 20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, en atmósfera de nitrógeno, y después se enfrió. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua desmineralizada (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 30 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua desmineralizada (50 ml) y después se concentraron al vacío hasta que se obtuvo un sólido. La purificación mediante recristalización en metanol (30 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,0 g, 60%).

^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1,12 (s, 9H), 1,50-1,69 (m, 2H), 1,72-1,88 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,00-3,23 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,70-3,78 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,87-3,95 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,73 (t, 1H).

LCMS: m/z 575 $(M+H)^+$.

Preparación 132

Ácido 4-{[4-(4-{6-[2-*terc*-butoxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Una mezcla del éster metílico de la preparación 131 (9,1 g, 16,0 mmoles) e hidróxido sódico acuoso (80 ml, 1 N, 80,0 mmoles) en dioxano (250 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron metanol (100 ml) e hidróxido sódico acuoso (40 ml, 1 N, 40,0 mmoles), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas más y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (200 ml) y la solución se acidificó a pH 4 con ácido acético glacial. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (200 ml) y después con agua (2 x 200 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido aceitoso resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se trituró con éter di-isopropílico frío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (7,66 g, 85%).

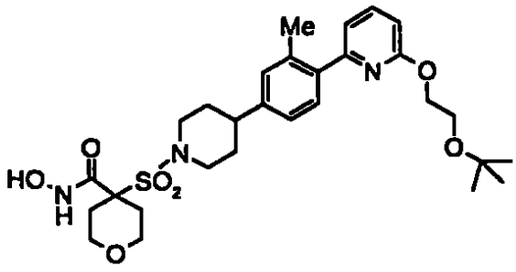
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,22 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,76 (d, 2H),

3,88 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 13,77 (s, 1H).

LRMS: m/z 583 $(M+23)^+$.

Preparación 133

N-Hidroxi-4-[(4-{4-[6-(2-terc-butoxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida



Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,15 g, 16,0 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2,05 g, 15,0 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 132 (7,66 g, 14 mmoles) en diclorometano anhidro (80 ml) y piridina (80 ml) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,85 g, 41,0 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con solución tampón fosfato a pH 7 (200 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con ácido acético

acuoso diluido (150 ml), salmuera (150 ml) y después agua (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se recristalizó en acetato de etilo y éter di-isopropílico, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,3 g, 75%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 9H), 1,61 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 3,05 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).
LRMS: m/z 598 $(M+23)^-$.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. El compuesto N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de dicho compuesto y de dichas sales.

2. Un compuesto seleccionado entre:

N-hidroxi-2-[(4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-{[4-(4-{6-[2-(metoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

diclorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]-piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-

piperidino-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-1-metil-piperidino-4-carboxamida;

N-hidroxi-2-[4-(4-{3-[(2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-4-{4-[4-(3-[(2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi]fenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-(2H)-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{4-[4-(3-{(2S)-2-hidroxi-2-hidroximetil}-etoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{4-[4-(3-{1,3-dihidroxi-2-propoxifenil)-3-metilfenil]-piperidin-1-ilsulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

clorhidrato de N-hidroxi-2-{[4-(4-{3-[2-(metilamino)etoxi]fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-il]sulfonil}-2-metilpropanamida;

clorhidrato de N-hidroxi-2-[4-(4-{3-(2-aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-2-metilpropanamida;

clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-aminoetoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-2-[4-(4-{3-[2-N,N-dimetilaminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil}-2-metilpropanamida;

Clorhidrato de N-hidroxi-4-{[4-(4-{3-(metil)aminometil}-3-metilfenil) piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-4-{[4-(3-metil-4-{3-[4-morfolinilmetil]}fenil)-piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

N-hidroxi-2-({4-[4-(3-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-[(4-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-1-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]-2-metilpropanamida;

N-hidroxi-2-metil-2-({4-[3-metil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

(1α,3α,4α)-*N*,3,4-trihidroxi-1-[(4-{4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]ciclopentanocarboxamida;

