

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 963**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 213/56</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/24</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 307/54</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/30</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/26</b>	(2006.01)	<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)	<b>C07D 251/18</b>	(2006.01)
<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 211/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/435</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03712442 .7**
- 96 Fecha de presentación: **02.04.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1495002**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Derivados de benzamidas útiles como agentes inhibidores de las histona desacetilasas**

30 Prioridad:

**05.04.2002 GB 0207863**  
**21.12.2002 GB 0229930**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**17.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**17.12.2012**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**  
**SÖDERTÄLJE 151 85, SE**

72 Inventor/es:

**STOKES, ELAINE;**  
**ROBERTS, C.A. y**  
**WARING, MICHAEL J.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 392 963 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamidas útiles como agentes inhibidores de las histona desacetilasas

Este invento se refiere a unos derivados de benzamidas, o a unas sales farmacéuticamente aceptables o unos ésteres o unas amidas hidrolizables *in vivo* de los mismos. Estos derivados de benzamidas poseen una actividad inhibidora de la histona desacetilasas (HDAC, acrónimo de histone deacetylase) y correspondientemente tienen valor en el tratamiento de estados patológicos asociados con un cáncer (Marks y colaboradores, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), la fibrosis cística (Li, S. y colaboradores, *J. Biol. Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), la corea de Huntington (Steffan, J. S. y colaboradores, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) y la anemia de células falciformes (Gabbianelli, M. y colaboradores, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)), y correspondientemente son útiles en unos métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. El invento se refiere también a unos procedimientos para la producción de dichos derivados de benzamida, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la producción de medicamentos que inhiban a las HDAC's en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

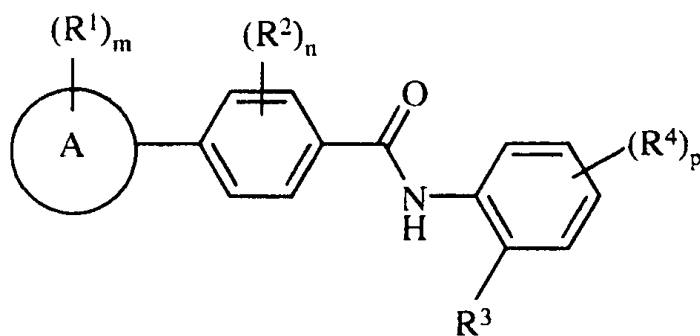
En una célula eucariótica el ADN es compactado para impedir la accesibilidad a factores de transcripción. Cuando la célula está activada, este ADN compacto es puesto a disposición para proteínas que se fijan al ADN, permitiendo de esta manera la inducción de la transcripción de genes (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 387, 16-17 (1997)). Un ADN nuclear se asocia con histonas para formar un complejo conocido como cromatina. Las histonas de núcleos, denominadas H2A, H2B, H3 y H4, rodeadas por 146 pares de bases de un ADN, forman la unidad fundamental de la cromatina, el nucleosoma. Las colas en los terminales de N de las histonas de núcleos contienen unas lisinas, que son unos sitios para una acetilación posterior a la transcripción. La acetilación neutraliza el potencial de la cadena lateral para formar una carga positiva en la cadena lateral de la lisina, y se cree que tiene un cierto impacto sobre la estructura de la cromatina.

Las histona desacetilasas (HDAC's) son unas enzimas que contienen zinc, las cuales catalizan la eliminación de grupos acetilo desde los extremos terminales  $\epsilon$ -amino de residuos de lisina arracimados cerca del extremo terminal de amino de las histonas nucleosomales. Las HDAC's pueden ser divididas en dos clases, la primera (de las HDAC 1, 2, 3 y 8) representada por proteínas similares a Rpd3 de levadura y la segunda (de las HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) representadas por proteínas similares a Hda1 de levadura. El proceso reversible de acetilación es importante en una regulación de la transcripción y en una progresión del ciclo celular. Una desregulación de las HDAC's ha sido asociada con varios cánceres y se ha mostrado que unos agentes inhibidores de las HDAC's, tales como Tricostatina A (un producto natural aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*), exhiben unos significativos efectos antitumorales y una inhibición del crecimiento de células (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235S (2001)). Yoshida y colaboradores, en *Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988) enseñan que la Tricostatina A causa la detención de fibroblastos de rata en las fases G1 y G2 del ciclo celular, implicando de esta manera a una HDAC en una regulación del ciclo celular. Además, se ha mostrado que la Tricostatina A induce una diferenciación terminal, inhibe el crecimiento de células e impide la formación de tumores en ratones (Finnin y colaboradores, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

El documento de solicitud de patente internacional WO01/38322 describe ciertos derivados de benzamidas que son agentes inhibidores de las enzimas histona desacetilasas.

Hasta la fecha solamente se conocen en la especialidad unos pocos agentes inhibidores de las HDAC's. Hay por lo tanto una necesidad de identificar unos adicionales agentes inhibidores de las HDAC's.

Correspondientemente, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde

el **Anillo A** es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo; en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

**R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y está seleccionado entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es a grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

**W** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, o un grupo (B'-E'); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo;

**G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-8</sub>, alquenilo de C<sub>2-8</sub>, alcanóilo de C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-8</sub>-sulfonilo, alcoxi de C<sub>1-8</sub>-carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)-carbamoilo, benciloxicarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub> o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde los **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

**Q** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>1-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un (grupo heterocíclico)-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B''-E''); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

**B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar sustituidos opcionalmente en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

**E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo;

**m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>2</sup>** es halo;

**n** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de **R<sup>2</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>3</sup>** es amino o hidroxilo;

**R<sup>4</sup>** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-3</sub>, alquenilo de C<sub>2-3</sub>, alquinilo de C<sub>2-3</sub>, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, alcanóilo de C<sub>1-3</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-3</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóil de C<sub>1-3</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-3</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo;

**p** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo;

con la condición de que dicho compuesto no ha de ser

N-(2-amino-fenil)-4-{5-[(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)metil]tiofen-2-ilmetil}benzamida;

N-(2-amino-fenil)-4-{5-(indan-2-ilaminometil)tiofen-2-ilmetil}benzamida;

N-(2-amino-fenil)-4-{5-(piridin-2-ilaminometil)tiofen-2-ilmetil}benzamida;

5 N-(2-amino-fenil)-4-morfolin-4-il-benzamida; o

N-(2-amino-fenil)-4-(3,5-dimetilpirazol-1-il)benzamida.

En esta memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Por ejemplo, los "alquilo de C<sub>1-8</sub>" y "alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo, hexilo, heptilo y t-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente, y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como "isopropilo", son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

10 Cuando unos sustituyentes opcionales se escogen entre "uno o más" grupos, ha de entenderse que esta definición incluye a todos los sustituyentes que se escogen entre uno de los grupos especificados o a los sustituyentes que se escogen entre dos o más de los grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar unido a un carbono o a un nitrógeno, en donde un átomo de azufre de anillo puede estar oxidado opcionalmente para formar el (o los) S-óxido(s). Preferiblemente un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 o 6 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre u oxígeno o un anillo bicíclico de 8-10 miembros que, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar unido a un carbono o a un nitrógeno, en donde un átomo de azufre de anillo puede estar oxidado opcionalmente para formar el (o los) S-óxido(s). Ejemplos y significados apropiados del término "heterociclilo" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, tieno[3.2d]pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, benzotriazolilo, pirrolotienilo, imidazotienilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridilo, -quinolilo, quinazolinilo y 1-isoquinolinilo.

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar unido a un carbono o a un nitrógeno, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente reemplazado por un C(O) y en donde un átomo de azufre de anillo puede estar oxidado opcionalmente para formar el (o los) S-óxido(s). Preferiblemente un "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 5 ó 6 átomos de los que por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, azufre u oxígeno, o un anillo bicíclico de 9 ó 10 miembros que, a menos que se especifique otra cosa distinta, puede estar unido a un carbono o a un nitrógeno, en donde un grupo CH<sub>2</sub> puede ser opcionalmente reemplazado por un C(O), y en donde un átomo de azufre de anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar S-óxido(s). Ejemplos y significados apropiados del término "grupo heterocíclico" son pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, 2,5-dioxo-pirrolidinilo, 2,4-dioxo-imidazolidinilo, 2-oxo-1,3,4-triazolinilo, oxazolidinilo, 2-oxazolidonilo, 5,6-dihidro-uracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, 2-oxo-tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tieno[3.2d]pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, tetrahidro-isoquinolinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, isoindolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, 3-pirrolinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, piridonilo, pirimidonilo y 1-isoquinolinilo.

Un grupo "arilo" es, por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

Un ejemplo de "alcanoíloxi de C<sub>1-6</sub>" es acetoxi. Ejemplos de "alcoxi de C<sub>1-8</sub>-carbonilo", "alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo" y alcoxi de C<sub>1-4</sub>-carbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- y t-butoxicarbonilo. Ejemplos de alquinilo de C<sub>2-6</sub> son etinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "alcoxi de C<sub>1-6</sub>" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "alcanoíl de C<sub>1-6</sub>-amino" y de "alcanoíl de C<sub>1-3</sub>-amino" incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde a es de 0 a 2" incluyen alquil de C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil de C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>a</sub>, metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "alcanoíloxi de C<sub>1-8</sub>", "alcanoíloxi de C<sub>1-6</sub>" y "alcanoíloxi de C<sub>1-4</sub>" incluyen alcanoíloxi de C<sub>1-3</sub>, propionilo y acetilo. Ejemplos de "N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino" y "N-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-amino" incluyen

metilamino y etilamino. Ejemplos de "*N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino" y *N,N*-(alquil de C<sub>1-2</sub>)<sub>2</sub>-amino incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)-amino, di-(*N*-butil)-amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de "alquenilo de C<sub>2-8</sub>" son alquenilo de C<sub>2-6</sub> y alquenilo de C<sub>2-3</sub>, e incluyen vinilo, alilo y 1-propenilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)-sulfamoilo" y "*N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo" son *N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-sulfamoilo, *N*-(metil)-sulfamoilo y *N*-(etil)-sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo" son *N,N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, *N,N*-(dimetil)-sulfamoilo y *N*-(metil)-*N*-(etil)-sulfamoilo. Ejemplos de "*N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)-carbamoilo" y "*N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo" son *N*-(alquil de C<sub>1-4</sub>)-carbamoilo, *N*-(alquil de C<sub>1-3</sub>)-carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "*N,N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo" y "*N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo" son *N,N*-(alquil de C<sub>1-4</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-2</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluyen piperidin-1-il-metilo, piperidin-1-iletilo, piperidin-1-il-propilo, piridimetilo, 3-morfolino-propilo, 2-morfolino-etilo y 2-pirimid-2-iletilo. Ejemplos de "un (grupo heterocíclico)-alcoxi de C<sub>1-6</sub>" incluyen un (grupo heterocíclico)metoxi, un (grupo heterocíclico)etoxi y un (grupo heterocíclico)propoxi. Ejemplos de "aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, 2-fenil-propilo y 3-fenil-propilo. Ejemplos de "ariloxi" incluyen fenoxi y naftiloxi. Ejemplos de "cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>" incluyen ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>" incluyen ciclopropilmetilo y 2-ciclohexilpropilo. Ejemplos de "alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilamino" incluyen metoxicarbonilamino y t-butoxicarbonilamino.

Dentro de esta memoria descriptiva se usan unos términos compuestos para describir a unos grupos que comprenden más una funcionalidad, tales como aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>. Dichos términos han de ser interpretados de la manera que sea entendida por una persona experta en la especialidad. Por ejemplo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub> comprende un alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido con un arilo y dicho grupo incluye bencilo, 2-fenil-etilo, 2-fenil-propilo y 3-fenil-propilo.

Una apropiada sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto del invento es, por ejemplo, una sal por adición de ácido de un compuesto del invento que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal por adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido acético, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Además, una apropiada sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto del invento que es suficientemente ácido es una sal de un metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio, o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimeilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi-etil)-amina.

Los compuestos de la fórmula **(I)** se pueden administrar en la forma de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula **(I)**.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula **(I)** que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado dentro del cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Unos apropiados ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres de alcoxi de C<sub>1-6</sub>-metilo, por ejemplo ésteres de alcanoíloxi de C<sub>1-6</sub>-metilo, por ejemplo pivaloíloximetilo, ésteres de ftalidílo, ésteres de cicloalcoxi de C<sub>3-8</sub>-carboniloxi-alquilo de C<sub>1-6</sub>, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxi-etilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo de 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carboniloxi-etilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxi-etilo, y pueden ser formados junto a cualquier grupo carboxi existente en los compuestos de este invento.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula **(I)** que contiene un grupo hidroxi, incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfatos y  $\alpha$ -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxi parental. Ejemplos de  $\alpha$ -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo así como benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres carbonatos de alquilo), dialquilcarbamoilo y *N*-(*N,N*-dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), *N,N*-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino enlazados a partir de un átomo de nitrógeno de amino a través de un grupo metileno con la posición 3 o 4 del anillo de benzoílo.

Un significado apropiado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula **(I)** que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una *N*-alquil de C<sub>1-6</sub> o *N,N*-di-alquil de C<sub>1-6</sub>-amida tal como *N*-metil-, *N*-etil-, *N*-propil-, *N,N*-dimetil-, *N*-etil-*N*-metil- o *N,N*-dietil- amida.

Algunos compuestos de la fórmula **(I)** pueden tener centros quirales y centros isoméricos geométricos (isómeros **E** y **Z**), y ha de entenderse que el invento abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen una actividad inhibidora de las HDAC's.

El invento se refiere a cualesquiera y a todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula **(I)** que poseen una actividad inhibidora de las HDAC's.

Otros significados de **anillo A**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **m**, **n** y **p** son como siguen. Dichos significados se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas aquí con anterioridad o aquí con posterioridad.

5 El **anillo A** es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b]pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**.

10 El **anillo A** es un piridilo, quinolilo, pirimidilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazilo o furanilo.

El **anillo A** es un piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, piridazin-2-ilo, furan-3-ilo, morfolinilo, tiazol-2-ilo, pirimidin-6-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

El **anillo A** es un piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-8-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

15 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre halo, amino, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>** incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

20 **W** es hidroxilo, mercapto, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o alcanóil de C<sub>1-6</sub>-amino;

25 **G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-8</sub>, alquenoilo de C<sub>2-8</sub>, alcanóilo de C<sub>1-8</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub> o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

**Q** es ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóiloxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

30 **B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

35 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, alcoxi de C<sub>1-6</sub> o N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino.