(1α,3α,4α)-1-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil]-*N*,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxamida;

(1α,3β,4β)-1-({4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)-3-metilfenil]piperidin-1-il}sulfonil)-*N*,3,4-trihidroxiciclopentanocarboxamida;

(1α,3α,4α)-*N*,3,4-trihidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclopentanocarboxamida;

y

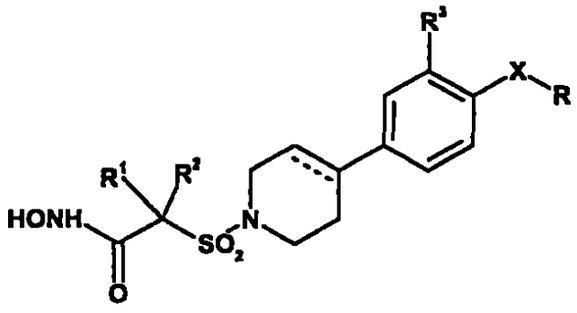
(1α,3β,4β)-*N*,3,4-trihidroxi-1-{4-[4-(3-metoxifenil)-3-metilfenil]piperidin-1-ilsulfonil}ciclopentanocarboxamida,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de tales compuestos y de tales sales.

3. El compuesto N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto y de tales sales.

4. El compuesto N-hidroxi-4-{[4-(4-{6-[2-aminoetoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto y de tales sales.

5. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto y de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre pirazolileno, tiazolileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH, o

alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}, o alquenilo C_{2-6};

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

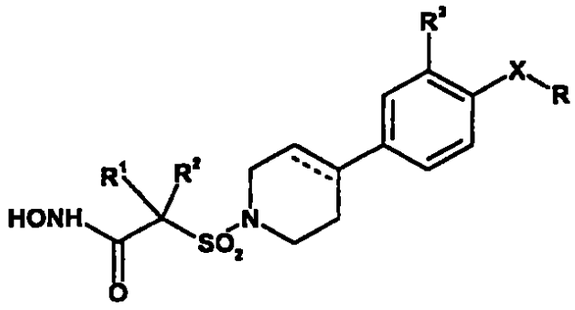
R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre

O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

6. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de tal compuesto y de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

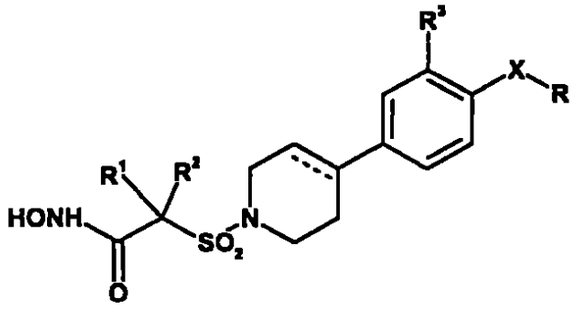
R es alquilo C_{1-4} sustituido con NR^4R^5, alcoxi sustituido con NR^4R^5 o alcoxi C_{1-4} sustituido con 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con OH o alcoxi C_{1-4}, o alquenilo C_{2-6}; o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo, o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

7. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

sales farmacéuticamente aceptables del mismo y solvatos de

tal compuesto y de tales sales,

en la que

la línea de trazos representa un enlace opcional,

X es un resto de engarce aromático monocíclico seleccionado entre fenileno, piridinileno, pirazolileno, tiazolileno, tienileno, furileno, pirimidinileno, pirazinileno, piridazinileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, imidazolileno, triazolileno o tetrazolileno;

R es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-4}, NR^4R^5 o OH, o

alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre (alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-4}, OH y NR^4R^5;

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con OH;

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH;

R^3 es H, halo, metilo o metoxi;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_1 a C_4 o arilo,

o R^4 y R^5 pueden tomarse junto con el átomo de N al que están

unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros, que incorpora opcionalmente un resto hetero adicional seleccionado entre O, S, SO_2 y NR^7; y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1 a C_4.

8. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que X es fenileno, piridinileno, pirazolileno o tiazolileno.

9. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que X es 1,3-fenileno, 2,6-piridinileno, 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno.

10. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 5, en el que X es pirazolileno o tiazolileno.

11. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 10, en el que X es 1,3-pirazolileno o 2,5-tiazolileno.

12. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 7, en el que R es H, metoxi, $O(CH_2)_2OH$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o

1,3-dihidroxi-2-propiloxi.

13. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R es $O(CH_2)_2OH$ o $O(CH_2)_2NH_2$.

14. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R es $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2NHCH_3$, $O(CH_2)_2NH_2$, CH_2NHCH_3, morfolinometilo, 2-morfolinoetoxi, 2R-2,3-dihidroxi-1-propiloxi, 2S-2,3-dihidroxi-1-propiloxi o 1,3-dihidroxi-2-propiloxi.

15. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R es $O(CH_2)_2NH_2$.

16. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con OH,

o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un anillo de 3 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un resto hetero seleccionado entre O, S, SO, SO_2 y NR^6, estando el anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más OH.

17. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la

reivindicación 16, en el que cada uno de R^1 y R^2 es CH_3, o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno, 1-metilpiperidin-4-ilideno o 3,4-dihidroxiciclopentilideno.

18. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno, *trans*-3,4-dihidroxiciclopentilideno o piperidin-4-ilideno.

19. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un resto tetrahidropiran-4-ilideno, piperidin-4-ilideno o *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno en el que los sustituyentes hidroxi tienen una relación *cis* con respecto al resto de hidroxamato.

20. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un resto 3,4-dihidroxiciclopentilideno.

21. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con la

reivindicación 20, en el que R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de C al que están unidos, para formar un grupo *cis*-3,4-dihidroxiciclopentilideno en el que los sustituyentes hidroxi tienen una relación *cis* con respecto al resto hidroxamato.

22. Un compuesto, sal o solvato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 21, en el que R^3 es metilo y el doble enlace opcional representado como una línea de trazos en la fórmula (I) está ausente.

23. Una composición farmacéutica que comprende una sustancia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Una sustancia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso como un medicamento.

25. El uso de una sustancia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, afección o proceso mediado por MMP.

26. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, afección o proceso mediado por MMP, que comprende la

administración de una cantidad eficaz de una sustancia de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

27. Un compuesto seleccionado entre:

4-(4-oxo-piperidin-1-ilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;

4-{[4-(4-bromo-3-metilfenil)-4-hidroxi-1-piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo;

4-{[4-(4-{6-[2-(*terc*-butoxi)etoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo;

ácido 4-{[4-(4-{6-[2-terc-butoxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico; y

N-hidroxi-4-[(4-{4-[6-(2-*terc*-butoxietoxi)piridin-2-il]-3-metilfenil}piperidin-1-il)sulfonil]tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida.

28. Un compuesto seleccionado entre:

N-hidroxi-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxamida;

ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-piperidino-4-carboxílico;

1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-4-piperidinocarboxilato de metilo;

4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo;

1-bencil-4-{[4-(4-{6-[2-benciloxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}-piperidino-4-carboxilato de metilo,

1-bencil-4-[4-(4-bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]-4-piperidinocarboxilato de metilo; y

2-[4-(4-bromo-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]acetato de metilo.

29. Un compuesto seleccionado entre:

N-hidroxi-4-[4-(4-{3-(2-[(N-terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida;

Preparación 84;

4-[4-(4-{3-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;

4-[4-(4-{3-(2-aminoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;

Preparación 61;

4-[4-(4-{3-(2-oxoetoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo; y

4-[4-(4-{3-(2,2-dietoxietoxi)fenil}-3-metilfenil)-piperidin-1-ilsulfonil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo.