40 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, N-metil-amino, N-etil-amino, N-propil-amino, N-butil-amino, fenilo, naftiletilo, piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperidin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o a grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituid con un **J**;

45

**W** es hidroxilo, metil, etilo, etoxi, N,N-(dietil)-amino, N,N-(dibutil)-amino, o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)-amino o metilcarbonilamino;

**G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metil-butilo, butilo, acetilo, bencilo, 3-(pirrol-1-il)-propilo o pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o metilo;

**Q** es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (**B''**-**E''**-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (**B''**-**E''**-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

**B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino, 3-morfolino-propilo, 2-morfolino-etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-morfolino-propilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropilo; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

**E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(**R<sup>a</sup>**)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, -N(**R<sup>a</sup>**)C(O)O-; en donde **R<sup>a</sup>** es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido con uno o más **F**;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi.

**R<sup>1</sup>** es fluoro, cloro, amino, metilo, metoxi, 3-morfolin-4-il-propilamino, (3-morfolin-4-il)etilamino, acetilo, bencilo, metoxicarbonilmetilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxi, 3-morfolino-propoxi, *N*-(2-fluoro-fenil)propanamida, 4-(dietilamino)-fenilcarbonilmetilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilamino, 2-piperidin-1-il-etilamino, 2-[*N,N*-(dietil)amino]-etilamino, piridin-3-ilmetilamino, 3-piperidin-1-il-propilamino, imidazol-1-il-propilamino, 3-metoxi-propilamino, 3-morfolino-propilamino, piperazin-1-ilo, *N*-etil-amino, 4-metil-piperazin-1-ilo, 1-(3-fenoxi)-propilo, 1-(3-ciano-fenil)metilo, 1-(4-ciano-fenil)metilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 1-(3-benciloxi)-propilo, 3-metoxi-bencilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 2-(metilcarboniloxi)-etilo, 3-(pirrol-1-il)propilo, 1-[3-(2-metoxi-etoxi)]-propilo, 2-(4-acetamido-feniloxi)-etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 2-[(2-metoxi-fenil)oxi]etilo, (1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-il)-acetilo, 2-[*N*-(2-fluoro-fenil)-ilacetamido]-etilo, metoxicarbonilmetilo, 2-(etoxi)-etilo, 4-metil-pent-3-enilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1-(2*S*)-2-metil-butilo, 4-(benciloxi)-butilo, 2-[4-(nitro)-fenoxi]-etilo, 2-[*N,N*-(dibutil)-amino]-etilamino, 3-[(*N*-metil-*N*-fenil)-amino]-propilamino, *N*-3-[2-(dimetilamino)-etoxi]-propilamino, 2-[4-(acetamido)-fenoxi]-etilo, 2-[4-(hidroxil-fenoxi)]-etilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperidin-1-ilmetilo, 2-[4-(cloro)-fenoxi]-etilo, pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo, fenilaminocarboniloximetilo, ciclohexilaminocarboniloximetilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo o piridin-2-ilmetilo.

**R<sup>1</sup>** es halo, amino, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcanilo de  $C_{1-3}$ , *N*-(alquilo de  $C_{1-3}$ )-amino, *N,N*-(alquilo de  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>-amino, alcanilo de  $C_{1-3}$ -amino, *N*-(alquilo de  $C_{1-3}$ )-carbamoilo o *N,N*-(alquilo de  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>-carbamoilo.

**R<sup>1</sup>** es halo, amino, alquilo de  $C_{1-6}$  o alcoxi de  $C_{1-6}$ .

**R<sup>1</sup>** es halo, amino, metilo o metoxi.

**m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes.

**m** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes.

**m** es 0 ó 1.

**m** es 0.

**m** es 1.

**R<sup>2</sup>** es halo.

**R<sup>2</sup>** es fluoro o cloro.

**R<sup>2</sup>** es fluoro.

**n** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>2</sup>** pueden ser iguales o diferentes

**n** es 0 ó 1.

**n** es 0.

**n** es 1.

**R<sup>3</sup>** es amino o hidroxilo.

5 **R<sup>3</sup>** es amino.

**R<sup>3</sup>** es hidroxilo.

**R<sup>4</sup>** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo.

**R<sup>4</sup>** es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

**R<sup>4</sup>** es halo.

10 **p** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes.

**p** es 0 ó 1.

**p** es 0.

**p** es 1.

15 Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, en donde:

El **anillo A** es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

20 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre halo, amino, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

25 **W** es hidroxilo, mercapto, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

30 **Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o alcanóilo de C<sub>1-6</sub>-amino; **G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre: alquilo de C<sub>1-8</sub>, alquenoilo de C<sub>2-8</sub>, alcanóilo de C<sub>1-8</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

35 **Q** es ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

40 **B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

45 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, alcoxi de C<sub>1-6</sub> o N,N-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino;

**m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>2</sup>** es fluoro o cloro;



**n** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>2</sup>** pueden ser iguales o diferentes;  
**R<sup>3</sup>** es amino o hidroxil;  
**R<sup>4</sup>** es halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxil, amino, carboxil o carbamoil;  
**p** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes;  
 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional del invento se proporciona un compuesto de, fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, en donde:

10 el **anillo A** es piridin-4-il, piridin-3-il, piridin-2-il, quinolin-8-il, pirimidin-6-il, pirimidin-5-il, pirimidin-4-il, morfolin-4-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, piperidin-2-il, piperazin-4-il, piridazin-5-il, pirazin-6-il, tiazol-2-il, tien-2-il, tieno[3,2d]pirimidinil, tieno[3,2b]pirimidinil, tieno[3,2b]piridinil, purin-6-il o triazin-6-il; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

15 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxil, *N*-metil-amino, *N*-etil-amino, *N*-propil-amino, *N*-butil-amino, fenilo, naftiletil, piperazin-1-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, 2-(tiometil)-pirimidin-4-il, tetrahidrofuran-2-ilmetil, tetrahidropiran-2-ilmetil, 1,2,5-tiadiazol-3-iletal, piperidin-1-ilmetil, piridin-2-ilmetil, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

20 **W** es hidroxil, metilo, etilo, etoxil, *N,N*-(dietil)-amino, *N,N*-(dibutil)-amino, o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxil, metoxil, *N,N*-(dimetil)-amino o metilcarbonilamino;

25 **G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metil-butilo, butilo, acetil, bencilo, 3-(pirrol-1-il)-propilo o pirrolidin-2-ona-(5S)-metil; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o metilo;

30 **Q** es ciano, hidroxil, metoxil, etoxil, metilcarboniloxil, metoxicarbonil, t-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

**B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinil, 3-morfolino-propilo, 2-morfolino-etil, 2-pirrolidin-1-il-etil, 3-morfolino-propilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-piperidin-1-il-etil, 3-piperidin-1-il-propilo, piridin-3-ilmetil o imidazol-1-il-propilo; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

35 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>3</sup>)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)- y -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-; en donde **R<sup>a</sup>** es hidrógeno o metil opcionalmente sustituido con uno o más **F**;

40 **D** y **F** se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxil o etoxil;

**m** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>2</sup>** es fluoro;

**n** es 0 ó 1;

45 **R<sup>3</sup>** es amino;

**R<sup>4</sup>** es halo;

**p** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

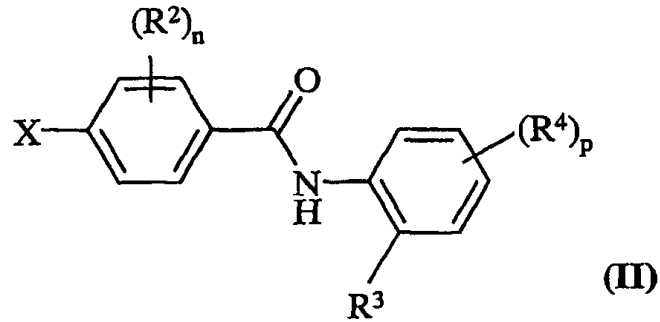
50 En otro aspecto del invento unos compuestos preferidos del invento son de cualquiera de los Ejemplos o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* de los mismos.

En otro aspecto del invento se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

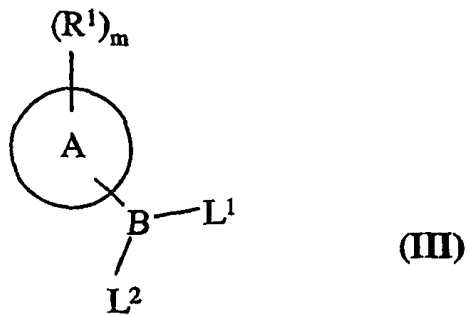
Otro aspecto del presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo procedimiento (en donde el **anillo A**, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **m**, **n** y **p** son, a menos que especifique otra cosa distinta, como se han definido en la fórmula (I)), comprende:

55

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)

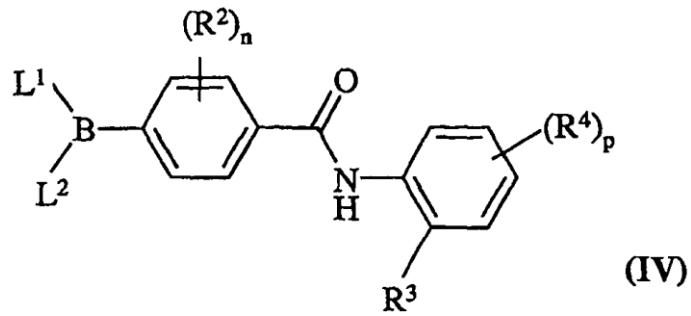


en donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)

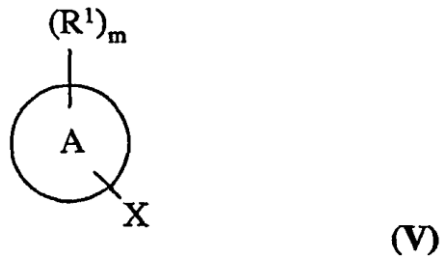


5 en donde L¹ y L² son unos ligandos;

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)

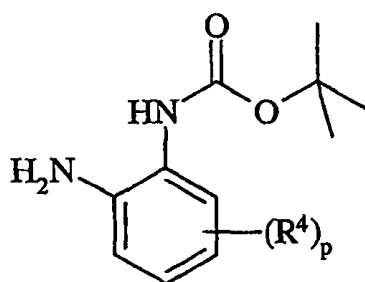


en donde L¹ y L² son unos ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)



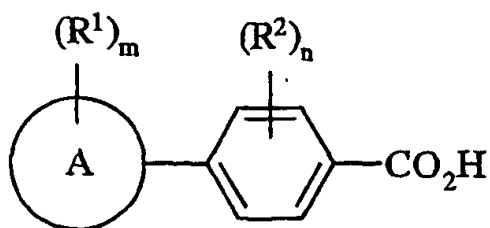
10 en donde X es un grupo reactivo; o

(c) la reacción, en la presencia del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio, de un compuesto de la fórmula (VI)



(VI)

con un compuesto de la fórmula (VII)



(VII)

5 y después de ello, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o
- ii) eliminar cualesquiera grupos protectores.

Una base apropiada para el procedimiento (a), (b) o (c) es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilamino-piridina, trietilamina, morfolina, N-metil-morfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de un metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, o un alcóxido de metal tal como etóxido de sodio.

Un apropiado grupo **X** reactivo es, por ejemplo, un grupo halo, alcoxi, ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Las reacciones se llevan a cabo convenientemente en la presencia de un apropiado disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un alcohol o un éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-pirrolidin-2-ona o dimetil-sulfóxido. Las reacciones se llevan a cabo convenientemente a una temperatura situada en el intervalo, por ejemplo, de 10 a 250°C, de manera preferida en el intervalo de 40 a 80°C.

Unos significados apropiados para los ligandos  $L^1$  y  $L^2$  que están presentes en el átomo de boro incluyen, por ejemplo, un ligando hidroxilo, alcoxi (de 1-4 C) o alquilo (de 1-6 C), por ejemplo un ligando hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Alternativamente, los ligandos  $L^1$  y  $L^2$  pueden estar enlazados de manera tal que, conjuntamente con el átomo de boro al que ellos están unidos, ellos forman un anillo. Por ejemplo,  $L^1$  y  $L^2$  conjuntamente pueden definir un grupo oxi-alquilen (de 2-4 C)-oxi, por ejemplo un grupo oxietilenoxi u oxitrimetilenoxi de manera tal que, conjuntamente con el átomo de boro al que ellos están unidos, ellos forman un grupo de éster de ácido borónico cíclico.

Un catalizador apropiado para el procedimiento (a) o (b) incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como un catalizador de paladio(0), paladio(II), níquel(0) o níquel(II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), cloruro de níquel(II), bromuro de níquel(II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II). Además, se puede añadir un agente iniciador de radicales libres, por ejemplo un compuesto azoico tal como azo(bisisobutironitrilo);

Se apreciará que ciertos de los diversos sustituyentes en los anillos en los compuestos del presente invento se pueden introducir por reacciones clásicas de sustitución aromática o se pueden generar por modificaciones de grupos funcionales convencionales ya sea antes o inmediatamente a continuación de los procedimientos antes mencionados, y como tales se incluyen en el aspecto de procedimiento del invento. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, una introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, una reducción de sustituyentes, una alquilación de sustituyentes y una oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para dichos procesos se conocen bien en la especialidad química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halo. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro para dar un grupo amino mediante, por ejemplo, una hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o un tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; una oxidación de alquiltio para dar alquilsulfonilo o alquilsulfonilo.

Se apreciará también que en algunas de las reacciones aquí mencionadas puede ser necesario o deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde es necesaria o deseable una protección y métodos apropiados para la protección son conocidos por los expertos en la especialidad. Unos grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con una práctica clásica (para ofrecer ilustración véanse la cita de T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* [Grupos protectores en síntesis orgánicas], John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reaccionantes incluyen unos grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones que aquí se mencionan.

Un apropiado grupo protector para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroílo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo, tal como un grupo t-butoxicarbonilo, puede ser eliminado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono o, por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloílo que puede ser eliminado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un apropiado grupo protector para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanóilo, tal como acetilo, un grupo aroílo, por ejemplo benzoílo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanóilo o aroílo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una apropiada base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono.

Un apropiado grupo protector para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o un grupo etilo que puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede ser eliminado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como uno de paladio sobre carbono.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la especialidad química.

## 50 **Ensayos biológicos**

Los siguientes ensayos se pueden usar para medir los efectos de los compuestos del presente invento como agentes inhibidores de las HDAC's, como agentes inhibidores *in vitro* de histona desacetilasas agrupadas a partir de unos extractos nucleares preparados a partir del linaje de células de cáncer cervical humano HeLa, como agentes inhibidores *in vitro* de la HDAC1 humana recombinante producida en células de insectos Hi5, y como agentes inductores *in vitro* de la acetilación de la Histona H3 en células enteras.

(a) Ensayo enzimático *in vitro* de histona desacetilasas agrupadas

Unos agentes inhibidores de las HDAC fueron escrutados frente a histona desacetilasas agrupadas procedentes de extractos nucleares preparados a partir del linaje de células de cáncer cervical humano HeLa.

5 Los ensayos con desacetilasas se llevaron a cabo en una tanda de reacción de 40  $\mu$ l, 2,5  $\mu$ g de un extracto nuclear diluido en 15  $\mu$ l de un tampón de reacción (25 mM de TrisHCl (pH 8), 137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>) se mezclaron o bien con el tampón a solas (5  $\mu$ l) o con el tampón que contenía un compuesto (5  $\mu$ l) durante 30 minutos a la temperatura ambiente. 25  $\mu$ M del substrato fluor de lys (de Biomol) diluidos en 20  $\mu$ l de un tampón, se añadieron luego a la tanda de reacción y se incubaron durante una hora a la temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de un volumen igual (40  $\mu$ l) del agente revelador fluor de lys (de Biomol) que contenía 10 Tricostatina A a razón de 2  $\mu$ M. Se dejó que la reacción se desarrollase durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego se midió la fluorescencia con una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 465 nm. Los valores de CI<sub>50</sub> para los agentes inhibidores de las enzimas HDAC se determinaron estableciendo unas curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración del agente inhibidor que produce una disminución del cincuenta por ciento en la señal máxima (testigo sin agente 15 inhibidor).

(b) Ensayo enzimático *in vitro* de la HDAC1 recombinante

Los agentes inhibidores de las HDAC's fueron escrutados frente a la HDAC1 humana recombinante producida en células de insectos Hi5. La enzima fue clonada con una marca FLAG en el extremo terminal de C del gen y se purificó por afinidad usando Anti-FLAG M2 agarosa procedente de SIGMA (A2220).

20 Los ensayos de desacetilasas se llevaron a cabo en una tanda de reacción de 50  $\mu$ l. 75 ng de una enzima diluida en 15  $\mu$ l de un tampón de reacción (25 mM de TrisHCl (pH 8), 137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 1 mM de MgCl<sub>2</sub>) se mezclaron o bien con el tampón a solas (5  $\mu$ l) o con el tampón que contenía un compuesto (10  $\mu$ l) durante 30 minutos a la temperatura ambiente. 50  $\mu$ M de un substrato fluor de lys (de Biomol) diluidos en 25  $\mu$ l de un tampón, se añadieron luego a la tanda de reacción y se incubaron durante una hora a la temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de un volumen igual (50  $\mu$ l) del agente revelador fluor de lys (de Biomol) que contenía 25 Tricostatina A a razón de 2  $\mu$ M. Se dejó que la reacción se desarrollase durante 30 minutos a la temperatura ambiente y luego se midió la fluorescencia con una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 465 nm. Los valores de CI<sub>50</sub> para los agentes inhibidores de las enzimas HDAC's se determinaron estableciendo unas curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración del agente inhibidor que produce una disminución del cincuenta por ciento en la señal máxima (testigo sin agente 30 inhibidor).

(c) Ensayo enzimático *in vitro* de la actividad de histona desacetilasas en células enteras

Acetilación de la histona H3 en células enteras usando técnicas inmunohistoquímicas y análisis usando la exploración de matriz Cellomics.

35 Unas células A549 fueron sembradas en placas de 96 pocillos a razón de  $1 \times 10^4$  células/pocillo, y se dejaron adherirse durante una noche. Ellas fueron tratadas con unos agentes inhibidores durante 24 horas y luego fueron fijadas en formaldehído al 1,8 % en una solución salina tamponada con tris (TBS acrónimo de Tris Buffered Saline) durante una hora. Las células fueron permeabilizadas con metanol enfriado por hielo durante 5 minutos, enjuagadas en la TBS y luego bloqueadas en una leche desecada baja en grasas al 3 % en TBS durante 90 minutos. Luego las 40 células fueron incubadas con unos anticuerpos policlonales específicos para la histona H3 acetilada (Upstate #06-599) diluido a razón de 1 en 500 en una leche al 3 % en TBS durante una hora. Las células fueron enjuagadas tres veces en la TBS y luego incubadas con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (Molecular Probes #A11008) & Hoechst 333542 (1  $\mu$ g/ml) (Molecular Probes #H3570) en albúmina de suero bovino al 1 % en TBS (Sigma #B6917) durante una hora. El anticuerpo no fijado se eliminó por tres enjuagues con la TBS y después del 45 enjuague final se añadieron 100  $\mu$ l de TBS a las células y las placas se cerraron herméticamente y se analizaron usando la exploración de matriz Cellomics.

Los valores de CE<sub>50</sub> para los agentes inhibidores de las HDAC's se determinaron estableciendo unas curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y luego determinando la concentración del agente inhibidor que produce un cincuenta por ciento de la señal máxima (testigo con el compuesto de referencia - Tricostatina A (de Sigma)). 50

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían con un cambio estructural tal como se espera, en general la actividad poseída por compuestos de la Fórmula I, puede ser demostrada en las siguientes concentraciones o dosis en uno o más de los anteriores ensayos (a) y (b):

Ensayo (a):-  $CI_{50}$  en la región, por ejemplo, de  $< 50,0 \mu M$ ;  
 Ensayo (b):-  $CI_{50}$  en la región, por ejemplo, de  $< 2,5 \mu M$ ;  
 Ensayo (c):-  $CE_{50}$  en la región, por ejemplo, de  $< 9,0 \mu M$ ;

5 De acuerdo con un aspecto adicional del invento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente en asociación con un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

10 La composición puede estar en una forma apropiada para una administración por vía oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para una inyección por vía parenteral (incluyendo las vías intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para una administración por vía tópica como un ungüento o una crema o para una administración por vía rectal como un supositorio.

En general, las anteriores composiciones se pueden preparar de una manera convencional usando excipientes convencionales.

15 El compuesto de la fórmula (I) será administrado normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria situada dentro del intervalo de 5-5.000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0,1-100 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como una tableta o cápsula, contendrá usualmente, por ejemplo, 1-250 mg de un ingrediente activo. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria será hecha variar necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta particular de administración, y de la gravedad de la enfermedad que esté siendo tratada. Correspondientemente, la dosificación óptima puede determinarse por el profesional que esté tratando a cualquier paciente particular.

25 Hemos encontrado que los compuestos definidos en el presente invento, o una sal farmacéuticamente o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo son unos eficaces agentes inhibidores del ciclo celular (agentes contra la proliferación de células), cuya propiedad se cree que surge de sus propiedades inhibidoras de las HDAC's. Nosotros creemos también que los compuestos del presente invento pueden estar implicados en la inhibición de la angiogénesis, la activación de apoptosis y la diferenciación. Correspondientemente, se espera que los compuestos del presente invento sean útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas a solas o en parte por las enzimas HDAC's, es decir que los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibidor de las HDAC's en un animal de sangre caliente que necesita de dicho tratamiento. Por lo tanto, los compuestos del presente invento proporcionan un método para tratar la proliferación de células malignas, caracterizado por una inhibición de las enzimas HDAC's, es decir que los compuestos se pueden usar para producir un efecto antiproliferativo mediado a solas o en parte por la inhibición de las HDAC's.

35 De acuerdo con un aspecto del presente invento, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, como se ha definido aquí anteriormente para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante una terapia.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional del invento, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, como se ha definido aquí anteriormente para su uso como un medicamento.

40 De acuerdo con un aspecto adicional del invento, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster o de una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se han definido aquí anteriormente, en la producción de un medicamento destinado a su uso en la producción de un efecto inhibidor de las HDAC's en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

45 De acuerdo con un aspecto adicional del invento, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster o de una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, en la producción de un medicamento destinado a su uso en la producción de un efecto inhibidor del ciclo celular (contra la proliferación de células) en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional del invento, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de un cáncer.

50 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto del invento, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, para su uso en el tratamiento de un cáncer.

En un aspecto adicional del presente invento, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster o de una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, en la producción de un medicamento destinado a su uso en un cáncer de pulmón, un cáncer colorrectal, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un linfoma y una leucemia.

5 Los cánceres que son sensibles al tratamiento con el presente invento incluyen un cáncer esofágico, un mieloma, un cáncer hepatocelular, pancreático y cervical, un tumor de Ewing, un neuroblastoma, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de ovario, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de próstata, un cáncer de vesícula, un melanoma, un cáncer de pulmón [que incluye un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)], un cáncer gástrico, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de cerebro, un  
10 cáncer renal, un linfoma y una leucemia.

Se proporciona además un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, para su uso en un método de tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas.

15 En particular, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, para su uso en un método de tratar una inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), una inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente una enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa y gastritis), una inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis conectada con la colitis ulcerosa),  
20 neuropatías relacionadas con el SIDA, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, el síndrome de angustia respiratoria de adultos, sepsis, y hepatitis aguda y crónica (ya sea vírica, bacteriana o tóxica).

25 Se proporciona además un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, para su uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

30 En particular, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, para el uso como un medicamento en el tratamiento de una inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), una inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente una enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa y gastritis), una inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis conectada con la colitis ulcerosa), neuropatías relacionadas con el SIDA, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, el síndrome de angustia respiratoria de  
35 adultos, sepsis, y hepatitis aguda y crónica (ya sea vírica, bacteriana o tóxica).

Se proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster o de una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, tal como se ha definido aquí anteriormente, en la producción de un medicamento destinado a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

40 Tal como se ha señalado anteriormente, la magnitud de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad con proliferación de células será hecha variar necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración y de la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Se considera una dosis unitaria situada en el intervalo, por ejemplo, de 1-100 mg/kg, preferiblemente de 1-50 mg/kg.

45 La actividad inhibidora de las HDAC's, que aquí se ha definido anteriormente, se puede aplicar como una terapia a solas o puede implicar, además de a un compuesto del invento, a una o más otras sustancias y/o otros tratamientos. Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir por vía de la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica constituye una práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar a cada paciente con un cáncer. En la oncología médica el (o los) otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto, además del tratamiento inhibidor  
50 del ciclo celular que aquí se ha definido anteriormente, puede(n) ser de: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que trabajan por los mismos mecanismos o por otros diferentes de los definidos aquí anteriormente, por ejemplo agentes inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK acrónimo de Cyclin Dependent Kynase), en particular agentes inhibidores de la CDK2;

- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), agentes inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agentes agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelina, luprovida), agentes inhibidores de la testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti-invasivos (por ejemplo agentes inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastato y agentes inhibidores de la función de los receptores de activadores de la plasminógeno urocinasa) y agentes inhibidores de la función de factores de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo un factor de crecimiento endotelial vascular, un factor de crecimiento epitelial, un factor de crecimiento derivado de plaquetas y un factor de crecimiento de hepatocitos, dichos agentes inhibidores incluyen anticuerpos de factores de crecimiento, anticuerpos de receptores de factores de crecimiento, agentes inhibidores de tirosina cinasas y agentes inhibidores de serina/treonina cinasas);
- (iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como metotrexato, fluoropirimidinas tales como 5-fluoro-uracilo, purina y compuestos análogos a adenosina, o citosina arabinósidos), antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados del platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo una mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de vinca tales como vincristina y taxoides tales como taxol, taxotere); agentes inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etoposido y teniposido, amsacrina, o topotecán);
- (iv) agentes antiangiogénicos que trabajan por unos mecanismos diferentes de los que aquí se han definido anteriormente (por ejemplo tirosina cinasas de receptores tales como Tie-2, agentes inhibidores de la función de la integrina  $\alpha v \beta 3$ , angiostatina, razosina, talidomida), y que incluyen agentes que apuntan al sistema vascular;
- (v) agentes de diferenciación (por ejemplo ácido retinoico y vitamina D).

De acuerdo con este aspecto del invento, se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido aquí anteriormente y una sustancia antitumoral adicional tal como se ha definido aquí anteriormente, para el tratamiento conjunto de un cáncer.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables o ésteres o amidas hidrolizables *in vivo* de los mismos son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de agentes inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como una parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Para el beneficio del lector, cuando se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o el uso de un compuesto de fórmula (I) como un medicamento, o el uso de un compuesto de fórmula (I) en un método de tratamiento, o el uso de un compuesto de fórmula (I) en la producción de un medicamento, o el uso de un compuesto de fórmula (I) en el tratamiento de un cáncer, ha de entenderse que aquí la definición del compuesto de fórmula (I) incluye a los compuestos N-(2-amino-6-hidroxi-fenil)-4-(1-metil-homopiperazin-4-il)-benzamida; N-(2-amino-6-metil-fenil)-4-(1-metil-homopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-amino-fenil)-4-(1-t-butoxi-carbonil-homopiperazin-4-il)benzamida; y N-(2-amino-fenil)-4-(1-metil-homopiperazin-4-il)benzamida.

El invento será ilustrado ahora en los siguientes Ejemplos, en los que, generalmente:

- (i) las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte, tal como argón, a menos que se señale otra cosa distinta;
- (ii) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria en vacío y los procedimientos de tratamiento se llevaron a cabo después de una eliminación de sólidos residuales por filtración;
- (iii) una cromatografía en columna (por el procedimiento de resolución súbita) y una cromatografía de fase líquida de presión mediana (MPLC) se realizaron en una sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o una sílice de fase inversa Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) obtenida de E. Merck, Darmstadt, Alemania, o una cromatografía de fase líquida a alta presión (HPLC) se realizó en una sílice de fase inversa C18, por ejemplo en una columna de fase inversa preparativa Dynamax C-18 60Å;
- (iv) los rendimientos, cuando se presentan, no son necesariamente el máximo conseguible;
- (v) en general, las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) fueron confirmadas por resonancia magnética nuclear (RMN) y por técnicas espectrales de masas; los datos de espectros de masas con bombardeo con átomos rápidos (FAB acrónimo de Fast Atom Bombardment) fueron obtenidos usando un espectrómetro con plataforma y, cuando fuese apropiado, se recogieron datos de iones positivos o datos de iones negativos; los valores del desplazamiento químico por RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron usando un espectrómetro Jeol JNM EX 400



que funciona con una intensidad de campo de 400 MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 que funciona con una intensidad de campo de 300 MHz o un espectrómetro Bruker AM300 que funciona con una intensidad de campo de 300 MHz]; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, ancho;

- 5 (vi) los compuestos intermedios generalmente no fueron caracterizados completamente y la pureza se averiguó por una cromatografía de capa fina, por una HPLC, y por análisis por infrarrojos (IR) y/o RMN;  
 (vii) los puntos de fusión están sin corregir y fueron determinados usando un aparato automático para la determinación de puntos de fusión Mettler SP62 o un aparato con un baño de aceite; los puntos de fusión para los productos finales de la fórmula (I) fueron determinados después de una cristalización a partir de un  
 10 disolvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, un éter o hexano, a solas o en mezcla;  
 (viii) se han usado las siguientes abreviaturas:

DMF N,N-dimetil-formamida  
 DMSO dimetil-sulfóxido  
 THF tetrahidrofurano

### 15 Ejemplo 1

#### **N-(2-amino-fenil)-4-piridin-4-il-benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-piridin-4-il-benzamida (Método 1; 100 mg, 0,26 mmol), el 1,4-dioxano (2 ml) y una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) se agitaron a la temperatura ambiente durante  
 20 aproximadamente 20 horas. El resultante precipitado se recogió por filtración y se lavó con iso-hexano y con dietil éter y se secó en vacío para dar el compuesto del título en forma de su hidrocloreto (43 mg, 46 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7,31 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 8,40 (d, 2H), 8,96 (d, 2H), 10,62 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 290.