30. Un compuesto seleccionado entre:

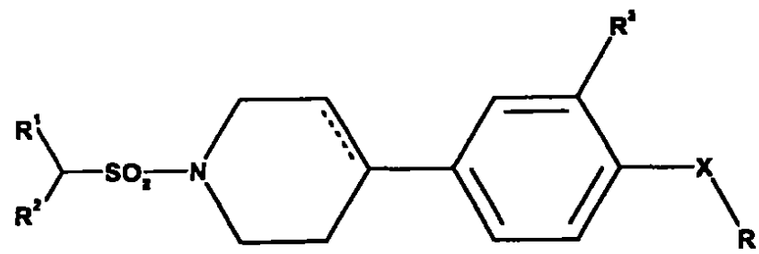
ácido 4-[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;

4-{[4-(4-{6-[2-hidroxietoxi]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-1-il]sulfonil}tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo;

4-[4-(4-{6-[2-benciloxi]etoxipiridin-2-il}-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo; y

4-[4-(4-bromo-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilsulfonil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo.

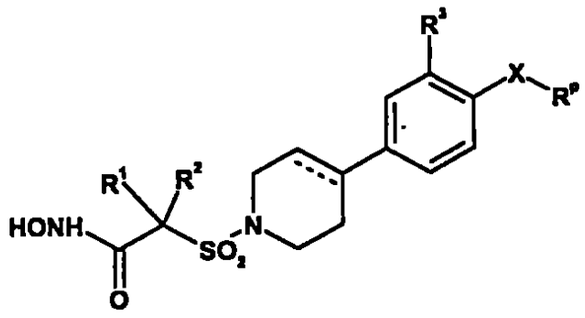
31. Un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3, X y R son como se han definido anteriormente en relación con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7.

32. Un compuesto de fórmula (VII):



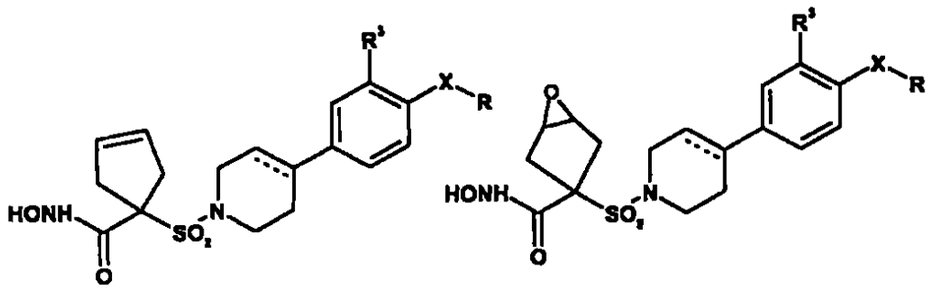
(VII)

en la que R^1, R^2, R^3 y X son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7, en la que R^P es una versión NH- y/o OH-protegida del correspondiente compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7 y en la que el correspondiente compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7 contiene un grupo libre NH, NH_2 o OH.

33. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7, en el que R contiene un grupo libre NH, NH_2 o OH, que comprende desproteger un compuesto

correspondiente de fórmula (VII) como se ha definido en la reivindicación 32.

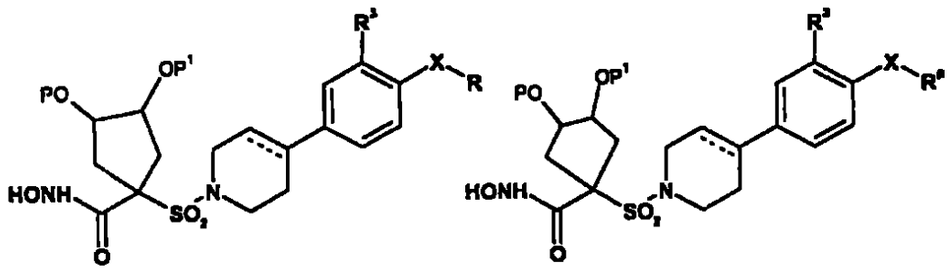
34. Un compuesto de fórmula (VIII) o (IX):



(VIII) (IX)

en la que R^3, X y R son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7.