### 25 Ejemplo 2

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1, el apropiado material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 1. A menos  
 30 que se señale otra cosa distinta, cada compuesto se obtuvo en forma de su sal hidrocloreto.

**Tabla 1**

Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1	<b>quinolin-8-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,37 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,78 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 9,04 (dd, 1H), 10,75 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 340.	Met. 2
2	<b>piridin-3-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 10,60 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 290.	Met. 3
3	<b>sal de piridin-2-ilo de ácido fórmico</b>	Espectro de RMN: DMSO-d <sub>6</sub> : 6,63 (t,1H), 6,80 (d,1H), 6,98 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,13 (m, 3H), 8,22 (d, 2H), 8,72 (d, 1H), 9,74 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 290.	Met. 4
4	<b>6-(metoxi)-1,2-pirazol-3-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 4,09 (s, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 8,24 (m, 5H), 10,46 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 321.	Met. 5

5	<b>furan-3-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,09 (s, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (d, 3H), 8,06 (d, 2H), 8,33 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 279.	Met. 6
6	<b>2-metilpiridin-4-il</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,82 (s, 3H) 7,21 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,31 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 10,51 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 304	
7	<b>2-fluoropiridin-4-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,26-7,33 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 10,50 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 308.	Met. 8
8	<b>tiazol-2-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,39 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 10,77 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 296.	Met. 9
9	<b>Z-amino-pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,32 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 8,30 (m, 4H), 8,51 (d, 1H), 10,64 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 306.	Met. 10
10	<b>pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,33 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,25 (m, 3H), 8,40 (d, 2H), 8,95 (d, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 291.	Met. 11
11	<b>2-cloro-pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,39 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,30 (m, 3H), 8,39 (d, 2H), 8,93 (d, 1H), 10,72 (s, 1H); M+H <sup>+</sup> 325.	Met. 12

### Ejemplo 3

#### **N-(2-Amino-fenil)-4-morfolino-benzamida**

5 Una solución de 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17; 104 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,6 ml) se añadió al ácido 4-morfolino-benzoico (149 mg, 0,5 mmol) seguida por el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio (Método 18, 138 mg, 0,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el resultante residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua, y con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró. Los extractos orgánicos se concentraron hasta la mitad del volumen y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante otras 64 horas y el resultante precipitado se recogió por filtración. Este material sólido se purificó por una HPLC preparativa disparada por masas, eluyendo con un gradiente creciente de acetonitrilo en agua (que contiene 5 % (v/v) de una solución al 1 % (v/v) de ácido fórmico en metanol) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 12 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,25 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,90 (d, 2H), 9,31 (brs, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 298.

### Ejemplo 4

#### **N-(2-Amino-fenil)-4-(1-metil-piperidin-4-il)benzamida**

25 La N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida (Ejemplo 5, 48 mg, 0,16 mmol) se agitó y se disolvió en DMF anhidra (2 ml) a la temperatura ambiente. se añadió carbonato de potasio (23 mg, 0,16 mmol) seguida por yodometano (0,01 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título como un material sólido incoloro (16 mg, 32 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,70 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 4,84 (b, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 9,54 (b, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 310.

**Ejemplo 5****N-(2-Amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida**

Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml, 20 mmol) se añadió a una solución agitada de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)benzamida (Método 15, 693 mg, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. El resultante precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El resultante material sólido se disolvió en agua y se basificó a un pH de 12 con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio. El resultante precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío para dar el compuesto del título (338 mg, 82 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,52 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 4,84 (br, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 9,53 (br, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 296.

**Ejemplo 6****N-(2-Amino-fenil)-4-(1-metil-piperazin-4-il)benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(1-metil-piperazin-4-il)benzamida (Método 16, 196 mg, 0,48 mmol) se disolvió en una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (7,2 ml, 7,2 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El resultante precipitado se recogió por filtración y se lavó con dietil éter. Al material sólido se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un material sólido incoloro (16 mg, 11 %); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,36 (s, 3H), 2,57 (t, 4H), 3,33 (t, 4H), 3,88 (br, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,91 (d, 2H) 7,06 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,80 (m, 2H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 311.

**Ejemplo 7****N-(2-Amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-propil)-pirimidin-6-il]benzamida**

El trihidrocloruro de N-(2-amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-propil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 19, 28 mg, 0,052 mmol) se disolvió en agua (2 ml) y se basificó a un pH de 10 por medio de la adición de una solución acuosa al 28 % de hidróxido de amonio (2 gotas). El resultante precipitado se recogió por filtración y se secó en vacío a 40°C durante una noche para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color amarillo (9 mg, 40 %); RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,75 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 3,41 (brim, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,74 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 433.

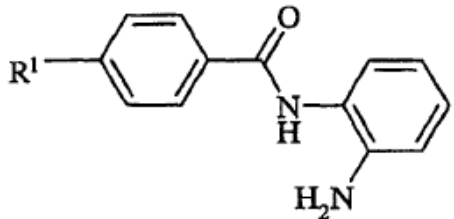
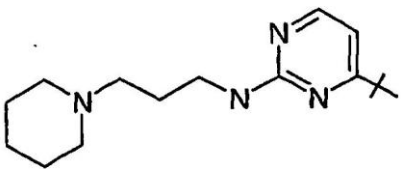
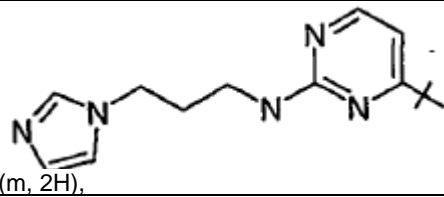
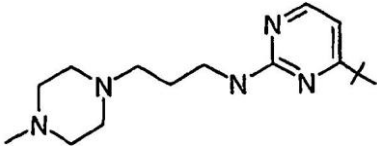
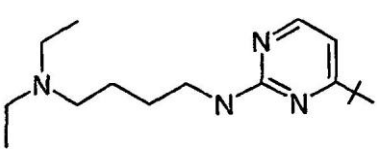
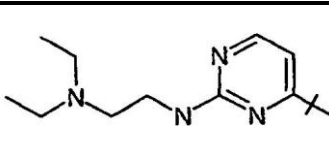
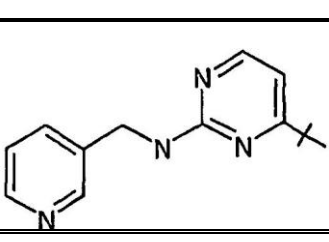
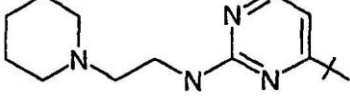
**Ejemplo 8****N-(2-Amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-etil)-pirimidin-6-il]benzamida**

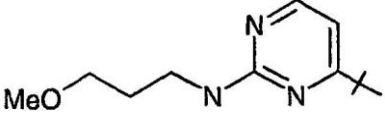
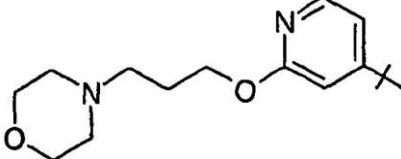
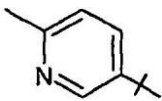
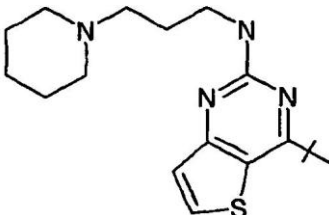
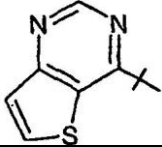
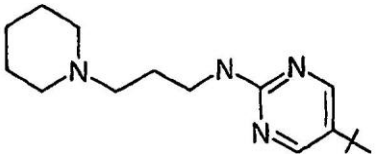
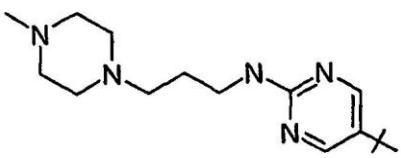
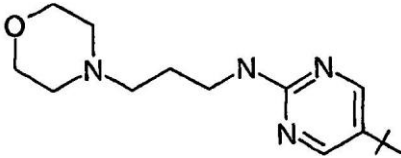
El trihidrocloruro de N-(2-amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-etil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 24, 22 mg, 0,042 mmol) se hizo reaccionar de una manera análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 7 para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color amarillo pálido (12 mg, 68 %); RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,45 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,74 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 419.

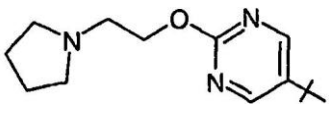
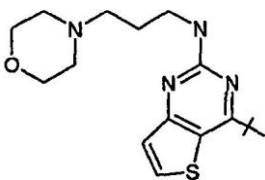
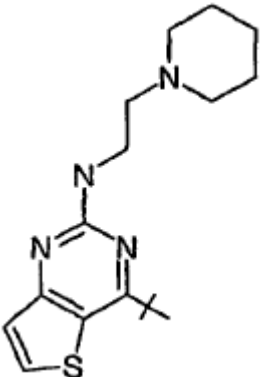
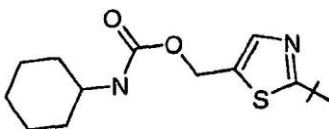
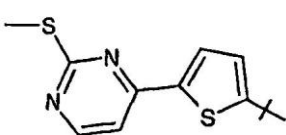
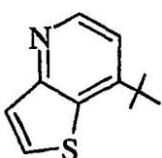
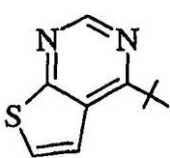
**Ejemplo 9**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1, el apropiado material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 2. A menos que se señale otra cosa distinta, cada compuesto se obtuvo en forma de su sal hidroccloruro.

Tabla 2

			
Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,39 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,41 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 431.	Met. 29
2		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,17 (qn, 2H) 3,42 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,75 (brm, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,26 (s, 4H), 8,45 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 414.	Met. 30
3		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,08 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,49 (brm, 6H), 3,69 (brm, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,74 (brm, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,32 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 10,58 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 446.	Met. 31
4		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,22 (t, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 3,08 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,98 (brs, 1H), 8,30 (m, 4H), 8,48 (d, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,64 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 433.	Met. 32
5		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,25 (t, 6H), 3,22 (qn, 4H), 3,30 (q, 2H), 3,80 (brm, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,61 (brs, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 10,14 (brs, 1H), 10,57 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 405.	Met. 33
6		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 4,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,19 (brs, 1H), 8,42 (s, 4H), 8,48 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,62 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 397.	Met. 34
7		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,41 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (brs, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,31 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,93 (brs, 1H), 10,51 (s, 1H); Espectro de masas:	Met. 35

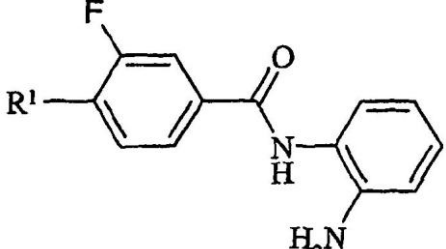
		M+H <sup>+</sup> 417.	
8		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,86 (qn, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,50 (brm, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,33 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 378.	Met. 36
9		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,25 (m, 2H) 3,08 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 10,67 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 433.	Met. 37
10		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,76 (s, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,75 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,46 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 304.	Met. 38
11		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,36 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 5H) 2,05 (m, 2H), 2,86 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 7,36 (m, 4H), 7,53 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 9,78 (brs, 1H) 10,59 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 487.	Met. 39
12.		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,39 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,39 (d, 2H), 8,65 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,77 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 347.	Met. 40
13		Espectro de RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,39 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,81 (s, 2H), 10,17 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 431.	Met. 41
14		Espectro de RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,03 (m, 2H), 2,82 (t, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,67 (m, 4H), 7,34 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,81 (s, 2H), 10,60 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 446.	Met. 42
15		Espectro de RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,00 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,87 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (d, 1H) 7,58 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 8,82 (s, 2H), 10,46 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 433.	Met. 43

16		Espectro de RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,91 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 4,75 (t, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 9,11 (s, 2H), 10,60 (s, 1H), 10,80 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 404.	Met. 45
17		Espectro de RMN: 2,10 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,21 (M, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,37 (d 2H), 8,40 (d, 1H), 10,75, (s, 1H), 11,10 (brs, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 489.	Met. 65
18		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,41 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,58 (m, 1M), 8,25 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 10,63 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 474.	Met. 66
19		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 1,20 (m, 5H), 1,54 (d, 1H), 1,69 (d, 2H), 1,78 (d, 2H), 3,30 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 10,66 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 451.	Met. 67
20		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 2,59 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,75 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 419	Met. 68
21		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,34 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 8,67 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 10,88 (s, 1H); Espectro de masas; M+H <sup>+</sup> 346.	Met. 74
22		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,37 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,33 (d, 2H), 9,21 (s, 1H), 10,73 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 347.	Met. 75

**Ejemplo 10**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1, el apropiado material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 3. A menos que se señale otra cosa distinta, cada compuesto se obtuvo en forma de su sal hidrocioruro.

Tabla 3

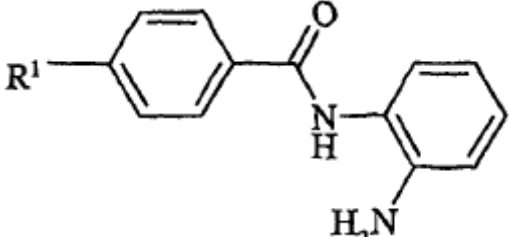
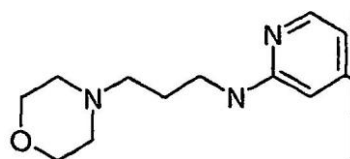
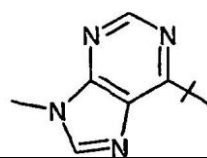
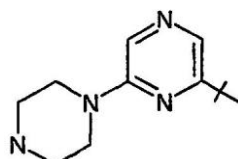
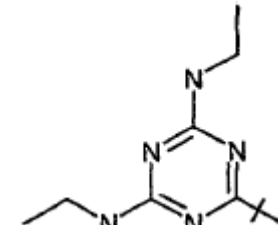
			
1	3-piridilo	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 7,40 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,76 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 308.	Met. 44

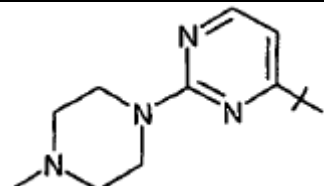
**Ejemplo 11**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 7, el apropiado material de partida sal hidrocloreto de N-(2-amino-fenil)-benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 4, A menos que se señale otra cosa distinta, cada compuesto se obtuvo en forma de su base libre

10

Tabla 4

			
Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,74 (m, 2H), 2,42 (brm, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 6,62 (t, 2H), 6,81 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,09 (m, 3H), 9,72 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 432.	Met. 46
2		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 3,92 (s, 3H), 5,00 (brs, 2H), 6,63 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,98 (d, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,82 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 345.	Met. 47
3		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,84 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,72 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 375.	Met. 48
4		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> @ 373K) 1,22 (t, 6H) 3,43 (qn, 4H), 4,72 (brs, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,39 (d, 2H), 9,44 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 378.	Met. 49

5		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,26 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), ,386 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,20 (d,1H 7,31 (d, 1JH), 8,11 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,75 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 389.	Met. 50
---	---	--	---------

**Ejemplo 12****5 N-(2-Amino-fenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (Método 51, 271 mg, 0,54 mmol) se suspendió en 1,4 dioxano (4 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 17 horas. El resultante precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal hidrocioruro. El material sólido crudo se purificó usando una columna Oasis MCX, eluyendo con un gradiente de mezclas (0-100 %) de metanol y de diclorometano y luego con un gradiente de mezclas (0-20 %) de amoníaco 2 M en metanol y de metanol, para dar el compuesto del título en forma de su base libre (119 mg, 56 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,80 (s,1H), 8,06 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 9,78 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 402.

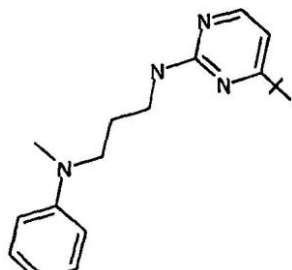
**Ejemplo 13****20 N-(2-Amino-fenil)-4-[2-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]propil}amino)pirimidin-4-il]benzamida**

A una solución de dimetilaminoetoxipropilamina (2,02 mg, 12,5 μmol) en N,N-dimetil-acetamida (125 μl), se le añadió una solución de N-(2-amino-fenil)-4-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il]benzamida (Método 62, 2,2 mg, 5 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (100 μl). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante un período de tiempo de 16 horas, antes de ser evaporada hasta sequedad para dar el compuesto del título; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 435.

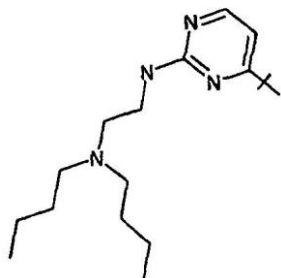
**Ejemplo 14**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 13, la N-(2-amino-fenil)-4-[2-(metilsulfonyl)-pirimidin-4-il]benzamida (Método 62) se hizo reaccionar con la apropiada amina para dar los compuestos descritos en la Tabla 5.

**Tabla 5**

Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 453.	CAS 53485-07-7

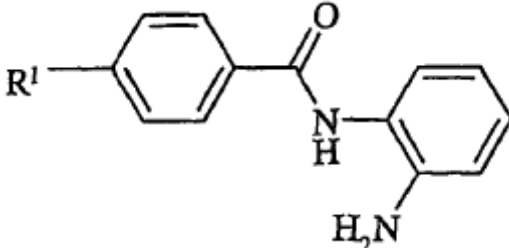
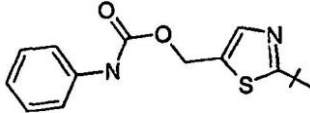


2		Espectro de masas: $M+H^+$ 461.	CAS 3529-09-7
---	---	---------------------------------	---------------

**Ejemplo 15**

- 5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 5, el apropiado material de partida sal hidrocioruro de N-(2-amino-fenil)benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 6, A menos que se señale otra cosa distinta, cada compuesto se obtuvo en forma de su base libre.

Tabla 6

10				
	<b>Nota</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>Datos analíticos</b>	<b>SM</b>
	1		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ): 4,93 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,10 (m, 5H), 9,78 (s, 1H), 9,83 (s, 1H); Espectro de masas: $M+H^+$ 445.	Met. 70

**Ejemplo 16****N-(2-Amino-fenil)-4-piperazin-1-il-benzamida**

- 15 A una solución del ácido 4-(4-t-butoxicarbonil-piperazin-1-il)benzoico (1,0 g, 3,3 mmol) y de 1-(t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17, 0,68 g, 3,3 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio (1,1 g, 4,0 mmol) (Método 18). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo.
- 20 La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita (eluyendo con un gradiente de mezclas 4:1-1:1 de isohexano y de acetato de etilo). El producto se disolvió en 1,4-dioxano (2,5 ml) y se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml).
- 25 La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. El resultante material sólido se recogió por filtración, se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio para proporcionar el compuesto del título como un material sólido incoloro (176 mg, 92 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,89 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,66 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 9,48 (s, 1H); Espectro de masas:  $M+H^+$  297.

**Ejemplo 17****(RS)-N-(2-Amino-fenil)-4-piperidin-3-il-benzamida**

- 35 A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-piridin-3-il-benzamida (2,0 g, 5,1 mmol) (Método 3) en etanol (20 ml) se le añadió PtO<sub>2</sub> (200 mg) y la resultante mezcla se calentó a 80°C bajo una atmósfera de hidrógeno a 80

bares durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró y evaporó para proporcionar la (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-piperidin-3-il-benzamida (1,9 g, 94 %)

5 A una solución de (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-piperidin-3-il-benzamida (1,0 g, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (9,5 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 9,5 ml, 38 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. El material sólido formado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó en vacío. Se trató con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para proporcionar el producto como un material sólido incoloro (0,73 g, 99 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,71 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 9,61 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 296.

### **Ejemplo 18**

#### **15 Dihidrocloruro de N-(2-amino-fenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)benzamida**

El 4-{4-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil}fenil-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo (Método 71, 62 mg, 0,13 mmol) se agitó y disolvió en 1,4-dioxano (0,4 ml), y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El resultante precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó en vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color blancuzco (34 mg, 89 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,70 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 6,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 9,27 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 294.

### **25 Ejemplo 19**

#### **N-(2-Amino-fenil)-4-(1-{3-[(2-fluoro-fenil)amino]-3-oxo-propil}piperidin-4-il)benzamida**

La N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida (Ejemplo 5, 162 mg, 0,55 mmol), el carbonato de potasio (153 mg, 1,1 mmol) y la (2-fluoro-fenil)-3-bromo-propionamida (149 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 ml) se agitaron a la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita (eluyendo con un gradiente de mezclas 0-25 % de metanol y de diclorometano, para proporcionar el producto como un material sólido incoloro (76 mg, 30 %); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1,92 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,19 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 11,39 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 461.

### **40 Ejemplo 20**

#### **4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-N-(2-amino-fenil)benzamida**

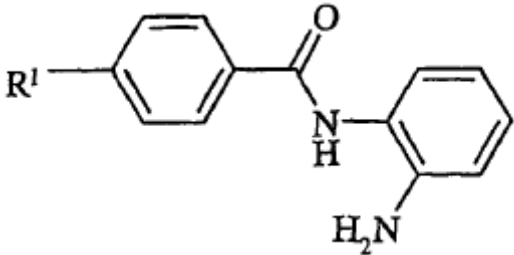
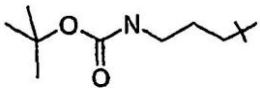
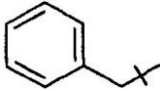
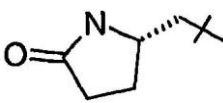
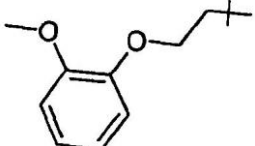
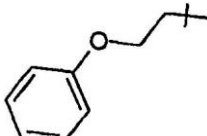
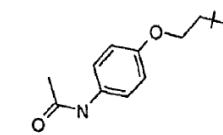
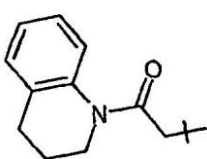
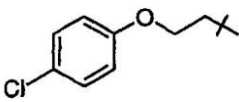
La N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida (Ejemplo 5, 30 mg, 0,10 mmol) se agitó y disolvió en N,N-dimetil-acetamida (2 ml) y se añadió anhídrido de ácido acético (0,01 ml, 0,11 mmol). La tanda de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un material sólido incoloro (23 mg, 68 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,48 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 338.

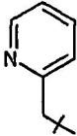
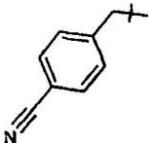
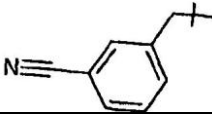
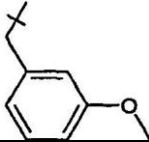
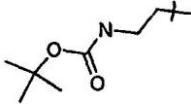
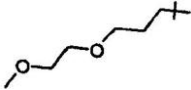
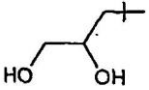
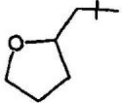
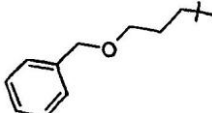
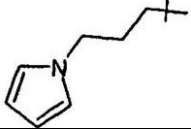
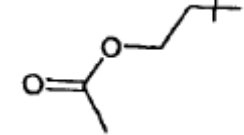
50

### **Ejemplo 21**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 19, la N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida (Ejemplo 5) se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 7.

Tabla 7

			
Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,39 (s, 9H), 1,59 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 453.	
2		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,56 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,31 (m, 7H), 7,89 (d, 2H), 9,53 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 386.	
3		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73 (m, 4H), 2,37 (m, 7H), 2,98 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,58 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 393.	
4		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,60 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 446.	
5		Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 1,88 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,86 (d, 2H), 7,90 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 416.	
6		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 2,16 (t, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 9,58 (s, 1H), 9,77 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 473.	CAS no 57011-90-2 Justus Liebig's Ann. Chem. 1899, 287. DE 85988
7		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,55 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 470.	Método 73
8		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,73 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 450.	

9		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,75 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,92 (d, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 388.	
10		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 411	
11		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 4,11	
12		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 416	
13		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 439	
14		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 412	
15		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 370	
16		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 380	
17		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 444	
18		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 403	
19		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 382	

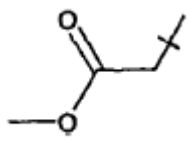
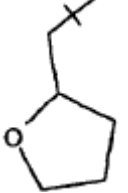
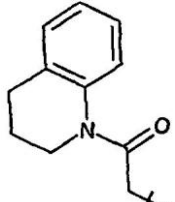
**Ejemplo 22****N-(2-Amino-fenil)-4-[1-(4-bromo-benzoil)piperidin-4-il]benzamida**

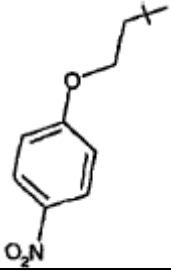
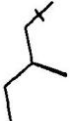
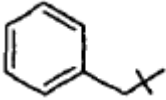
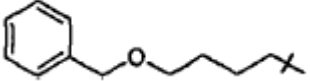
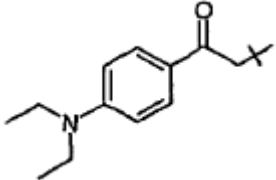
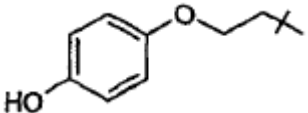
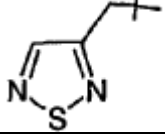
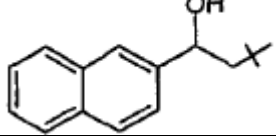
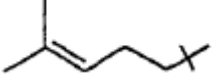
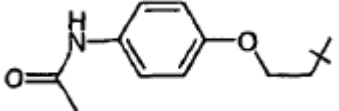
5 A una solución del ácido 4-bromo-benzoico (1,0 g, 3,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitripirrolidino-fosfonio (99 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió la N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-4-il-benzamida (Ejemplo 5, 50 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 24 horas. La solución resultante se absorbió sobre una columna SCX-2, se lavó con metanol (2 volúmenes de columna) y se eluyó con una solución 2 M de amoníaco en metanol (2 volúmenes de columna) para proporcionar el producto. Éste se purificó por una cromatografía de resolución súbita (eluyendo con un gradiente de mezclas 0-20 % de metanol y de diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un material sólido incoloro (29 mg, 18 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,70 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,43 (d, 4H), 7,67 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 9,60 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 478.

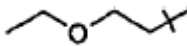
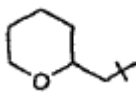
**Ejemplo 23**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 19, la (RS)-N-(2-amino-fenil)-4-piperidin-3-il-benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 8,

Tabla 8

Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1	<b>(racémico)</b> 	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,47 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 9,57 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 368.	
2	<b>(racémico y una mezcla 1:1 de diastereoisómeros)</b> 	Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 1,42 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,93 (m, 4H), 3,67 y 3,99 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, 2H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 380.	
3		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,48 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (t, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,22 (t, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 9,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 469,	Método 73

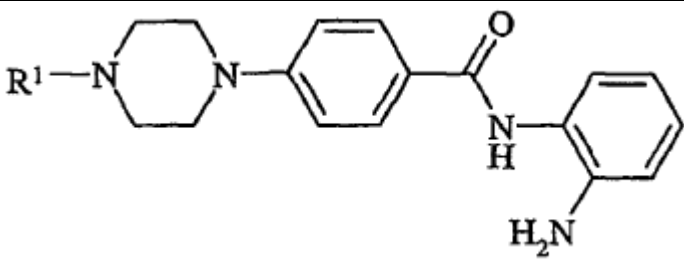
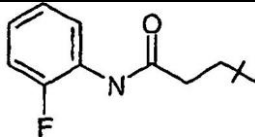
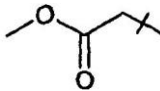
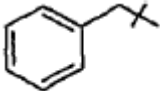
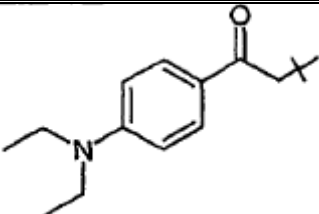
4	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 461	CAS no. 13288-06-7 J. Prakt. Chem., 1881, 242
5		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 366	
6	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 386	
7	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 458	
8	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 485	
9	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 432	
10	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 394	CAS no. 53012-70-7 J. Het. Chem. 1984, 1157
11	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 466	
12	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 378	
13	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 473	CAS no. 57011-90-2 Justus Liebigs Ann. Chem. 1899, 287 DE

			85988
14	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 368	
15	(racémico) 	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 394	

**Ejemplo 24**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 19, la N-(2-amino-fenil)-4-piperazin-1-il-benzamida (Ejemplo 16) se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 9,

**Tabla 9**

			
Nota	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
1		Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 2,62 (t,2H), 2,78 (m,6H), 3,45 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,41 (t, 1H), 11,07 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 462.	
2		Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 2,74 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,71 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (d, 2H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 369.	
3		Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 2,61 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 6,81 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, 2H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 387.	
4		Espectro de RMN: (CDCl <sub>3</sub> ) 1,21 (t, 6H), 2,77 (4H), 3,43 (m, 10H), 3,78 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,93 (d, 2H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 486.	

10 **Preparación de los materiales de partida**

Los materiales de partida para los anteriores Ejemplos o bien están disponibles a escala comercial o se preparan con facilidad por métodos clásicos a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son unas

ilustraciones, pero no unas limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida que se usaron en las anteriores reacciones.

#### **Método 1**

5

#### **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-piridin-4-il-benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-bromo-benzamida (Método 14; 136 mg, 0,33 mmol), el ácido piridina-4-borónico (48 mg, 0,39 mmol), el *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (5 mg, 0,005 mmol), el THF (2 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (2 ml) se agitaron a 55°C bajo una atmósfera de argón durante 96 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, para dar el compuesto del título (103 mg, 80 %), que se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 390.

15

#### **Método 2**

#### **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-quinolin-8-il-benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-bromo-benzamida (Método 14; 200 mg, 0,5 mmol), el ácido 8-quinolina borónico (104 mg, 0,6 mmol), el *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (8 mg, 0,007 mmol), el 1,2-dimetoxi-etano (3 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 ml) se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de ser repartida entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El resultante residuo se purificó por una cromatografía en columna de resolución súbita, eluyendo con un gradiente de mezclas (0-10 %) de metanol y diclorometano, para dar el compuesto del título (201 mg, 84 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,47 (s, 9H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,84 (t, 3H), 8,06 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,68 (s, 1H). 8,93 (m, 1H), 9,91 (s, 1H), Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>: 440.

30

#### **Método 3**

#### **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-piridin-3-il-benzamida**

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al Método 2 y se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 390.

35

#### **Método 4**

#### **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-piridin-2-il-benzamida**

La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13; 132 mg, 0,3 mmol), la 2-bromo-piridina (40 mg, 0,25 mmol), el *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (4 mg, 0,004 mmol), el 1,2-dimetoxi-etano (1,5 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (1,5 ml) se agitaron a 80-85°C bajo una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de ser repartida entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (86 mg, 74 %) que se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 390.

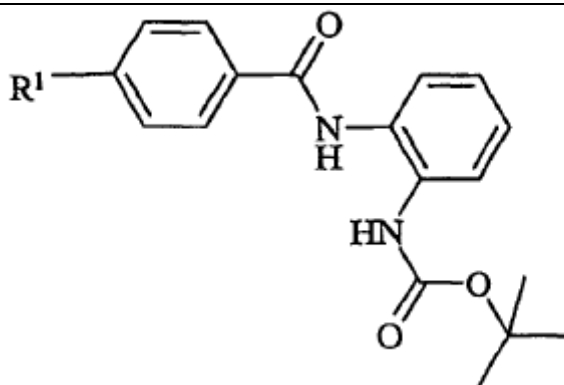
#### **Métodos 5-12**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, el material de partida de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida se hizo reaccionar con el apropiado compuesto de bromo para dar los compuestos descritos en la Tabla 10. Cuando se requería, los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía en columna de resolución súbita, eluyendo con un gradiente de mezclas (1:10) de metanol y de diclorometano.

55



Tabla 10



Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
5	<b>6-(metoxi)-1,2-pirazin-3-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,44 (s, 9H), 4,09 (s, 3H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,57 (t, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 8,26 (d, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 421.	Met. 13
6	<b>furan-3-ilo</b>	Espectro de masas: (M+H <sup>+</sup> -tBu) 323.	Met. 13
7	<b>2-metil-piridin-4-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,46 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,92 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 404.	Met. 13
8	<b>2-fluoro-piridin-4-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,46 (s, 9H), 7,20 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,94 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H <sup>+</sup> - Boc) 308.	Met. 13
9	<b>tiazol-2-ilo</b>	Espectro de masas: (M+H <sup>+</sup> - tBu) 340.	Met. 13
10	<b>2-amino-pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de masas: (M+Na <sup>+</sup> ) 428.	Met. 13
11	<b>pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de masas: (M+H <sup>+</sup> - tBu) 335.	Met. 13
12	<b>2-cloro-pirimidin-6-ilo</b>	Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,46 (s, 9H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (t, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,73 (br, 1H), 8,91 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de masas: (M+H <sup>+</sup> - tBu) 369.	Met. 13

**Método 13****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**

5 La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-bromo-benzamida (Método 14; 3,0 g, 7,7 mmol) se añadió a una solución de bis-pinacolato diboro (2,3 g, 9,2 mmol), de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (157 mg, 0,19 mmol) y de acetato de potasio (2,3 g, 23 mmol) en DMF (48 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se eliminó en vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar el compuesto del título (3,9 g, con rendimiento cuantitativo), que se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,14 (s, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,43 (s, 6H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,86 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>- Boc) 383.

**Método 14**

15 **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-bromo-benzamida**

El cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio (Método 18; 5,4 g, 19,4 mmol) se añadió a una solución de ácido 4-bromo-benzoico (3,5 g, 17,4 mmol) y de 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17; 4,3 g, 20,9 mmol) en DMF (100 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Los materiales orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, con agua, con ácido clorhídrico acuoso 1 M, con agua y con salmuera, antes de ser secados sobre sulfato de magnesio. Los materiales orgánicos se evaporaron luego para dar el compuesto del título (7,1 g, con rendimiento cuantitativo), que se usó sin ninguna purificación adicional. Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,45 (s, 9H), 7,18 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,86 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> - Boc) 291,

**Método 15****N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)benzamida**

30 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17, 3,1 g, 14,7 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)benzoico (4,1 g, 13,4 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio (Método 18, 4,45 g, 16,1 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La resultante goma se purificó por una cromatografía de resolución súbita usando una mezcla de 1 % de metanol y de diclorometano para dar el compuesto del título como una espuma (5,44 g, 82 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,54 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 4,08 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 8,60 (br, 1H), 9,74 (br, 1H), Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>-Boc) 396.

**Método 16****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-(1-metil-piperazin-4-il)benzamida**

45 El ácido 4-(1-metil-piperazin-4-il)benzoico (250 mg, 1,13 mmol) y el 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17, 331 mg, 1,59 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml). Se añadió el cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio (Método 18, 313 mg, 1,13 mmol) y la solución resultante se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. La solución se vertió en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita (eluyendo con un gradiente de mezclas 99:1→9:1 de diclorometano y metanol) para proporcionar el compuesto del título como una goma incolora que cristalizó al efectuar la trituración (240 mg, 52 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 411.

**Método 17****1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método de la bibliografía descrito en la cita de Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Whitesides, G. M.; J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 1321-1329.

**Método 18****Cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio**

5 El cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio se preparó de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía descrito en la cita de Kunishima, M., Kawachi, C., Morita, J., Terao, K., Iwasaki, F., Tani, S., Tetrahedron, 1999, 55,13159-13170.

**Método 19**

10 **Trihidrocloruro de N-(2-amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-propil)-pirimidin-6-il]benzamida**

La N-(2-t-butoxiamino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-propil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 20, 64 mg, 0,120 mmol) se suspendió en 1,4 dioxano (1,5 ml) y se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter, y el resultante precipitado se recogió por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire, para proporcionar el compuesto del título (en forma de su sal hidrocioruro) como un material sólido de color blancuzco (62 mg, 95 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 433.

**Método 20****N-(2-t-Butoxiamino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-propil)-pirimidin-6-il]benzamida**

25 La N-(2-t-butoxiamino-fenil)-4-(2-metilsulfonyl-pirimidin-6-il)benzamida (Método 21, 62,5 mg, 0,133 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (2 ml) y de N,N-dimetilacetamida (2 ml) y se añadió la N-(3-amino-propil)morfolina (60 µl,0,411 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El resultante aceite se purificó por elución a través de sílice con una solución al 5 % de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título como un material sólido incoloro (65 mg, 92 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 3,40 (br, 2H), 3,59 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,94 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 534.

**Método 21****N-(2-t-Butoxiamino-fenil)-4-(2-metilsulfonyl-pirimidin-6-il)benzamida**

35 La N-(2-t-butoxiamino-fenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 22, 140 mg, 0,32 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguida por una solución de Oxone® (630 mg, 1,02 mmol) en agua (4 ml). La resultante suspensión se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser repartida entre y de acetato de etilo y una mezcla de agua y de bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con otras partes alícuotas de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Una evaporación hasta sequedad proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blancuzco (126 mg, 84 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 3,54 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,57 (t, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 10,02 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>-Boc) 369.

**Método 22****N-(2-t-Butoxiamino-fenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6- il)benzamida**

50 La 4-yodo-2-metiltio-pirimidina (Método 23, 360 mg, 1,43 mmol) se hizo reaccionar con N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 631 mg, 1,44 mmol) de una manera análoga a la que se ha descrito en el Método 4 para proporcionar el compuesto del título crudo. Éste se purificó por elución a través de sílice con una solución de acetato de etilo en isohexano (de 25 % a 50 % (v/v)) para proporcionar el compuesto del título puro en forma de una espuma de color amarillo pálido (306 mg, 49 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 2,63 (s, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,57 (t, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,37 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,97 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> - tBu) 381.

**Método 23****4-Yodo-2-metiltio-pirimidina**

65 La 4-cloro-2-metiltio-pirimidina (5 g, 31,15 mmol) se añadió gota a gota a una solución enfriada al 57 % de ácido yodhídrico (0°C). Se continuó la agitación a 0°C durante 30 minutos, antes de calentar a la temperatura ambiente y de agitar durante 24 horas. Luego se añadió con cuidado bicarbonato de sodio acuoso y la resultante suspensión se

basificó a un pH de 9 por adición de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El resultante material sólido se disolvió en isohehexano hirviendo y se enfrió por refrigeración durante una noche. El resultante material sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de agujas incoloras (5,4 g, 69 %); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,55 (s, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,98 (d, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 253.

#### Método 24

#### **Trihidrocloruro de N-(2-amino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-etil)-pirimidin-6-il]benzamida**

La N-(2-t-butoxiamino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-etil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 25, 59 mg, 0,113 mmol) se hizo reaccionar de una manera análoga a la que se ha descrito para el Método 19 para proporcionar el compuesto del título (en forma de su sal hidrocioruro) como un material sólido de color beige (56 mg, 94 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 419.

#### Método 25

#### **N-(2-t-Butoxiamino-fenil)-4-[2-(3-morfolinoamino-etil)-pirimidin-6-il]benzamida**

La N-(2-t-butoxiamino-fenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 21, 62,5 mg, 0,133 mmol) se hizo reaccionar con la N-(2-aminoetil)morfolina (60 µl, 0,457 mmol) de una manera análoga a la que se ha descrito en el Método 20 para proporcionar el compuesto del título como un material sólido de color amarillo pálido (66 mg, 96 %); Espectro de RMN: (DMSO<sub>d</sub>) 1,46 (s, 9H), 2,45 (brm, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (brm, 2H), 3,58 (m, 4H), 7,14 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,94 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 519.

#### Método 29

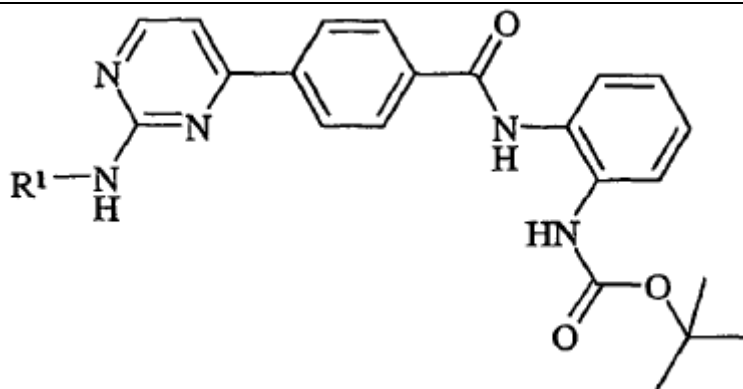
#### **N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-il-propil)amino]pirimidin-4-il}benzamida**

A un tubo de Pyrex de 24 mm x 150 mm, cargado con 3-aminopropil-piperidina (73 mg, 0,51 mmol), se le añadió una solución de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-4-il)benzamida (Método 52, 85 mg, 0,20 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (4,6 ml). La mezcla de reacción se calentó luego a 50 °C y se agitó durante 16 horas, antes de ser evaporada hasta sequedad. El resultante residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita, sobre sílice (10 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (5-15 %) de metanol y de diclorometano, para dar el compuesto del título (48 mg, 45 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 531.

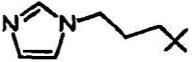

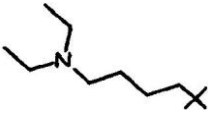
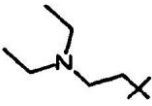
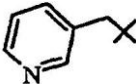
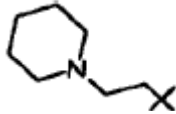
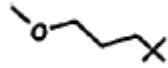
#### Métodos 30-36

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 29, el material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-4-il)benzamida (Método 52) se hizo reaccionar con la apropiada amina para dar los compuestos descritos en la Tabla 11. Cuando se requería, los residuos crudos se purificaron por una cromatografía en columna de resolución súbita sobre sílice (10 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (5-15 %) de metanol y de diclorometano.

Tabla 11



Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
--------	----------------	------------------	----

30		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 514.	
31		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 546.	
32		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 533.	
33		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 505.	
34		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 497.	
35		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 517.	
36		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 478.	Met. 52

**Método 37****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(3-morfolin-4-il-propoxi)piridin-4-il]benzamida**

5 A una suspensión de hidruro de sodio en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió, gota a gota, a través de una jeringa, una solución de 3-N-morfolino-propanol (147 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó, bajo una atmósfera de argón, durante 30 minutos, luego se añadió, a través de una cánula, a una solución de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-2-fluoro-piridin-4-il-benzamida (Método 8, 119 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó luego, bajo una atmósfera de argón, durante 2 horas a la temperatura ambiente, antes de ser calentada a 50°C y se agitó durante otras 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar antes de ser repartida entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron luego combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas. El resultante residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita, sobre sílice (20 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (0-10 %) de metanol y de diclorometano, para dar el compuesto del título (70 mg, 45 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,46 (s, 9H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 3,59 (t, 4H), 4,36 (t, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,91 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 533.

**Método 38****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-(6-metil-piridin-3-il)benzamida**

25 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 1,20 g, 2,74 mmol) se hizo reaccionar con la 2-metil-5-bromo-piridina (505 mg, 2,94 mmol). El residuo crudo se purificó por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice (90 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (40-100 %) de acetato de etilo y de isohexano para dar el compuesto del título (504 mg, 46 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,46 (s, 9H), 2,51 (s, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,08 (d, 3H), 8,66 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,89 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 404.

**Método 39****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-il-propil)amino]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il}benzamida**

5 Una solución de 3-aminopropil-piperidina (60  $\mu$ l, 0,38 mmol) y de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida (Método 54, 81 mg, 0,15 mmol) en N,N-dimetil-acetamida se calentó primeramente a 50°C durante 23 horas y luego se calentó adicionalmente a 75°C durante un período de tiempo de 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo crudo se purificó por una  
10 cromatografía de resolución súbita, sobre sílice (10 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (0-15 %) de metanol y de diclorometano para dar el compuesto del título (23 mg, 26 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 587.

**Método 40****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-benzamida**

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la 4-cloro-tieno[3,2-d]pirimidina (538 mg, 3,15 mmol) se hizo reaccionar con la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzamida (Método 13, 1,53 g, 3,50 mmol). El residuo crudo se purificó por una cromatografía de resolución súbita, sobre sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas (25-75 %) de acetato de etilo y de /hexano para dar el  
20 compuesto del título (1,08 g, 69 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,47 (s, 9H), 7,21 (m, 2H), 7,57 (t, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,34 (d, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,03 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 447.

**Método 41****N-(2-amino-fenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-il-propil)amino]pirimidin-5-il}benzamida**

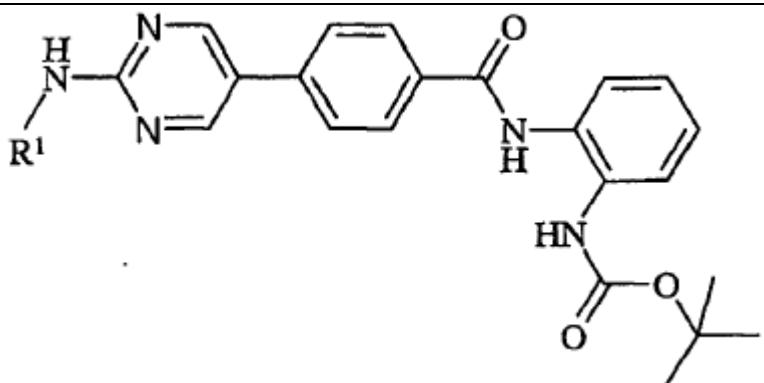
25 A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-5-il)benzamida (Método 53, 80 mg, 0,19 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (3,5 ml) se le añadió 3-aminopropil-piperidina (108 mg 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas, antes de ser dejada enfriarse. La mezcla de reacción se repartió entre  
30 agua y acetato de etilo, antes de ser filtrada bajo la fuerza de la gravedad a través de una columna de tierra de diatomeas de Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró luego bajo presión reducida y se purificó por una cromatografía en columna de resolución súbita, eluyendo con un gradiente de mezclas (0-20 %) de metanol y de diclorometano, para dar el compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 531.

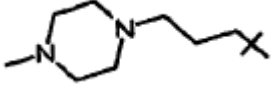
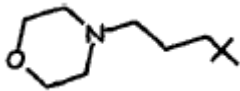
35

**Métodos 42-43**

40 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 41, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-5-il)benzamida (Método 53) se hizo reaccionar con la apropiada amina para dar los compuestos descritos en la Tabla 12, Cuando se requería, los residuos crudos se purificaron por una cromatografía en columna de resolución súbita, sobre sílice (10 g), eluyendo con un gradiente de mezclas (0-20 %) de metanol y diclorometano.

Tabla 12

Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
			

42		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 546	
43		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 533.	

**Método 44****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-3-fluoro-4-piridin-3-il-benzamida**

5 El 2-[(4-bromo-3-fluoro-benzoil)amino]fenilcarbamato de t-butilo (Método 63, 205 mg, 0,5 mmol), el ácido 3-piridina borónico (74 mg, 0,6 mmol), el *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (104 mg, 0,09 mmol), el 1,2-dimetoxi-etano (3 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 ml) se agitaron a 80 °C bajo una atmósfera de argón durante 48 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se eliminó usando la columna Varian Chem Elut (CE1010) y la solución resultante se concentró luego bajo presión reducida y se purificó por una cromatografía en columna de resolución súbita, eluyendo con un gradiente de mezclas (25-75 %) de acetato de etilo y de isohexano, para dar el compuesto del título (186 mg, 91 %). Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 408.

**Método 45****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)pirimidin-5-il]benzamida**

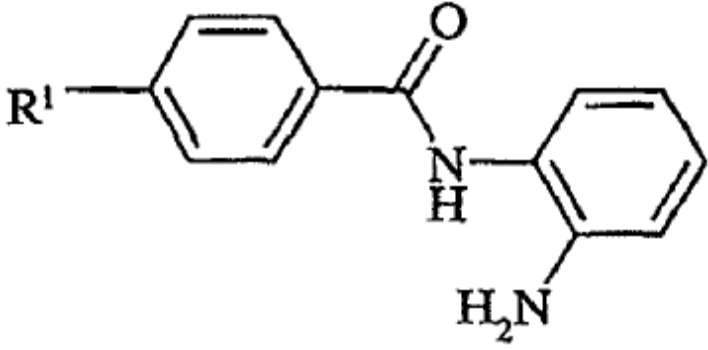
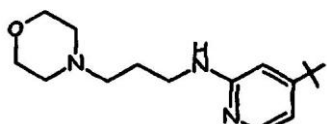
15 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 44, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con la 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)pirimidina (Método 64, 36 mg, 0,5 mmol) para dar el compuesto del título (71 mg; 28 %). Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 504.

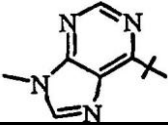
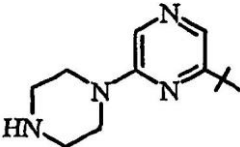
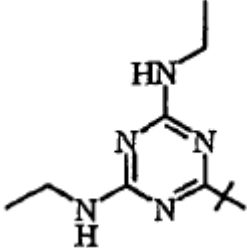
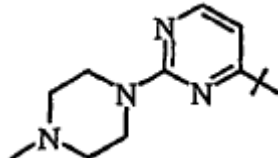
**Métodos 46-50**

25 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1, el apropiado material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)benzamida se hizo reaccionar para dar los compuestos descritos en la Tabla 13, en forma de sus sales hidroclouros.

30

Tabla 13

			
Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
46		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 432.	Met. 56

47		Utilizado sin purificación adicional	Met. 57
48		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 375.	Met. 58
49		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 378.	Met. 59
50		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 389.	Met. 60

**Método 51****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-[5-(piperidin-1-il-metil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 44, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con la 1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidina (108 mg, 0,5 mmol) para dar el compuesto del título (271 mg, >100 %) que se trasladó a través de la siguiente etapa; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 493.

10

**Método 52****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-4-il)benzamida**

15 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 3,9 g, 8,9 mmol) se hizo reaccionar con la 2,4-dicloro-pirimidina (3,06 g, 20,5 mmol). El residuo crudo se purificó por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice, eluyendo con una mezcla (1:1) de acetato de etilo y de isohexano para dar el compuesto del título (1,2 g, 32 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,45 (s, 9H), 7,23 (m, 2H), 7,57 (t, 2H), 8,15 (d, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Espectro de masas: M-H 423.

20

**Método 53****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloro-pirimidin-5-il)benzamida**

25 La N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 4,0 g, 9,12 mmol), la 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,76 g, 9,12 mmol), el *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (527 mg, 0,46 mmol), el 1,2-dimetoxi-etano (40 ml) y una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (40 ml) se agitaron a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó luego con acetato de etilo durante 1 hora y el resultante material sólido se recogió mediante filtración con succión y se secó para dar el compuesto del título (2,38 g; 61 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,47 (s, 9H), 7,20 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,23 (s, 2H), 10,93 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> - t<sub>Bu</sub> 369.

30

**Método 54****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida**

35



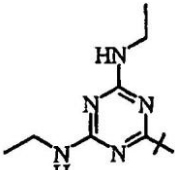
A una solución enfriada (a 0°C) de la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida (Método 55, 960 mg, 1,95mg) en DMF (40 ml), se le añadió el ácido *meta*-cloroperbenzoico (57 %, 630 mg, 2,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, dejando que se calentase a la temperatura ambiente. Después de 3 horas se añadió otra porción de ácido metacloroperbenzoico (70 %, 589 mg, 2,40 mmol) y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió luego con cuidado dentro de una solución acuosa de metabisulfito de sodio (0,25 M, 100 ml), antes de una adición de acetato de etilo (100 ml). El material insoluble se eliminó por filtración y se secó en vacío para proporcionar el compuesto del título (586 mg, 57 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,46 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,41 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 10,07 (s, 1H); Espectro de masas: M+Na<sup>+</sup> 547.

### Métodos 55-59

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13) se hizo reaccionar con el apropiado halogenuro para dar los compuestos descritos en la Tabla 14, Cuando fuese apropiado, los compuestos se filtraron a partir de las mezclas de reacción a continuación del reparto o, si se requería, los residuos crudos se purificaron por una cromatografía en columna de resolución súbita, sobre sílice eluyendo con un gradiente de mezclas (0-20 %) de metanol y de diclorometano.

Tabla 14

Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
55		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,46 (s, 9H), 2,67 (s,3H), 7,17 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,75 (brs, 1H), 10,03 (s, 1H), Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 493	[CAS 176530-47-5]
56		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,46 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 6,62 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,07 (m, 3H), 8,66 (s, 1H), 9,89 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 532.	Met. 61
57		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,47 (s, 9H), 3,92 (s, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,00 (d, 2H), 9,06 (s, 1H), 9,97 (brs, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 445.	[CAS 2346-74-9]
58		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> -Boc 376.	[CAS 61655-58-1]

59		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 479.	[CAS 122-34-9]
----	---	--	----------------

**Método 60****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)]pirimidin-4-il]benzamida**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 41, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52, 59 mg, 0,14 mmol) se hizo reaccionar con la 1-metil-piperazina (77 mg, 0,69 mmol) y residuo se purificó por una cromatografía de resolución súbita eluyendo con un gradiente de mezclas (0-20 %) de metanol y de diclorometano para dar el compuesto del título (48 mg, 71 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 489.

**Método 61****4-Yodo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-amina**

15 Una solución de 4-yodo-2-fluoro-piridina (2,32 g, 10,00 mmol) y de N-(3-amino-propil)morfolina (4,2 ml, 26,00 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 100°C durante 20 horas antes de ser concentrada en vacío, para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 348.

**Método 62****N-(2-amino-fenil)-4-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il]benzamida**

25 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 1, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il]benzamida (Método 21, 1,097 g, 2,34 mmol) se hizo reaccionar para dar el compuesto del título en forma de su sal hidrocloreto (1,01 g, 98 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,53 (s, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 8,53 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 10,56 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 369.

**Método 63****2-[(4-Bromo-3-fluoro-benzoil)amino]fenilcarbamato de t-butilo**

35 El 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-amino-benceno (Método 17, 1,25 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con el ácido 4-bromo-3-fluoro-benzoico (1,1 g, 5,0 mmol) de una manera análoga a la que se ha descrito en el Método 16 para dar el compuesto del título, que se usó sin ninguna purificación adicional; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> - Boc) 311.

**Método 64****5-Bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)pirimidina**

40 A una solución de N-2-hidroxi-etil-pirrolidina (0,9 ml, 7,71 mmol) y de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,2 g, 6,20 mmol), en DMF (7 ml), se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en un aceite mineral, 0,35 g, 8,75 mmol). La mezcla se agitó, bajo argón, a la temperatura ambiente durante 1 hora, antes de ser calentada a 90°C y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se repartió luego entre acetato de etilo y agua. Los materiales orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad. El resultante aceite se purificó por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice, eluyendo con un gradiente creciente de metanol en diclorometano (que contenía una solución acuosa al 1 % de amoníaco 0,88 M) para dar el compuesto del título (640 mg, 38 %); Espectro de RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 1,76 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 8,50 (s, 2H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 272.

**Métodos 65-66**

55 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 39, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-[2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida (Método 54) se hizo reaccionar con la apropiada amina para dar los compuestos descritos en la Tabla 15, Los resultantes residuos, cuando se requería, se purificaron por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice, eluyendo con metanol/diclorometano (0-15 %).

Tabla 15

Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
65		Utilizado sin purificación adicional.	
66		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 573.	

**Método 67****5 Ciclohexilcarbamato [2-(4-[[2-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con el ciclohexilcarbamato de (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo (138 mg, 0,5 mmol). El residuo crudo se agitó en acetato de etilo durante 16 horas antes de ser filtrado, se mezcló con agua y la fase acuosa se eliminó usando una columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas (0-30 %) de metanol y de diclorometano para dar el compuesto del título; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 551.

**15 Método 68****N-(2-t-Butoxicarbonilamino-fenil)-4-{5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tien-2-il}benzamida**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con la 4-(5-bromotien-2-il)-2-(metiltio)pirimidina (145 mg, 0,5 mmol). El residuo crudo se agitó en una mezcla de acetato de etilo y de agua durante 1 hora antes de ser filtrado, y la fase acuosa se eliminó usando una columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>-Boc 463.

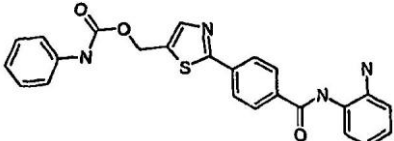
**25 Método 69****Fenilcarbamato de [2-(4-[[2-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)amino]carbonil]fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo**

Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con el N-fenil-carbamato de (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo (136 mg, 0,5 mmol). El residuo crudo se agitó en una mezcla de acetato de etilo y de agua durante 16 horas antes de ser filtrado, y la fase acuosa se eliminó usando una columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por una cromatografía de resolución súbita sobre sílice, eluyendo con un gradiente de mezclas (0-30 %) de metanol y de diclorometano para dar el compuesto del título; Espectro de masas: M+H<sup>+</sup>-Boc 489.

**Método 70****Fenilcarbamato de [2-(4-[(2-amino-fenil)amino]carbonil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metilo**

5 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 12, el apropiado material de partida N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)benzamida se hizo reaccionar para dar el compuesto descrito en la Tabla 16, en forma de su sal hidrocioruro.

**Tabla 16**

Estructura	Datos analíticos	SM
	Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 445.	Met. 69 <sub>5</sub>

10

**Método 71****4-{4-[(2-[(t-Butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil}fenil}-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo**

15

Una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de (Método 72, 200 mg, 0,60 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (3 ml). se añadió la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13) (318 mg, 0,72 mmol) seguida por el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (100 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El resultante residuo se purificó por una cromatografía en columna de resolución súbita (eluyendo con 0-15 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (220 mg, 74 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,42 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,48 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,79 (s, 1H); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 494.

25

**Método 72****4-[(Trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,6-dihidro-piridina-1(2H)-carboxilato de t-butilo**

30

Una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexanos (6,9 ml, 11 mmol) se añadió a una solución agitada de diisopropilamina (1,5 ml, 11 mmol) in THF a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de 4-oxo-piperidina-1-carboxilato de (2,0 g, 10 mmol) en THF y después de 20 minutos se añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (3,9 g, 11 mmol) en THF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se evaporó. El resultante residuo se repartió entre dietil éter y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio, la capa orgánica se separó, se lavó una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (3,01 g, 83 %); Espectro de RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,44 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,04 (d, 2H), 5,76 (s, 1H).

35

**Método 73****1-Bromoacetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina**

40

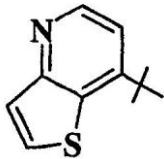
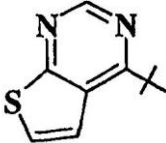
La 1,2,3,4-tetrahydro-quinolina (10 g, 75 mmol) se disolvió en benceno (40 ml) y se enfrió a 10°C. Una solución de bromuro de bromoacetilo (16 g, 80 mmol) en benceno (40 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite. Éste se purificó por una destilación bajo presión reducida seguida por una recristalización a partir de éter de petróleo 60-80 para proporcionar el producto como un material sólido incoloro (12,5 g, 66 %). Análisis Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ONBr proporciona C 52,0 %, H 4,8 %, N 5,5 %, Br 31,4 %; encontrado C 51,9 %, 4,8 %, N 5,6 %, Br 30,9 %.

50

**Métodos 74-75**

55 Usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Método 4, la N-(2-t-butoxicarbonilamino-fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13) se hizo reaccionar con el requerido heterociclo clorado para dar los compuestos descritos en la Tabla 17.

Tabla 17

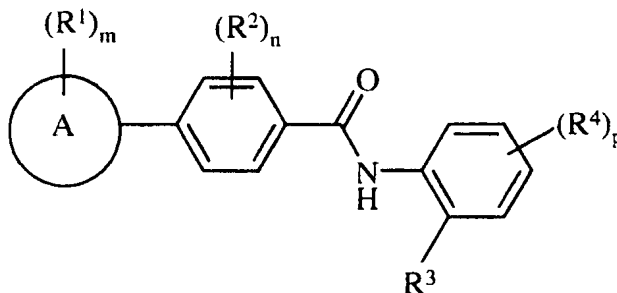
Método	R <sup>1</sup>	Datos analíticos	SM
74		Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 446.	Met. 76
75		Espectro de RMN: (DMSO-d <sub>6</sub> ) 1,47 (s, 9H), 7,21 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,19 (m, 4H), 8,71 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,01 (s, 1H); Espectro de masas: M+H <sup>+</sup> 347.	

**Método 76**5 **7-Cloro-tieno[3,2-b]piridina**

El tieno[3,2,b]piridin-7-ol (200 mg; 1,32 mmol) se añadió al cloruro de tionilo (1,57 g; 13,2 mmol), seguido por una gota de DMF. La solución se agitó a 80°C durante 4 horas. La solución enfriada se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó a un pH de 7 con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (112 mg; 50 %); Espectro de masas: M+H<sup>+</sup> 170.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde

- 5 el **Anillo A** es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; en donde si el Anillo A contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;
- 10 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y está seleccionado entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es a grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;
- 15 **W** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, o un grupo (B'-E'); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;
- 20 **Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo;
- 25 **G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-8</sub>, alquenoilo de C<sub>2-8</sub>, alcanóilo de C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-8</sub>-sulfonilo, alcoxi de C<sub>1-8</sub>-carbonilo, carbamoilo, *N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, benciloxycarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub> o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde los **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;
- 30 **Q** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino, alcanóilo de C<sub>1-6</sub>-amino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-sulfamoilo, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, aril-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un (grupo heterocíclico)-alcoxi de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B''-E''); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;
- 35 **B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar sustituidos opcionalmente en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;
- 40 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>**
- 45
- 50

y  $R^b$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$  opcionalmente substituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenoilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcanóilo de  $C_{1-6}$ , alcanóiloxi de  $C_{1-6}$ , *N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )-amino, *N,N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>-amino, alcanóil de  $C_{1-6}$ -amino, *N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )-carbamoilo, *N,N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de  $C_{1-6}$ -S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de  $C_{1-6}$ -carbonilo, *N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>-sulfamoilo:

**m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los significados de  $R^1$  pueden ser iguales o diferentes;

$R^2$  es halo;

**n** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de  $R^1$  pueden ser iguales o diferentes;

$R^3$  es amino o hidroxí;

$R^4$  es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo de  $C_{1-3}$ , alquenoilo de  $C_{2-3}$ , alquinilo de  $C_{2-3}$ , alcoxi de  $C_{1-3}$ , alcanóilo de  $C_{1-3}$ , alcanóiloxi de  $C_{1-3}$ , *N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )-amino, *N,N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>-amino, alcanóil de  $C_{1-3}$ -amino, *N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )-carbamoilo, *N,N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>-carbamoilo, alquil de  $C_{1-3}$ -S(O)<sub>a</sub> en donde **a** es de 0 a 2, alcoxi de  $C_{1-3}$ -carbonilo, *N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )-sulfamoilo o *N,N*-(alquil de  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>-sulfamoilo;

**p** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo;

con la condición de que dicho compuesto no ha de ser

*N*-(2-amino-fenil)-4-{5-[(3,4,5-trimetoxi-fenilamino)metil]tiofen-2-ilmetil}benzamida;

*N*-(2-amino-fenil)-4-{5-(indan-2-ilaminometil)tiofen-2-ilmetil}benzamida;

*N*-(2-amino-fenil)-4-{5-(piridin-2-ilaminometil)tiofen-2-ilmetil}benzamida;

*N*-(2-amino-fenil)-4-morfolin-4-il-benzamida; o

*N*-(2-amino-fenil)-4-(3,5-dimetilpirazol-1-il)benzamida.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el **anillo A** es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b]pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado entre los **K**.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el **anillo A** es un piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-8-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

**m** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de  $R^1$  pueden ser iguales o diferentes;

**n** es 0;

$R^3$  es amino; y

**p** es 0.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

$R^1$  es un substituyente en un carbono y se selecciona entre halo, amino, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , *N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )-amino, arilo, ariloxi, aril-alquilo de  $C_{1-6}$ , un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de  $C_{1-6}$ , o un grupo (B-E-); en donde  $R^1$ , incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente substituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si  $R^1$  es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de  $C_{1-6}$  que contiene un resto de -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con un **J**;

**W** es hidroxí, mercapto, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , *N,N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>-amino o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente substituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi de  $C_{1-6}$ , *N,N*-(alquil de  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>-amino o alcanóil de  $C_{1-6}$ -amino;

**G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre alquilo de  $C_{1-8}$ , alquenoilo de  $C_{2-8}$ , alcanóilo de  $C_{1-8}$ , arilo, aril-alquilo de  $C_{1-6}$  o un (grupo heterocíclico)-alquilo de  $C_{1-6}$ ; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente substituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente substituido con hidrógeno o alquilo de  $C_{1-6}$ ;

**Q** es ciano, hidroxí, alcoxi de  $C_{1-6}$ , alcanóiloxi de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ -carbonilo, alcoxi de  $C_{1-6}$ -carbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente substituido en un carbono con uno o más **Z**;

**B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenoilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , cicloalquil de  $C_{3-8}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , arilo, aril-alquilo de  $C_{1-6}$ , un grupo heterocíclico, un (grupo

heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

5 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, alcoxi de C<sub>1-6</sub> o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **m** es 1.

10 6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R<sup>2</sup>** es fluoro y **n** es 0 ó 1.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **R<sup>3</sup>** es amino.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **p** es 0.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

15 el **anillo A** es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo; en donde si el **anillo A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

20 **R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre halo, amino, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, *N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)-amino, arilo, ariloxi, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

25 **W** es hidroxilo, mercapto, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino o alcanoil de C<sub>1-6</sub>-amino;

30 **G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre: alquilo de C<sub>1-8</sub>, alquenoilo de C<sub>2-8</sub>, alcanoil de C<sub>1-8</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

35 **Q** es ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcanoiloxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

40 **B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, cicloalquil de C<sub>3-8</sub>-alquilo de C<sub>1-6</sub>, arilo, aril-alquilo de C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico, un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo o fenil-alquilo de C<sub>1-6</sub>; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

45 **E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)-, -C(O)N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>r</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-, -N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-; en donde **R<sup>a</sup>** y **R<sup>b</sup>** se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más **F** y **r** es 0-2;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre halo, alcoxi de C<sub>1-6</sub> o *N,N*-(alquil de C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>-amino;

**m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>2</sup>** es fluoro o cloro;

**n** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>2</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>3</sup>** es amino o hidroxilo;

50 **R<sup>4</sup>** es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo;

**p** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.



10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el **anillo A** es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b]pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; en donde si el anillo **A** contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **K**;

**R<sup>1</sup>** es un sustituyente en un carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-butilamino, fenilo, naftiletilo, piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperidin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o un grupo (B-E-); en donde **R<sup>1</sup>**, incluyendo al grupo (B-E-) puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **W**; y en donde si **R<sup>1</sup>** es un grupo heterocíclico o un (grupo heterocíclico)-alquilo de C<sub>1-6</sub> que contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un **J**;

**W** es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'-); en donde **W**, incluyendo al grupo (B'-E'-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Y**;

**Y** y **Z** se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

**G**, **J** y **K** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metil-butilo, butilo, acetilo, bencilo, 3-(pirrol-1-il)propilo o pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo; en donde **G**, **J** y **K** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **Q**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con hidrógeno o metilo;

**Q** es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (B''-E''-); en donde **Q**, incluyendo al grupo (B''-E''-), puede estar opcionalmente sustituido en un carbono con uno o más **Z**;

**B**, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 3-morfolino-propilo, 2-morfolino-etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-morfolino-propilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropilo; en donde **B**, **B'** y **B''** pueden estar opcionalmente sustituidos en un carbono con uno o más **D**; y en donde si dicho grupo heterocíclico contiene un resto -NH- este nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre los **G**;

**E**, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R<sup>a</sup>)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)- y -N(R<sup>a</sup>)C(O)O-; en donde **R<sup>a</sup>** es hidrógeno o metilo opcionalmente sustituido con uno o más **F**;

**D** y **F** se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi;

**m** es 0, 1 ó 2; en donde los significados de **R<sup>1</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

**R<sup>2</sup>** es fluoro;

**n** es 0 ó 1;

**R<sup>3</sup>** es amino;

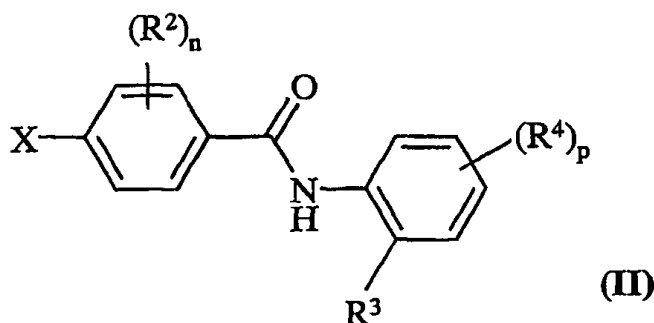
**R<sup>4</sup>** es halo;

**p** es 0, 1 ó 2, en donde los significados de **R<sup>4</sup>** pueden ser iguales o diferentes;

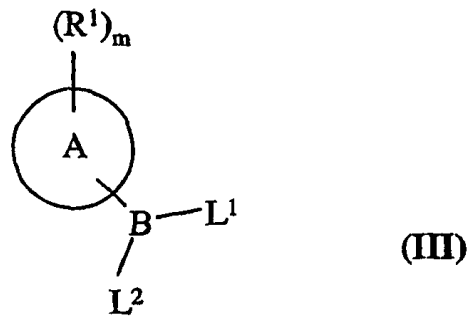
o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo procedimiento comprende:

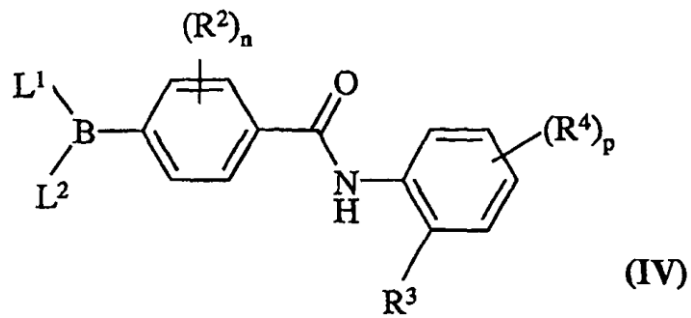
(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



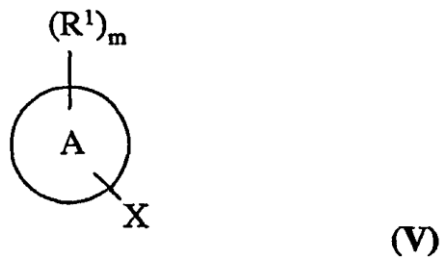
en donde **X** es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)



en donde  $L^1$  y  $L^2$  son unos ligandos;  
 (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)

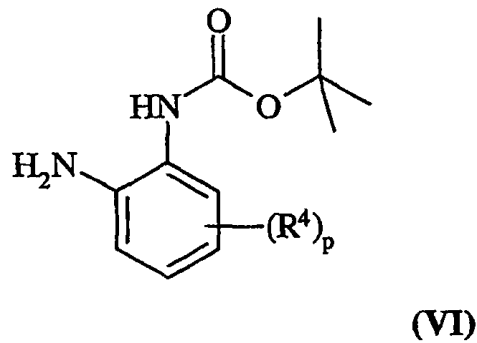


5 en donde  $L^1$  y  $L^2$  son unos ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)

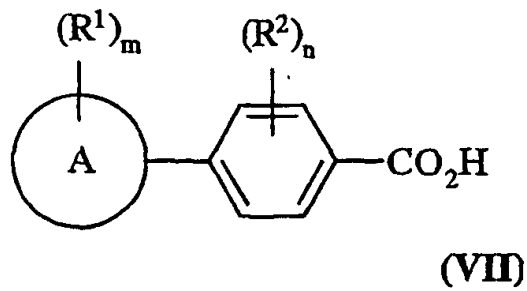


en donde **X** es un grupo reactivo; o  
 (c) la reacción, en la presencia del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metil-morfolinio, de un compuesto de la fórmula (VI)

10



con un compuesto de la fórmula (VII)



y después de ello, si es necesario:

- 5                    i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y/o  
                       ii) eliminar cualesquiera grupos protectores.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, para su uso como un medicamento.
14. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de las HDAC's en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 15 15. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster o una amida hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 10, para su uso en el tratamiento de un cáncer.