35. Un compuesto de fórmula (X) o (XI):

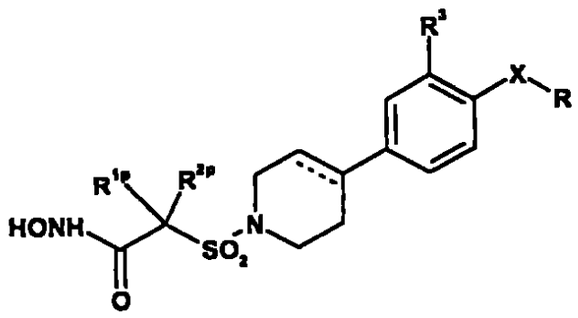


(X) (XI)

en la que R^3, X y R son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7, R^p es como se ha definido en la reivindicación 32 y P y P^1 son grupos

protectores de OH que pueden tomarse de forma independiente o conjuntamente.

36. Un compuesto de fórmula (XII):

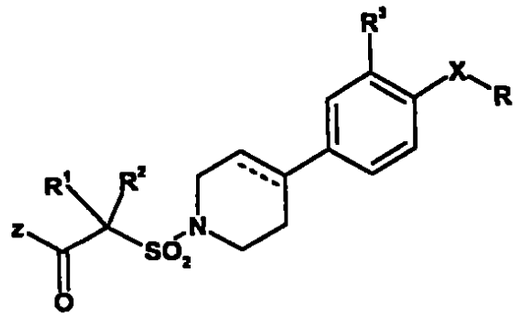


(XII)

en la que R^3, X y R son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7 y R^{1p} y R^{2p} es un precursor N- y/o O-protegido, que tras la desprotección daría el compuesto correspondiente de fórmula (I) como se ha definido en la correspondiente reivindicación 5, 6 ó 7.

37. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7, en el que R^1 y/o R^2 contiene un grupo libre NH, NH_2 o OH, que comprende desproteger un compuesto correspondiente de fórmula (XII) como se ha definido en la reivindicación 36.

38. Un compuesto de fórmula (II):

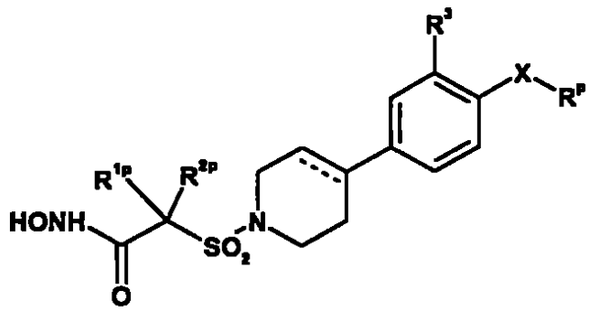


(II)

en la que R^1, R^2, R^3, X y R son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7 y en la que Z es un grupo saliente tal como cloro, bromo, yodo, alquiloxi C_{1-3} o OH.

39. Un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) como se ha definido en la reivindicación 38 con hidroxilamina.

40. Un compuesto de fórmula (XIII):

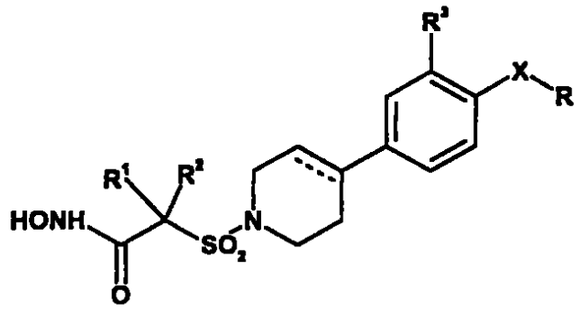


(XIII)

en la que R^3, X y R son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 ó 7 y R^{1p}, R^{2p} y R son independientemente un precursor N- y/o O-protegido, que tras la desprotección daría el compuesto correspondiente de fórmula (I) como se ha definido en las correspondientes reivindicaciones 5, 6 ó 7 en las que R^1, R^2 y R contiene un grupo libre NH, NH_2 y/o OH.

739

RESUMEN



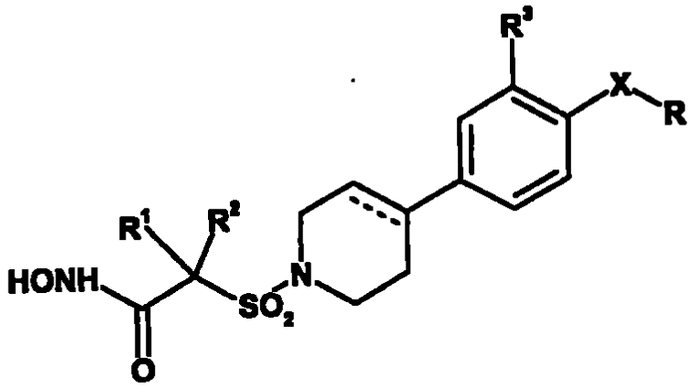
(I)

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables son inhibidores de metaloproteasas de la matriz, útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por metaloproteasas de la matriz, tales como úlceras dérmicas crónicas.

740

Secretió arte final 12 x 12 cm
para publicación.

202041
18 marzo 102



(I)

742 A/11

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACION:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9912961.1

(32) FECHA DE PRESENTACION : 03-06-99

(33) PAIS: GB

(51) INT. CL.

(71) SOLICITANTE : PFIZER INC.

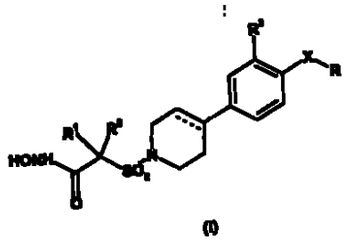
(72) INVENTORES : KEVIN NEIL DACK, MICHAEL JONATHAN FRAY, GAVIN ALISTAIR WHITLOCK, MARK LLEWELLYN LEWIS, NICHOLAS MURRAY THOMSON.

(74) APODERADO : CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : INHIBIDORES DE METALOPROTEASAS.

(57) RESUMEN :

Un compuesto de la fórmula I



(I)

Los compuestos de fórmula (I) y sus derivados farmacéuticamente aceptables son inhibidores de metaloproteasas de la matriz, útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por metaloproteasas de la matriz, tales como úlceras dérmicas crónicas.

PB 743

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00041572 00000000 Folios: 744
Fecha (AMD): 2000-06-02 17:18:44
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIOI

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones 719 [ ]
- Resumen 739 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 744

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-41572

Fecha: 6 de Junio del 2000.

Se certifica que:

Desde 26 de julio de 1993,
del folio 72.160 al folio 72.165 del
libro de Protocolo Nº 240 , obra el poder
Nº 14.575 conferido por PFIZER INC.

domiciliado(a) en New York, New York, E.U.A.

[illegible] BECK y/o ROBERT B. RAISBECK y/o ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-41572
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).**

SI [X] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).**

SI [x] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).**

SI [x] NO [ ] **EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.**

SI [X] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.**

SI [X] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).**

SI [X] NO [ ] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [X] NO [ ] **Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,**

SI [X] NO [ ] **Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.**

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

formade.344

Folio ~~748~~ 746

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1177
EXPEDIENTE 00 041.572
IPC A61K 31/18 // 31/165 // 31/44 31/445 // 31/335

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [ ] NO [X] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
julio 25 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

747

Folio 749

DIVISI N DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1177
EXPEDIENTE	00 041.572
IPC	A 61 K 31/18 // 31/165 // 31/44 // 31/445 // 31/335

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los inhibidores de metaloproteasa inventados. Hacer la aclaración necesaria.

2. Las reivindicaciones deben depender entre sí para que sea evidente que se mantiene el principio de la unidad de invención. Hacer las aclaraciones necesarias.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 25 del 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

748

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-41572

AUTO 1974

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor CARLOS R. OLARTE, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia