

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 772**

51 Int. Cl.:

C07D 295/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2007 E 07729287 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2024350**

54 Título: **Derivados de piperidina como inhibidores del virus del papiloma humano**

30 Prioridad:

19.05.2006 FR 0604496

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

07.01.2014

73 Titular/es:

**ANACONDA PHARMA (100.0%)
1, Mail du Professeur Mathé
94800 Villejuif, FR**

72 Inventor/es:

**BLUMENFELD, MARTA;
COMPERE, DELPHINE y
GAUTHIER, JEAN-MICHEL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 436 772 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 piperidina como inhibidores del virus del papiloma humano.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos antivirales dirigidos contra el virus del papiloma, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, a su procedimiento de preparación e intermediarios de síntesis, así como a su utilización para tratar o prevenir una infección por el virus del papiloma.

10 Los virus del papiloma son unos virus sin cubierta, cuyo genoma está formado por un ADN bicatenario de aproximadamente 8 kb. Están muy expandidos en la naturaleza y causan lesiones epiteliales en los seres humanos, así como en muchos animales, incluyendo el conejo, el caballo, el perro y la especie bovina. Se han descrito casi una centena de virus del papiloma humano (VPH). Se clasifican dependiendo de su sitio de infección. Aproximadamente 30 HVP se han aislado de las mucosas anogenitales (cuello del útero, vagina, vulva, pene, ano, recto). Los otros VPH están asociados a lesiones cutáneas. Los VPH con tropismo cutáneo incluyen, entre otros, VPH1, VPH2, VPH3, VPH4, VPH5, VPH7, VPH8, VPH9, VPH10, VPH12, VPH14, VPH15, VPH17, VPH19, VPH20, VPH21, VPH22, VPH23, VPH24, VPH25, VPH26, VPH27, VPH28, VPH29, VPH38, VPH41, VPH47, VPH49. Están asociados a lesiones tales como verrugas (de tipo común, plantar, mirmecia, superficial, plana, etc.), y a enfermedades tales como la epidermodisplasia verruciforme.

20 Los VPH del tipo mucogenital están involucrados en las enfermedades laríngeas y anogenitales incluyendo ciertos cánceres. Con frecuencia se clasifican como VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo, con referencia al tipo de lesiones a las cuales están asociados. Los VPH de bajo riesgo incluyen, entre otros, VPH6, VPH11, VPH13, VPH32, VPH34, VPH40, VPH42, VPH43, VPH44, VPH53, VPH54, VPH55, VPH57, VPH58, VPH74, VPH91. Los VPH de bajo riesgo están asociados a lesiones benignas tales como condilomas (verrugas genitales, tales como condilomas acuminados y condilomas planos), papilomas laríngeos, conjuntivales o bucales u otras lesiones epiteliales tales como neoplasias intraepiteliales de bajo grado o papilomatosis respiratorias recurrentes, y más raramente, a papulosis bowenoides o neoplasias intraepiteliales de alto grado o a carcinomas. Los VPH de alto riesgo incluyen, entre otros, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH59, VPH61, VPH62, VPH66, VPH67, VPH68, VPH72. Están involucrados en lesiones intraepiteliales de bajo grado que pueden evolucionar hacia lesiones de grado mayor hasta cánceres, en particular, cáncer del cuello uterino y otros cánceres anogenitales.

35 Las infecciones genitales por VPH son las infecciones transmitidas sexualmente más frecuentes en el mundo, incluyendo en los países desarrollados, con más de 20 millones de personas infectadas en los Estados Unidos. La prevalencia de las infecciones por VPH varía de 3 a 42% dependiendo de los países y afecta a 10 a 20% de la población sexualmente activa en los países industrializados. En una parte de esta población la infección persiste, y puede conducir a cánceres en el caso de los VPH de alto riesgo.

40 Se estima que la prevalencia de las verrugas genitales (condilomas) es de 1 a 2% en la población sexualmente activa de los países industrializados, es decir, aproximadamente 3500000 nuevos casos cada año en estos países y 28000000 en todo el mundo. Las verrugas genitales pueden encontrarse en partes del cuerpo que comprende el ano, vulva, vagina, cuello del útero o pene o cuerpos periféricos a los mismos.

45 Los tratamientos de las verrugas genitales se basan en varias estrategias, desde la destrucción física (crioterapia, láser con CO₂, electrocirugía, escisión quirúrgica), aplicación de agentes citotóxicos (TCA, podofilina, podofilox), hasta la aplicación de agentes inmunomoduladores (interferón, imiquimod). Sin embargo, ninguno de estos procedimientos elimina completamente todas las partículas virales, y se observan tasas significativas de recurrencia, acompañadas por efectos secundarios severos con las estrategias terapéuticas actuales. Esto refuerza una necesidad de nuevas estrategias para controlar o eliminar las infecciones por los virus del papiloma.

50 A diferencia de lo que existe en el tratamiento de otras enfermedades virales, tales como las causadas por el VIH, virus del herpes o *influenza*, hasta la fecha, no hay un tratamiento antiviral que seleccione de manera específica los patógenos virales que son los virus del papiloma.

55 Los virus del papiloma infectan los epitelios con múltiples estratos y su ciclo viral está relacionado estrechamente con la organogénesis de estos órganos y con la diferenciación de los queratinocitos. Después de la infección, el genoma viral está presente y es replicado en un pequeño número en las células basales del epitelio. Conforme las células se diferencian gradualmente, la expresión de los genes virales y el número de copias del genoma viral se incrementa hasta la expresión de los genes de la cápside viral y la formación de viriones infecciosos en la totalidad de los queratinocitos diferenciados.

60 El genoma de los VPH potencialmente codifica aproximadamente diez proteínas. Las proteínas expresadas inicialmente, E1 y E2, están involucradas en la replicación del genoma viral y la regulación de la expresión de los genes virales. Las otras proteínas iniciales de estos virus (E4, E5, E6, E7) tienen funciones con relación a la proliferación de las células o unas funciones que aún no se han elucidado completamente. La existencia de las proteínas E3 y E8 todavía es incierta. Las proteínas posteriores L1 y L2 son las que forman la cápside viral.

Las únicas 2 proteínas virales requeridas y suficientes para replicar los VPH son E1 y E2. Son capaces de formar un complejo E1/E2 y de unirse al origen de replicación (Ori) de los VPH, una secuencia contenida en el genoma viral y que porta sitios cercanos reconocidos por E1 y por E2. E2 es capaz de unirse con afinidad muy alta los sitios de E2, mientras que E1, sola, no tiene una afinidad muy alta por los sitios E1. La interacción entre E1 y E2 incrementa la unión de E1 en el Ori mediante la unión cooperativa al ADN. Una vez que se une al ADN, E1 ya no interactúa más con E2, sino que forma un hexámero. Las actividades de la helicasa y la ATPasa de E1 permiten el despliegue del ADN viral que a continuación se replica por el mecanismo de replicación celular.

Los inventores han buscado desarrollar moléculas pequeñas que inhiban la replicación de los VPH, preferentemente con un bajo riesgo, interfiriendo notablemente con la formación del complejo entre las proteínas E1 y E2.

En los documentos WO 00/56331 y WO 2004/108673 se han descrito otros compuestos con la misma actividad.

Se encontró una solución elaborando nuevos derivados.

El objeto de la presente invención son estos derivados novedosos, su síntesis, así como su uso en composiciones farmacéuticas capaces de ser utilizadas en la prevención y tratamiento de patologías relacionadas con la inhibición de la replicación del VPH, tales como por ejemplo, VPH1, VPH2, VPH3, VPH4, VPH5, VPH7, VPH8, VPH9, VPH10, VPH12, VPH14, VPH15, VPH17, VPH19, VPH20, VPH21, VPH22, VPH23, VPH24, VPH25, VPH26, VPH27, VPH28, VPH29, VPH38, VPH41, VPH47, VPH49, VPH6, VPH11, VPH13, VPH32, VPH34, VPH40, VPH42, VPH43, VPH44, VPH45, VPH53, VPH54, VPH55, VPH57, VPH58, VPH74, VPH91, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH35, VPH39, VPH45, VPH51, VPH52, VPH56, VPH59, VPH61, VPH62, VPH66, VPH67, VPH68, VPH72, preferentemente, los VPH de bajo riesgo tales como VPH6, VPH11, VPH13, VPH32, VPH34, VPH40, VPH42, VPH43, VPH44, VPH53, VPH54, VPH55, VPH57, VPH58, VPH74, VPH91.

Los nuevos derivados, objetos de la presente invención, son activos contra el virus del papiloma. Estos también son capaces de inhibir la interacción de E1/E2.

En el marco de la presente invención, se proporcionan las siguientes definiciones:

“Alquilo” o “Alk” significa una cadena hidrocarbonada saturado, monovalente o divalente, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, metileno, etileno, propileno...

“Acilo” significa un grupo -COR, en el que R es un grupo alquilo como se ha definido al principio o un grupo fenilo, por ejemplo, un grupo acetilo, etilcarbonilo, benzoilo, etc.

“Acilamino” significa un grupo -NHC(O)R, en el que R es un grupo alquilo como se ha definido al principio.

“Acilaminoalquilo” significa un grupo -AlkNHC(O)R, en el que Alk y R son grupos alquilo como se ha definido al principio.

“Alcoxi” significa un grupo -Oalk, en el que Alk es un grupo alquilo como se ha definido al principio. Alcoxi comprende, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, ter-butiloxi...

“Arilo” significa un sistema aromático monocíclico o bicíclico que comprende de 4-10 átomos de carbono, entendiéndose que en el caso de un sistema bicíclico, uno de los anillo tiene un carácter aromático y el otro anillo es aromático o insaturado. Arilo comprende, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, indenilo, benzociclobutenilo, ...

“Heterociclo” significa un sistema monocíclico o bicíclico saturado, insaturado o aromático, fusionado, espirofusionado o puentado con 3-12 eslabones, que comprende 1-4 heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y posiblemente contiene 1 o 2 grupos oxo o tioxo, entendiéndose que en el caso de un sistema bicíclico, uno de los anillos puede tener un carácter aromático y el otro anillo es aromático o insaturado. Heterociclo comprende, por ejemplo, los grupos piperidilo, piperazilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piracinilo, piradizínilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, ...

“Alquiltio” significa un grupo -Salk, en el que Alk es un grupo alquilo como se ha definido al principio. Alquiltio comprende, por ejemplo, metiltio, etiltio, isopropiltio, heptiltio, etc.

“Arialaquilo” significa un grupo -Alk-Ar, en el que Alk representa un grupo alquilo como se ha definido al principio, y Ar representa un grupo arilo como se ha definido al principio.

“Atomo de halógeno” significa un átomo de flúor, bromo, cloro o yodo.

- 5 “Cicloalquilo” significa un sistema monocíclico o bicíclico saturado, fusionado o puenteado, que comprende 3-12 átomos de carbono, tales como el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, decalinilo, norbornilo, etc.
- 10 “Cicloalquenilo” significa un sistema monocíclico o bicíclico insaturado, fusionado o puenteado, que comprende 3-12 átomos de carbono, tales como el grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.
- 15 “Monoalquilamino” significa un grupo -NAlk, en el que Alk es un grupo alquilo como se ha definido al principio.
- 20 “Dialquilamino” significa un grupo -NAlkAlk', en el que Alk y Alk', cada uno representa, manera independiente uno del otro, un grupo alquilo como se ha definido al principio.
- 25 “Monoalquilamida” significa un grupo -C(O)NAlk, en el que Alk es un grupo alquilo como se ha definido al principio.
- 30 “Dialquilamida” significa un grupo -C(O)NAlkAlk', en el que Alk y Alk' representan cada uno independientemente uno del otro un grupo alquilo como se ha definido al principio.
- 35 “N-cicloalquilo” significa un radical cicloalquilo como se ha definido al principio, que comprende un átomo de nitrógeno, unido al resto de la molécula a través de este átomo. N-cicloalquilo, por ejemplo, comprende el grupo piperid-1-ilo o pirrolid-1-ilo.
- 40 “N-cicloalquenilo” significa un radical cicloalquenilo como se ha definido al principio, que comprende un átomo de nitrógeno, unido al resto de la molécula a través de este átomo. N-cicloalquenilo, por ejemplo, comprende el grupo tetrahidropiridin-1-ilo.
- 45 “Halogenoalquilo” significa una cadena hidrocarbonada saturado, lineal o ramificada, que comprende 1-6 átomos de carbono y sustituido por 1-6 átomos de halógeno tales como el grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc.
- 50 “Halogenoalcoxi” significa una cadena hidrocarbonada saturado, ramificada o lineal, que comprende 1-6 átomos de carbono y sustituida por 1-6 átomos de halógeno, la cadena está unida al compuesto a través de un átomo de oxígeno, tal como el grupo trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, etc.
- 55 “Halogenoalquiltio” significa una cadena hidrocarbonada saturado, lineal o ramificada, que comprende 1-6 átomos de carbono y sustituida por 1-6 átomos de halógeno, estando la cadena unida a través del átomo de azufre, tal como el grupo trifluorometiltio,...
- 60 “Grupo protector” o “grupo de protección”, significa el grupo que bloquea de manera selectiva el sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de manera que una reacción química puede llevarse a cabo de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido convencionalmente asociado con lo último en la síntesis química.
- 65 “Isomerismo” significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en el arreglo de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio son designados como “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno del otro se designan como “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes no superpuestas en un espejo se designan como “enantiómeros” o isómeros ópticos. “Estereoisómeros” se refiere a racematos, enantiómeros y diastereoisómeros.
- 70 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es generalmente seguro, no tóxico, y que no es biológicamente indeseable, tanto para uso veterinario y para uso farmacéutico humano.
- 75 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables como se define en la presente y que tienen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Deberá entenderse que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables comprenden las formas de adición del solvente (solvatos) o las formas cristalinas (formas polimorfas) tales como se define en la presente, de las mismas sales de adición de ácido o de bases. Una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables se describe de manera notable en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.
- 80 “Ácidos farmacéuticamente aceptables” significa las sales de ácido no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos o minerales. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, puede hacerse mención de manera no limitante, de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, nítrico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metansulfónico, canfórico, benzoico, toluensulfónico, etc.
- 85 “Bases farmacéuticamente aceptables” significa sales básicas no tóxicas derivadas de bases orgánicas o minerales, formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal es reemplazado por un ion metálico o se

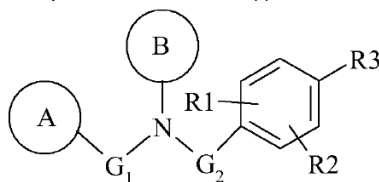
coordina a una base orgánica. Entre las bases farmacéuticamente aceptables, puede hacerse mención de manera no limitante al hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, trietilamina, terbutilamina, dietilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, dibenciletilendiamina, piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, bencilamina, arginina, lisina, histidina, glucosamina, hidróxidos de amonio cuaternario, etc.

Por "profármaco" significa un derivado químico del compuesto objeto de la presente invención, que genera *in vivo* el compuesto mediante una reacción química espontánea con el medio fisiológico, de manera notable mediante una reacción enzimática, una fotólisis y/o una reacción metabólica.

Por "radical profármaco de la función ácido" se entiende un grupo funcional lábil que generará *in vivo* una función ácido tras separarse del compuesto objeto de la presente invención, mediante una reacción química espontánea con el medio fisiológico, especialmente mediante una reacción enzimática, fotólisis y/o una reacción metabólica. Los radicales del profármaco con una función ácida comprenden especialmente un grupo éster, pivoiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo, metoximetilo o 5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo. Otros ejemplos se describen en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975) y en "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987).

En la presente solicitud de patente, los compuestos químicos se nombran de acuerdo con la nomenclatura IUPAC (La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada).

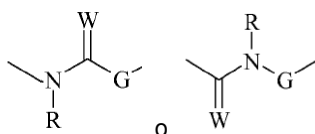
El objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I):



así como sus estereoisómeros,

en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, ramificada o lineal, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,



G₂ representa un grupo , en el que:

- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, o un radical profármaco, tal como carbamato, acetilo, dialquilaminoetilo o -CH₂-O-CO-Alk,
- G representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
- W representa un átomo de oxígeno, azufre o NH,

R₁ y R₂ idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, tio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquilo o halogenoalquilo,

R₃ representa un grupo ácido o un radical profármaco de la función ácido tal como un éster, o bien un bioisómero de la función ácido, tal como un tetrazol, fosfonato, fosfonamida, sulfonato o sulfonamida,

A representa un grupo arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o un heterociclo, cada uno eventualmente sustituido, y

B representa un grupo arilo o un heterociclo de 6 eslabones, cada uno eventualmente sustituido,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

A, como se ha definido al principio, puede estar sustituido por uno o dos grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

- 5
- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 - un grupo alcoxi, alquiltio, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, hidroxilo, tio, ciano, amino, monoalquilamino o dialquilamino,
- 10
- un grupo $-SO_nR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$ o $-NR'SO_2R''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 15
- un grupo alquilo o halogenoalquilo, estando el grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acilamino,
- 20
- un grupo arilo, arilalquilo, $-X$ -arilo, $-X$ -arilalquilo o $-Alk-X$ -arilo, en el que X representa $-O-$, $-NH-$, $-N(Alk)-$, $-N(COCH_3)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$ o $-CONH-$, cada uno sustituido en la parte arilo con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida,
- 25
- ✓ un grupo $-SO_nR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$ o $-NR'SO_2R''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 30
- un grupo heterociclo, $-Alk$ -heterociclo, $-X$ -heterociclo, $-X-alk$ -heterociclo o $-Alk-X$ -heterociclo, en el que X representa $-O-$, $-NH-$, $-N(Alk)-$, $-N(COCH_3)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$ o $-CONH-$, cada uno eventualmente sustituido en la parte heterociclo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 35
- ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilo o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
- 40
- ✓ un grupo $-SO_nR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$ o $-NR'SO_2R''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 45
- un grupo cicloalquilo, $-Alk$ -cicloalquilo, cicloalquenilo, $-Alk$ -cicloalquenilo, $-X$ -cicloalquilo, $-X-alk$ -cicloalquilo, $-X$ -cicloalquenilo, $-X-alk$ -cicloalquenilo, $-Alk-X$ -cicloalquilo, $-Alk-X$ -cicloalquenilo, en el que X representa $-O-$, $-NH-$, $-N(Alk)-$, $-N(COCH_3)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$ o $-CONH-$, cada uno eventualmente sustituido en la parte cíclica con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 50
- ✓ un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, u oxo o,
- 55
- ✓ un grupo $-SO_nR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$ o $-NR'SO_2R''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,

B como se ha definido al principio puede ser un arilo o un heterociclo de 6 eslabones, sustituido en posición orto con un grupo R_4 y eventualmente sustituido por un grupo R_5 , en el que:

- 60
- R_4 representa:
 - ✓ un grupo alquilo, $-NHAik$, $-NAikAlk'$, $-NHcicloalquilo$ o $-NAikcicloalquilo$, siendo Alk y Alk' idénticos o diferentes,
- 65
- ✓ un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, N-cicloalquilo o N-cicloalquenilo, cada uno eventualmente sustituido

por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, oxo o -X-arilo, y en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, SO₂-, -CO- o -CONH-, o

✓ un grupo arilo eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida o -X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-,

• R₅ representa:

✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

✓ un grupo hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, -NHacilo, ciano, acilo, ácido, éster, amida, monoalquilamida o dialquilamida,

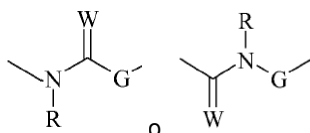
✓ un grupo alquilo o halogenoalquilo, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido por un grupo ciano, hidroxilo, alcoxi, ácido o éster,

✓ un grupo -SO_nAlk, -SO_nNH₂, -SO_nNHAlk o -SO_nNAIkAlk', en el que n tiene el valor de 1 o 2, y Alk y Alk' son idénticos o diferentes, o

✓ un grupo piperidina, oxopiperidina, morfolina o bien un grupo piperazina eventualmente sustituido por un grupo alquilo o acilo,

Los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,



G₂ representa un grupo , en el que:

• R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, o un radical profármaco, tal como carbamato, acetilo, dialquilaminoetilo o -CH₂-O-CO-Alk,

• G representa un enlace o una cadena hidrocarbonada, que comprende 1-4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos, y

• W representa un átomo de oxígeno, azufre o NH,

R₁ y R₂ idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, tio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquilo o halogenoalquilo,

R₃ representa un grupo ácido o un radical profármaco de la función ácido tal como un éster, o bien un bioisómero de la función ácido, tal como un tetrazol, fosfonato, fosfonamida, sulfonato o sulfonamida,

A representa un grupo arilo o heterociclo, estando cada uno eventualmente sustituido por uno o dos grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

• un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,

• un grupo alcoxi, alquiltio, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, hidroxilo, tio, ciano, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

• un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R'', -NR'COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n

tiene el valor de 1 o 2,

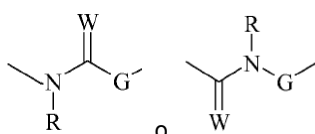
- 5
- un grupo alquilo o halogenoalquilo, estando el grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acilamino,
- 10
- ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
- 15
- ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 20
- un grupo heterociclo, -X-heterociclo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte heterociclo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 25
- ✓ un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilo o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
- 30
- ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, o
- 35
- un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, -X-cicloalquilo, -X-cicloalquenilo, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte cíclica con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, u oxo, o
- 40
- ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, y

45 B representa un grupo fenilo o piridina:

- sustituido en posición orto con un grupo N-cicloalquilo tal como piperidina o con un ciclohexilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, -X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, y/o
- eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o con un grupo alquilo o halogenoalquilo.

55 Los compuestos los cuales son aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,



60 G₂ representa un grupo , en el que:

- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, o un radical profármaco, tal como un carbamato, acetilo, dialquilaminoetilo o -CH₂-O-CO-ALK,

- G representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos, y

5

- W representa un átomo de oxígeno, azufre o NH-,

R₁ y R₂ idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, tio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquilo o halogenoalquilo,

10

R₃ representa un grupo ácido o un radical profármaco de la función ácido tal como un éster, o bien un bioisómero de la función ácido, tal como un tetrazol, fosfonato, fosfonamida, sulfonato o sulfonamida,

15

A representa un grupo arilo eventualmente sustituido por uno o dos grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
- un grupo alcoxi, alquiltio, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, hidroxilo, tio, ciano, amino, monoalquilamino o dialquilamino,
- un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R'', -NR'COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- un grupo alquilo o halogenoalquilo, estando el grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acilamino,
- un grupo arilo, arilalquilo, -X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno sustituido en la parte arilo con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

- ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
- ✓ un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R'', -NR'COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- un grupo heterociclo, -X-heterociclo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte heterociclo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
 - ✓ un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R'', -NR'COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, o
- un grupo cicloalquilo o -X-cicloalquilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte cíclica con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida u oxo, y

B representa un grupo fenilo o piridina:

65

- sustituido en posición orto con un grupo N-cicloalquilo tal como piperidina con un ciclohexilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un

ES 2 436 772 T3

átomo de hidrógeno, un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, -X-arilo, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, y/o

- eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o con un grupo alquilo o halogenoalquilo.

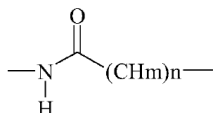
5

Los compuestos más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,

10

preferentemente un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende uno o dos átomos de carbono,



G₂ representa un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{(CHm)}_n \text{---}$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 4, y m es un número entero que tiene el valor de 1 o 2, preferentemente n tiene el valor de 1 o 2,

15

R₁ representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con relación a R₃,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con relación a R₃,

20

R₃ representa un grupo ácido o éster,

A representa un grupo arilo tal como fenilo, preferentemente sustituido:

25

- en posición meta o para con:

- un átomo de halógeno o un grupo alquilo, halogenoalquilo, ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o un grupo -XR, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o un grupo -SO_nR', -OCOR', -NR'-COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, o

35

- un grupo cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo, preferentemente N-cicloalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o un grupo -SO_nR', -OCOR', -NR'-COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo y n tiene el valor de 1 o 2,

40

- y/o en posición orto o meta con un grupo alquilo, y

45

B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo,

- sustituido en posición orto con un grupo heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidina, y/o
- sustituido en posición orto con un grupo alquilo, tal como un metilo.

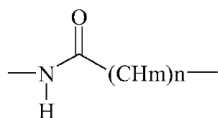
50

Los compuestos más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,

55

preferentemente un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 o 2 átomos de carbono,



G₂ representa un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{(CHm)}_n \text{---}$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 4, y m es un número entero que tiene el valor de 1 o 2, preferentemente n tiene el valor de 1 o 2,

R₁ representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con relación a R₃,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con relación a R₃,

R₃ representa un grupo ácido o éster,

A representa un grupo arilo tal como fenilo, preferentemente sustituido:

- en posición meta o para con:

- un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR, en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o acilo, o

- un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi, y

- y/o en posición orto o meta con un grupo alquilo, y

B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo,

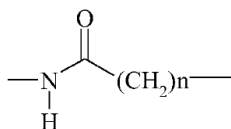
- sustituido en posición orto con un grupo heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidina, y/o

- sustituido en posición orto con un grupo alquilo, tal como metilo.

Los compuestos más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada, que comprende 1-4 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,

preferentemente un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 o 2 átomos de carbono,



G₂ representa un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{(CH}_2\text{)}_n \text{---}$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 4, preferentemente n tiene el valor de 1,

R₁ representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con relación a R₃,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con relación a R₃,

R₃ representa un grupo ácido o éster,

A representa un grupo arilo, tal como un fenilo, preferentemente sustituido en posición meta o para con:

- un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, halogenoalcoxi o -XR, en el que X representa -O- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o acilo, o

- un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como un grupo acilo, y

B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo,

- sustituido en posición orto con un grupo heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidina, y/o
- sustituido en posición orto con un grupo alquilo, tal como un metilo.

Los compuestos aún más preferidos se agrupan en el Cuadro I:

Tabla I

1	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-metoxi-fenil)-N ['] (2-(piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil)]-benzoico
2	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-N ['] (4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
3	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (3-metoxi-bencil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
4	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4-benciloxi-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
5	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N ['] [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
6	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
7	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-metoxi-fenil)-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
7a	5-Bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-metoxi-fenil)-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo
8	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-metoxi-bencil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
9	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N ['] (4-ciclohexil-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
10	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N ['] (4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
11	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4'-metoxi-bifenil-4-il)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
12	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N ['] (4-ciclohexiloxi-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
13	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-fenoxi-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
14	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N ['] [4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
15	Clorhidrato de ácido 4-{N ['] [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
16	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N ['] [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
16a	5-Bromo-4-{N ['] [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoato de metilo
17	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4-bencil-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
18	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4-bromo-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico
19	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (3'-acetil-bifenil-4-il)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico
20	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4'-acetil-bifenil-4-il)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico
21	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (3-fenoxi)-fenil]-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
22	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N ['] (4-fenilsulfanil)-fenil]-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
23	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4-bencensulfonil-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
24	Clorhidrato de ácido 4-[N ['] (4-bencensulfinil-fenil)-N ['] (2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
25	Clorhidrato de ácido 2-metoxi-4-{(E)-2-[N ['] (4-metoxi-fenil)-N ['] (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-

	vinil)-benzoico
26	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoico
27	Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
28	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico
29	Clorhidrato de ácido 4-[N'-(acetilamino-metil)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
30	Clorhidrato de ácido 4-[N'-(acetilamino-metil)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
31	Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico
32	Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico
33	Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico

El objeto de la presente invención también son las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, pueden ser composiciones que pueden administrarse en el organismo vía cualquier ruta de administración. De una manera no exhaustiva, la ruta de administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser tópica, enteral o parenteral, preferentemente una administración bucal, conjuntiva, cutánea, endotraqueal, intradérmica, intraepidérmica, intramuscular, intravascular, laríngea, nasal, oftálmica, oral, rectal, respiratoria, subcutánea, transcutánea o vaginal. Es generalmente ventajoso formular tales composiciones farmacéuticas como una sola dosis. Cada dosis comprende entonces una cantidad predeterminada del ingrediente activo, asociado con el vehículo, excipientes y/o adyuvantes adecuados, calculados con el fin de obtener un efecto terapéutico dado. Como un ejemplo de una sola dosis que puede administrarse vía una ruta oral, puede hacerse mención de tabletas, cápsulas de gelatina, gránulos y soluciones o suspensiones orales. Como un ejemplo de una sola dosis que puede administrarse vía una ruta tópica (especialmente para el tratamiento local de las verrugas genitales y perianales externas), puede hacerse mención de óvulos, geles, cremas, lociones, soluciones y parches.

Las formulaciones adecuadas para las formas de dosificación seleccionadas son conocidas y se describen en, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19^a edición, 1995, Mack Publishing Company, y por lo tanto, se pueden preparar fácilmente por alguien con experiencia en la técnica.

Se sabe que la dosificación varía de un individuo a otro, dependiendo de la naturaleza y la intensidad de la enfermedad, la ruta de administración seleccionada, el peso, la edad y el sexo del paciente; en consecuencia, las dosificaciones efectivas deben determinarse de acuerdo con estos parámetros por el especialista en esta cuestión. Como una indicación, las dosificaciones efectivas pueden variar entre 1 y 500 mg diariamente.

El objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula (I) para tratar o prevenir una infección por el virus del papiloma, preferentemente en humanos.

30 El objeto de la presente invención es también el uso de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la replicación del virus del papiloma, inhibiendo la formación del complejo de la proteína E1/E2.

El objeto de la presente invención es además el uso de los compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco pretendido para tratar o prevenir la infección por el virus del papiloma, preferentemente, en humanos.

35 El objeto de la presente invención es en particular el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco pretendido para tratar o prevenir la infección por un virus del papiloma de bajo riesgo, tales como VPH6, VPH7, VPH11, VPH13, VPH32, VPH34, VPH40, VPH42, VPH43, VPH44, VPH53, VPH54, VPH55, VPH57, VPH58, VPH74, VPH91.

40 El objeto de la presente invención es en particular el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco pretendido para tratar o prevenir una infección por VPH6 y/o VPH11.

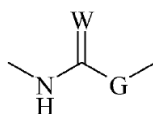
45 Así, el objeto de la presente invención es también el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco para tratar o prevenir lesiones y enfermedades asociadas con las infecciones por el virus del papiloma.

El objeto de la presente invención es en particular, el uso de los compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco pretendido para tratar y prevenir las verrugas anogenitales, tales como condilomas acuminados y condilomas

planos, papilomas laríngeos, de la conjuntiva o bucales y otras lesiones epiteliales tales como papilomatosis recurrente respiratoria y neoplasias intraepiteliales de bajo grado y de alto grado, papulosis bowenoide, verrugas (verruca común, verruga plantar, verruga mirmecia, verrugas superficiales, verruga plana, etc.), epidermodisplasia verruciforme, carcinomas, en particular, carcinomas anogenitales, y todas las lesiones que están asociadas con el virus del papiloma.

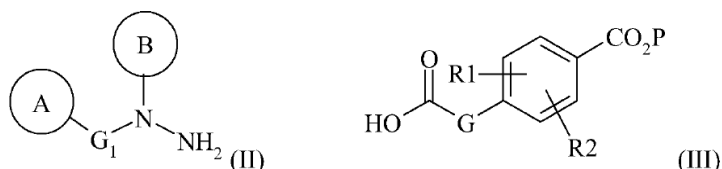
El objeto de la presente invención es en particular, el uso de compuestos de fórmula (I) para preparar un fármaco pretendido para tratar o prevenir las verrugas anogenitales, tales como condilomas acuminados y condilomas planos, papilomas laríngeos, de la conjuntiva o bucales y otras lesiones epiteliales, tales como papilomatosis recurrentes respiratorias y neoplasias intraepiteliales de bajo grado y todas las lesiones que están asociadas con el virus del papiloma.

Los compuestos, objetos de la presente invención, se pueden preparar de acuerdo con las varias rutas de síntesis descritas aquí posteriormente.



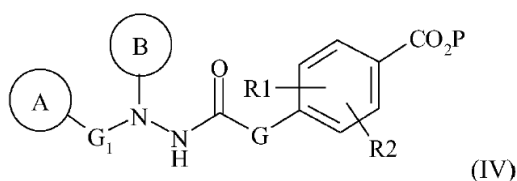
Los compuestos en el que G_2 representa el radical como se ha definido al principio, se puede preparar de la siguiente manera.

Cuando W representa un átomo de oxígeno, los precursores de éster de los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de los intermediarios de las siguientes fórmulas (II) y (III):

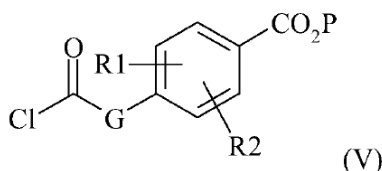


en la fórmula (II), A, B y G_1 , son como se ha definido al principio. En la fórmula (III), R_1 , R_2 y G, son como se ha definido al principio y P representa un grupo que protege una función ácido, tal como un alquilo de (C_1 - C_4) lineal o ramificado.

En este caso, el acoplamiento peptídico se lleva a cabo entre los compuestos (II) y (III), por ejemplo en la presencia de DESI en un medio básico y apolar con el fin de conducir al compuesto de fórmula (IV):

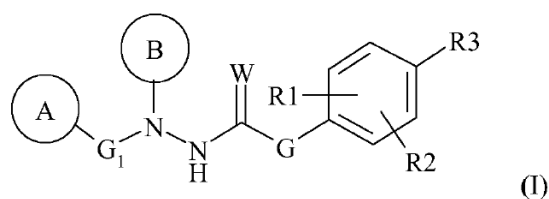


El compuesto (IV) también se puede obtener de la siguiente manera. El compuesto (III) se transforma en el cloruro ácido correspondiente de fórmula (V) mediante la acción de cloruro de tionilo, por ejemplo,



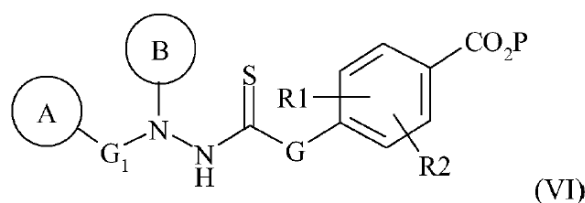
en las que R_1 , R_2 , G y P son como se ha definido al principio y que se hacen reaccionar en el compuesto (II).

A continuación, la desprotección del grupo $-CO_2P$ del compuesto de fórmula (IV) se realiza mediante hidrólisis, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I)



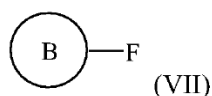
en la que W representa un átomo de oxígeno y R₃ es como se ha definido al principio.

- 5 Llegado el caso, el compuesto de fórmula (I) obtenido tras la terminación de la etapa de desprotección o bien el compuesto de fórmula (IV), se hace reaccionar con un reactivo de Lawesson, de manera que el compuesto de fórmula (VI) se puede obtener:



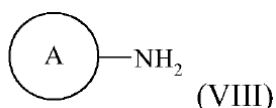
- 10 el cual, después de la hidrólisis, corresponde al caso en que W representa un átomo de azufre en la fórmula (I). El reactivo de Lawesson puede, por ejemplo, ser el [2,4-bis(4-metoxifenil)1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro (Lawesson et al., Bull. Soc. Chim Belg., 1978, 87, 229).

- 15 En el caso en que G₁ representa un enlace, los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (VII):

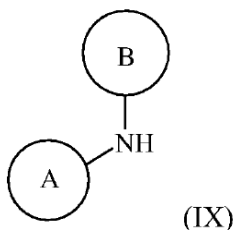


- 20 en la que B es como se ha definido al principio.

Los compuestos de fórmula (VII) se someten a una sustitución nucleofílica aromática, en un medio básico y polar en la presencia de los compuestos (VIII) de fórmula:

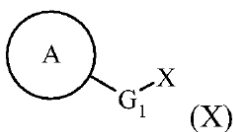


- 25 en la que A es como se ha definido al principio y G₁ representa un enlace, y los compuestos de fórmula (IX) se obtienen:



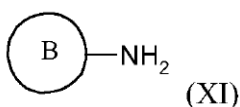
- 30 en la que A y B son como se ha definido al principio.

- 35 En el caso en que G₁ representa una cadena hidrocarbonada como se ha definido en la fórmula (I), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar:

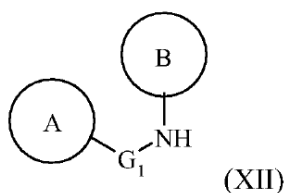


en la que A y G_1 son como se ha definido al principio y X representa un átomo de halógeno, bajo condiciones básicas y polares, con un compuesto de fórmula (XI):

5



en la que B es como se ha definido al principio, y los compuestos de fórmula (XII) se obtienen:



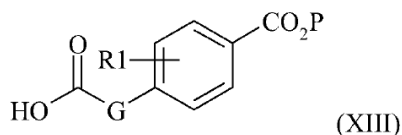
10

en la que A, B y G_1 son como se ha definido al principio;

15 Los compuestos de las fórmulas (IX) y (XII) se colocan en la presencia de nitrito de sodio en un medio ácido y a continuación se reducen mediante un hidruro, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio (J Org. Chem. 1953, 18, 971, J. Org. Chem. 1954, 19, 1157, y J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 3192), con el fin de obtener los compuestos de fórmula (II) como se ha definido al principio.

20 En el caso en que R_2 representa un átomo de hidrógeno o bromo, los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos de la literatura (J. Med. Chem. 1998, 41, 5219 o la WO 0135900).

En el caso en que R_2 representa un átomo de cloro, los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener haciendo reaccionar cloruro de sulfurilo en un medio ácido con un precursor de fórmula (XIII):



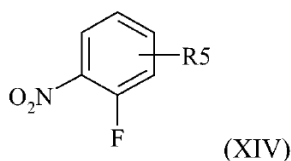
25

en la que R_1 , G y P son como se ha definido al principio.

30 Los compuestos de las fórmulas (VII), (VIII), (X) y (XI) son ya sea compuestos comerciales o compuestos obtenidos de acuerdo con los procedimientos conocidos de la síntesis orgánica fácilmente accesibles y fácilmente entendidos por alguien con experiencia en la técnica.

35 En el caso preferido en que B es un fenilo sustituido por una piperidina, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis.

En el caso en que G_1 representa un enlace, los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XIV):

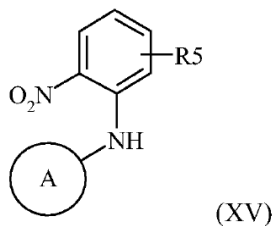


40

en la que R_5 es como se ha definido al principio.

Los compuestos de fórmula (XIV) se someten a una sustitución nucleofílica aromática en un medio básico y polar en

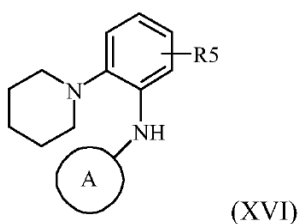
la presencia de los compuestos (VIII), y los compuestos de fórmula (XV) se obtienen:



5 en la que A y R₅ son como se ha definido al principio.

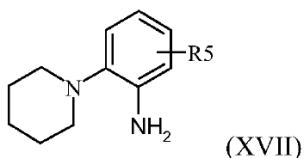
Los compuestos de fórmula (XV) se reducen mediante cloruro de estaño en un medio polar (Tet. Lett. 1984, 25 (8), 839), y a continuación se hacen reaccionar con un dibromoalcano, por ejemplo, dibromopentano en un medio básico y apolar (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6 (5), 563), conduciendo a los compuestos de fórmula (XVI):

10

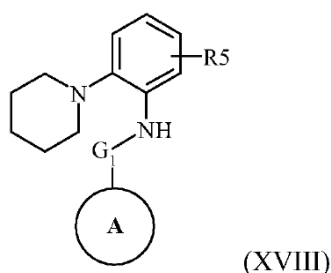


en la que A y R₅ son como se ha definido al principio.

15 En el caso en que G₁ representa una cadena hidrocarbonada, como se ha definido en la fórmula (I), el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar bajo condiciones básicas y polares, con un compuesto de fórmula (XVII):



20 en la que R₅ es como se ha definido al principio, y los compuestos de fórmula (XVIII) se obtienen:

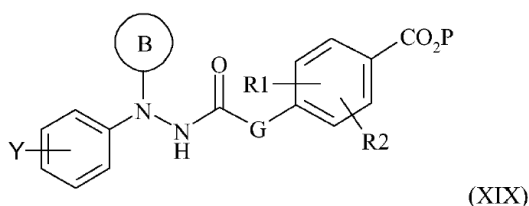


en la que A, G₁ y R₅ son como se ha definido al principio.

25 Los compuestos de fórmula (XVI) y (XVIII) se colocan en la presencia de nitruro de sodio en un medio ácido y a continuación se reducen mediante un hidruro, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio con el fin de obtener los compuestos de fórmula (II) como se ha definido al principio.

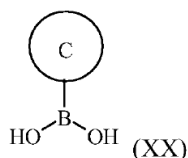
30 En el caso particular en que A representa un fenilo sustituido y G₁ es un enlace, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis.

El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar:



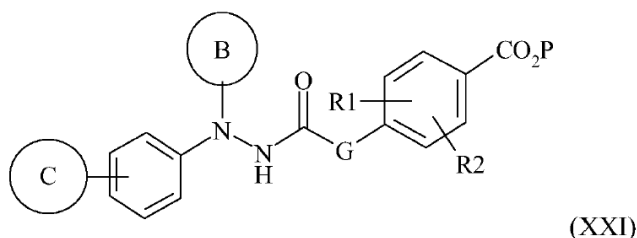
en la que B, G, R₁, R₂ y P son como se ha definido al principio y Y representa un halógeno tal como bromo o yodo o un grupo triflato, bajo condiciones básicas para el acoplamiento al paladio, con un compuesto de fórmula (XX):

5



en la que C representa un arilo o un heterociclo sustituido en varias formas, conduciendo al compuesto (XXI) de fórmula:

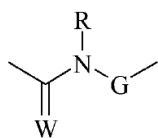
10



en la que B, C, G, R₁, R₂ y P son como se ha definido al principio.

15 A continuación, el compuesto (XXI) se hace reaccionar bajo condiciones de saponificación básicas con el fin de conducir al compuesto de fórmula general (I).

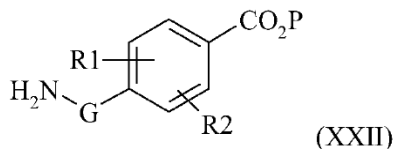
Los compuestos en los que



20 G₂ representa el radical W , como se ha definido al principio, se pueden preparar de la siguiente manera.

Los compuestos de fórmula (IX) o (XII) como se describió al principio, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XXII):

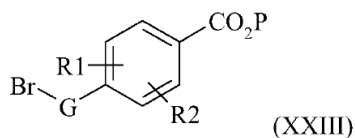
25



en la que R₁, R₂, G y P son como se ha definido al principio,

30 ya sea directamente en la presencia de trifosgeno, por ejemplo, o mediante la transformación anterior de uno de los precursores en cloruro de carbamoilo. Y a continuación se lleva a cabo una hidrólisis final.

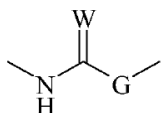
El compuesto (XXII) se puede obtener a partir del compuesto (XXIII) de fórmula:



en la que R₁, R₂, G y P son como se ha definido al principio,

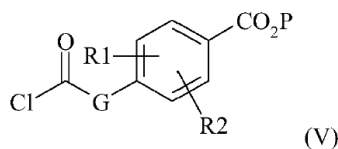
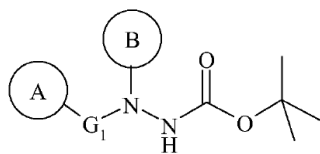
5 haciendo reaccionar el compuesto (XXIII) en la presencia de hexametilentetramina (HMTA) en un solvente apolar seguido por tratamiento ácido.

Los compuestos en los que



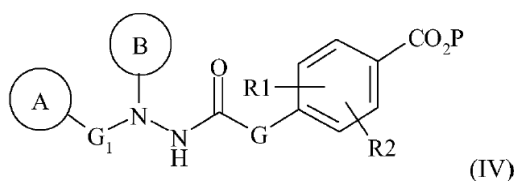
10 G₂ representa el radical , como se ha definido al principio, también se puede preparar de la siguiente manera.

Cuando W representa un átomo de oxígeno, los precursores de éster de los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de los siguientes intermediarios de las fórmulas (XXIV) y (V):

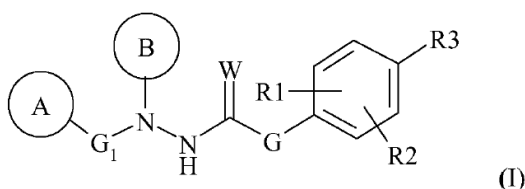


15 En la fórmula (XXIV), A, B y G₁, son como se ha definido al principio. En la fórmula (V), R₁, R₂ y G son como se ha definido al principio y P representa un grupo que protege una función ácido, tal como un alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado.

20 En este caso, el compuesto (V) se hace reaccionar con en el compuesto (XXIV) en un medio ácido con el fin de conducir al compuesto de fórmula (IV):

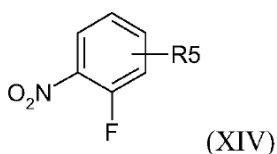


25 A continuación, la desprotección del grupo -CO₂P del compuesto de fórmula (IV) se realiza mediante hidrólisis, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I):



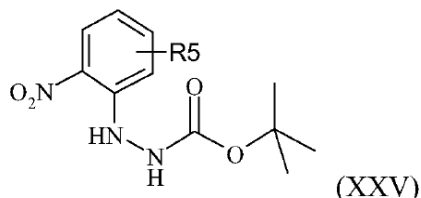
30 en la que W representa un átomo de oxígeno y R₃ es como se ha definido al principio.

35 En el caso preferido en que B es un fenilo sustituido por una piperidina y G₁ representa un enlace, los compuestos de fórmula (XXIV) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XIV):



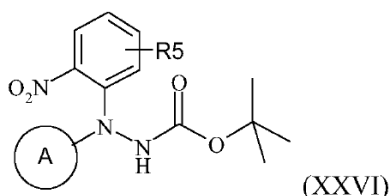
en la que R₅ es como se ha definido al principio.

5 Los compuestos de fórmula (XIV) se someten a una sustitución nucleofílica aromática en un medio polar en la presencia de Boc-hidrazina comercial, y los compuestos de fórmula (XXV) se obtienen:



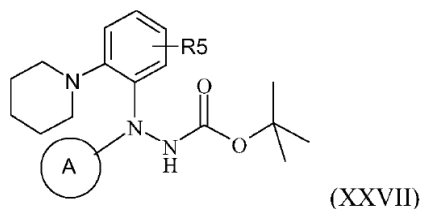
en la que R₅ es como se ha definido al principio.

10 El compuesto de fórmula (XXV) se coloca en la presencia de óxido de manganeso (Org. Letters, 2006, 8, 1, 43), y a continuación se somete a una reacción de N-arilación conduciendo a los compuestos de fórmula (XXVI):



15 en la que A y R₅ son como se ha definido al principio.

20 Los compuestos de fórmula (XXVI) se reducen mediante hidrogenación catalítica, y cuando se hacen reaccionar con un dibromoalcano o un cloruro ácido, por ejemplo, cloruro de 5-bromovalerilo en un medio básico y apolar, y a continuación se someten a ciclización en un medio básico y polar tal como mediante hidruro de sodio en dimetilformamida y finalmente se reducen mediante borano, con el fin de conducir al compuesto de fórmula (XXVII):



25 en la que A y R₅ son como se ha definido al principio.

El objeto de la presente invención también es la síntesis de los intermediarios correspondientes a los compuestos (II) agrupados en el Cuadro (II).

30 **Tabla II**

a	<i>N</i> -(4-metoxi-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
b	<i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)- <i>N</i> -(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina
c	<i>N</i> -(3-metoxi-bencil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
d	<i>N</i> -(4-benciloxi-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
e	<i>N</i> -[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
f	<i>N</i> -[2-(4-metoxi-fenil)-etil]- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
g	<i>N</i> -(4-metoxi-fenil)- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
h	<i>N</i> -(4-metoxi-bencil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
i	<i>N</i> -(4-ciclohexil-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
j	<i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)- <i>N</i> -(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina
k	<i>N</i> -(4'-metoxi-bifenil-4-il)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
l	<i>N</i> -(4-ciclohexiloxi-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
m	<i>N</i> -(4-fenoxi-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
n	<i>N</i> -[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina

o	<i>N</i> -[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
p	<i>N</i> -(4-bencil-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
q	<i>N</i> -(4-bromo-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
r	<i>N</i> -(3-fenoxi-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
s	<i>N</i> -(4-fenilsulfanil-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
t	<i>N</i> -(4-bencil-fenil)- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
u	<i>N</i> -(4'-metoxi-bifenil-4-il)- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
v	<i>N</i> -(4-benzoil-fenil)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
w	<i>N</i> -[4'-(2-metil-[1,3]ditian-2-il)-bifenil-4-il]- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina
x	<i>N</i> -(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)- <i>N</i> -(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan por cualquiera de sus significados.

5 Los productos de inicio utilizados son productos comerciales o productos preparados de acuerdo con procedimientos de operación conocidos a partir de los productos comerciales o conocidos por alguien con experiencia en la técnica. Las diferentes preparaciones conducen a la síntesis de los intermediarios útiles para preparar los compuestos de la invención.

10 Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos y las preparaciones se determinaron de acuerdo con las técnicas espectrométricas usuales (resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (MS), incluyendo electrorroció (ES), punto de fusión (MP) etc.), y la pureza se determinó mediante cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y se confirmó mediante análisis elemental.

Abreviaturas utilizadas en los procedimientos de operación:

- 15
- AIBN: 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
 - TLC: cromatografía de capa fina
 - EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 - DMAP: 4-dimetilaminopiridina

20

 - DMSO: sulfóxido de dimetilo
 - DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
 - HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 - TFA: ácido trifluoroacético

25 **Preparación 1: 4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo**

El 4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1998, 41, 5219 o en la patente WO 0135900.

30 **Preparación 2: 5-bromo-4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo**

El 5-bromo-4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo se obtiene a partir de la preparación 1, de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO 0135900.

35 **Preparación 3: 5-cloro-4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo**

300 mg de 4-carboximetil-2-metoxi-benzoato de metilo de la preparación 1 se colocaron en 6 ml de ácido acético, se le agregaron 110 µl de cloruro de sulfurilo (1 equivalente). Todo se sometió a reflujo durante 6 horas. Después de la evaporación del solvente, el producto de reacción crudo se purificó sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 80/20, a continuación 60/40), conduciendo a 165 mg del compuesto deseado.

40

Rendimiento: 47%

HPLC: 96%

45 MS: MH⁺ 259/261.

Preparación 4: 4-((E)-2-carboxi-vinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

50 **Etapas 1: 4 bromometil-2-metoxi-benzoato de metilo**

A 5,38 g de 2-metoxi-4-metil-benzoato de metilo en 20 ml de tetracloruro de carbono se le agregaron 5,3 g de N-bromosuccinimida (1 equivalente) y 490 mg de AIBN (0,1 equivalente) lejos de la luz directa. Todo se sometió a reflujo mediante calentamiento durante la noche. El medio de reacción se evaporó bajo presión reducida y a continuación se purificó sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 90/10), conduciendo a 3,73 g del

55

producto deseado.

Rendimiento: 48%

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,76 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

HPLC: 96%

MS: MH^+ 259/261.

10

Etapa 2: 4-Hidroximetil-2-metoxi-benzoato de metilo

A 1,5 g del producto obtenido en la etapa previa en 25 ml de dioxano, se le agregó una suspensión de 2,55 g (4,4 equivalentes) de carbonato de calcio en 25 ml de agua. Todo se calentó durante 6 horas a 100°C. Después de la evaporación del medio de reacción, el producto crudo se tomó en diclorometano, se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N. El medio de reacción se extrajo varias veces con diclorometano, se recolectaron las fases orgánicas y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, conduciendo a 1,10 g del producto deseado.

15

20 Rendimiento: 96%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,78 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 3: 4-formil-2-metoxi benzoato de metilo

25

A 1,10 g del producto obtenido en la etapa previa en 20 ml de dioxano, se le agregaron 4,87 g de óxido de manganeso activado (10 equivalentes). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y a continuación se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 90/10, y a continuación 80/20), conduciendo a 540 mg del producto deseado.

30

Rendimiento: 50%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

35

Etapa 4: 4-((E)-2-ter-butoxicarbonil-vinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

A 720 μl de dietilfosfonoacetato de ter-butilo (1,1 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano enfriado a 0°C bajo una atmósfera inerte, se le agregaron 307 mg de ter-butanolato de sodio (1,15 equivalentes). Todo se agitó durante 30 minutos a 0°C y a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución enfriada a 0-4°C de 540 mg del aldehído obtenido en la etapa 3 en 1 ml de tetrahidrofurano, se agregó gota a gota a la mezcla previa también enfriada a 0°C. La agitación se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos antes de dejar que la temperatura se elevara nuevamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio se hidrolizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto de reacción crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 95/5), conduciendo a 500 mg del producto esperado.

40

45

Rendimiento: 61%

^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,48-7,66 (masa aromática, 3H), 6,70 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)

50

HPLC: 93%

55

MS: MH^+ 293.

Etapa 5: 4-((E)-2-carboxi-vinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

A 100 mg del diéster obtenido en la etapa previa en 1,6 ml de diclorometano, se le agregaron 0,8 ml de ácido trifluoroacético. Todo se agitó durante una hora a temperatura ambiente y a continuación se evaporó bajo presión reducida con una mezcla de tolueno y diclorometano como cosolventes.

60

Rendimiento: 99%

65

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,57-7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)

HPLC: 90%.

5

Preparación 5: 5-bromo-4-((E)-2-carboxi-vinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

Etapa 1: 5-bromo-4-bromometil-2-metoxi-benzoato de metilo

10 A 2,5 g de 2-metoxi-4-metil benzoato de metilo en 15 ml de ácido acético, se le agregaron gota a gota 550 µl de bromo (1,1 equivalentes) a temperatura ambiente. Todo se agitó durante una noche, hasta la desaparición completa del producto inicial (rastreado mediante TLC). El medio de reacción se hidrolizó mediante una solución de sosa 1 N, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron bajo presión reducida, conduciendo a 2,72 g de un aceite amarillo pálido, el cual se cristalizó.

15

Rendimiento: 83%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H)

20

HPLC: 85%

MS: MH⁺ 336/338/340.

Etapa 2: 5-bromo-4-hidroximetil-2-metoxi-benzoato de metilo

25

El producto (880 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 de la preparación 4 a partir de 1,3 g del producto de la etapa previa en la presencia de 1,7 g de carbonato de calcio.

Rendimiento: 83%

30

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,96 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H)

HPLC: 96%

35

MS: MH⁺ 275/277.

Etapa 3: 5-bromo-4-formil-2-metoxi-benzoato de metilo

40 El producto (725 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 de la preparación 4, utilizando 875 mg del alcohol previo en la presencia de 2,8 g de óxido de manganeso activado.

Rendimiento: 83%

45

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 10,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H)

HPLC: 96%

MS: MH⁺ 273/275.

50

Etapa 4: 5-bromo-4-((E)-2-ter-butoxicarbonilvinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

El producto (860 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 de la preparación 4, utilizando 725 mg del aldehído previo en la presencia de 688 µl de dietilfosonoacetato de ter-butilo y 293 mg de ter-butanolato de sodio.

55

Rendimiento estimado: 87%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,55 (s, 9H)

60

HPLC: 63%

MS: MH⁺ 371/373

Etapa 5: 5-bromo-4-((E)-2-carboxi-vinil)-2-metoxi-benzoato de metilo

El producto (489 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 de la preparación 4, utilizando 860 mg del éster cinámico previo en la presencia de 5 ml de ácido trifluoroacético.

5 Rendimiento: 67%

^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

10 HPLC: 89%

MS: MH^+ 315/317.

15 **Ejemplo 1: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (1)**

Etapa 1: (4-metoxi-fenil)-(2-nitro fenil)-amina

20 A 3,7 ml de 2-fluoro-nitrobenceno se le agregaron 8,73 g de 4-metoxianilina (2 equivalentes). Todo se calentó a 110°C durante la noche. El medio se tomó en acetato de etilo, se lavó de manera sucesiva con agua, una solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró bajo presión reducida. Con la cromatografía sobre gel de sílice del residuo (éter de petróleo/acetato de etilo: 90/10), se aislaron 8,63 g del producto deseado.

25 Rendimiento: 99%

^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,98 (m, 3H), 6,79 (t, 1H), 3,78 (s, 3H)

30 HPLC: 100%.

Etapa 2: N-(4-metoxi-fenil)benzen-1,2-diamina

35 A una solución de 4 g del producto obtenido en la etapa previa en 80 ml de etanol, se le agregaron 18,5 g de hidrato de cloruro de estaño (5 equivalentes). Todo se sometió a reflujo durante 5 horas y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El medio se hidrolizó bajo condiciones frías, se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (tolueno y a continuación tolueno/acetato de etilo: 95/5), conduciendo a 2,9 g del producto esperado.

Rendimiento: 82%

45 ^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 6,89 (d, 1H), 6,75 (m, 7H), 6,50 (t, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,67 (s, 3H)

HPLC: 100%.

Etapa 3: (4-metoxi-fenil)-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina

50 A una solución de 2,5 g de la anilina obtenida al principio en 15 ml de tolueno, se le agregaron de manera sucesiva 2,47 g de carbonato de sodio (2 equivalentes) y 1,6 ml de dibromopentano (1 equivalente). Todo se sometió a reflujo durante 24 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, el carbonato de sodio se eliminó mediante filtración y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo, éter de petróleo/acetato de etilo: 98/2), conduciendo a 1,72 g del producto deseado.

Rendimiento: 52%

60 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,10 (m, 4H), 6,92 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,60 (m, 2H)

HPLC: 100%.

Etapa 4: N-(4-metoxi fenil)-N-(2-piperidin-1-ilfenil)-hidrazina (a)

5 806 mg del producto obtenido en la etapa previa, se solubilizaron en 10 ml de ácido acético. A esta solución enfriada entre 5 y 15°C, se le agregó gota a gota una solución de 1,14 g de nitrato de sodio en 3 ml de agua (5,8 equivalentes). Después de 10 minutos de agitación, se agregó hielo en el medio de reacción, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y a continuación se secó *in vacuo*.

Se obtuvo un polvo marrón que corresponde al intermediario nitroso (seguido mediante TLC y RMN).

10 Este intermediario no purificado, tomado en 8 ml de éter dietílico, se enfrió directamente a 10°C. A esta solución se le agregó una suspensión de 119 mg de hidruro de litio y aluminio (1,1 equivalentes) en 2 ml de éter dietílico. Todo se agitó durante 1 hora hasta la completa desaparición del producto de inicio (rastreado mediante TLC). El medio de reacción se vertió en una solución de sosa 1 N y se extrajo varias veces con éter dietílico. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, conduciendo a un residuo que se purificó mediante cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo: 95/5). Se obtuvieron 382 mg del producto correspondiente a la hidrazina como un aceite rosa.

Rendimiento: 45%

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,08 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,57 (m, 2H).

Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxifenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]benzoato de metilo

25 A una solución de 367 mg del compuesto previo en 10 ml de diclorometano, se le agregaron 412 mg del ácido de la preparación 2 (1,1 equivalentes), 260 mg de EDCI (1,1 equivalentes) y 45 mg de DMAP (0,3 equivalentes). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente, y se calentó llegado el caso, hasta la completa desaparición de la hidrazina de inicio (tiempo > 15 horas), y a continuación se hidrolizó y se extrajo con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de sosa 1 N y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 72/25, y a continuación 70/30), conduciendo a 546 mg del producto esperado.

35 Rendimiento: 76%

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,72 (m, 4H), 3,79 (2s amplio, 8H), 3,69 (s, 3H), 2,50 (s amplio, 4H), 1,12 (m, 6H)

40 HPLC: 96%.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2 metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2 piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (1)

45 A una solución de 100 mg del producto obtenido en la etapa 5, en 2 ml de dioxano, se le agregaron 343 µl de una solución de sosa 1 N (2 equivalentes). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se tomó en una cantidad mínima de agua y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N hasta un pH de 1. En el presente caso, la extracción con diclorometano permitió que se aislara el producto de reacción crudo. Después de la evaporación, el residuo se tomó en éter. Un precipitado se formó, el cual se filtró y se lavó conduciendo a 52 mg del producto esperado como un clorhidrato.

Rendimiento: 50%

55 P. f.: 109°C (descomposición)

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₀BrN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 53,22; H, 5,42; N, 6,65.

Encontrado: C, 52,84; H, 5,08; N, 6,24.

60 HPLC: 97%

MS: MH⁺ 568/570.

Ejemplo 2: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxifenil)hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (2)**Etapa 1: (2-Nitro-fenil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina**

A 374 μ l del 2-fluoro-nitrobenceno en 2 ml de DMSO, se le agregaron 962 μ l de 4-trifluorometoxianilina (2 equivalentes) y 636 mg de ter-butanolato de potasio (1,6 equivalentes). Todo se calentó a 110°C durante 3 horas. Una vez que la reacción se terminó, el medio se tomó en una cantidad mínima de diclorometano, se hidrolizó y a continuación se extrajo. La fase orgánica se lavó de manera sucesiva con agua y a continuación con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo (ciclohexano y a continuación ciclohexano/acetato de etilo: 99/1), permitió que se aislaran 575 mg del producto deseado.

Rendimiento: 54%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,25-7,38 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,83 (t, 3H)

HPLC: 97%

MS: MH^+ 299.

Etapa 2: N-(4-Trifluorometoxi fenil)-bencen-1,2-diamina

El producto (600 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 570 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,16 g de hidrato de cloruro de estaño en 10 ml de etanol.

Rendimiento: cuantitativo

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,01-7,12 (m, 4H), 6,73-6,86 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,30 (s amplio, 1H)

HPLC: 96%

MS: MH^+ 269.

Etapa 3: (2-Piperidin-1-il-fenil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina

El producto (350 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 1, utilizando 513 mg de la anilina previa como un sustrato y 261 μ l de dibromopentano en la presencia de 405 mg de carbonato de sodio en 5 ml de tolueno.

Rendimiento: 54%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,83 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,59 (m, 2H).

Etapa 4: N-(2-Piperidin-1-il-fenil)-N-(4-trifluorometoxifenil)-hidrazina (b)

El producto (180 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 345 mg del derivado previo como un producto inicial y 410 mg de nitrito de sodio en 4 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso que se redujo con 28 mg de hidruro de litio y aluminio en 4 ml de éter dietílico.

Rendimiento: 50%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,04-7,22 (masa aromática, 8H), 3,09 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 2H)

MS: MH^+ 352.

Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-(N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxifenil)-hidrazinocarbonilmetil)-benzoato de metilo

El producto (250 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 1, utilizando 176 mg de la hidrazina precedente como un sustrato y 167 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato en la presencia de 106 mg de EDCI y 18 mg de DMAP.

Rendimiento: 78%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,32 y 9,35 (2s en proporciones de 70/30, 1H), 7,93 y 7,99 (2s en proporciones de 30/70, 1H), 6,74-7,50 (m, 9H), 3,70-4,07 (3s, 8H), 2,67 (m, 4H), 1,43-1,56 (m, 6H)

5 HPLC: 98%

MS: MH⁺ 636/638.

10 **Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxifenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (2)**

A una solución de 100 mg del producto obtenido en la etapa 5 en 2 ml de dioxano, se le agregaron 1,6 ml de una solución de sosa 1 N (10 equivalentes). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se tomó en una cantidad mínima de agua y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N hasta un pH de 1. Se formó un precipitado, el cual se filtró, se tomó en éter y se lavó conduciendo a 52 mg del producto esperado como un clorhidrato.

Rendimiento: 69%

20 P. f.: 157°C (descomposición)

Análisis elemental calculado para C₂₈H₂₇BrF₃N₃O₅·1HCl·1H₂O: C, 49,68; H, 4,47; N, 6,21. Encontrado: C, 50,01; H, 4,62; N, 5,91.

25 HPLC: 98%

MS: MH⁺ 622/624.

30 **Ejemplo 3: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (3)**

Etapa 1: (3-metoxi-bencil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

A 1 g de 2-piperidinoanilina en 10 ml de DMF se le agregaron 795 µl de bromuro de 3-metoxibencilo (1 equivalente) y 1,57 g de carbonato de potasio (2 equivalentes). Todo se calentó a 100°C durante 2-3 horas, hasta la desaparición de la anilina de inicio. El medio se vertió sobre hielo y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. Mediante cromatografía sobre gel de sílice del residuo (ciclohexano/acetato de etilo: 99/1), pueden aislarse 1,46 g del producto deseado.

40 Rendimiento: 87%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,26 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,81 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (s amplio, 4H), 1,69 (s amplio, 6 H)

45 HPLC: 97%

MS: MH⁺ 297.

50 **Etapa 2: N-(3-Metoxi-bencil)-N-(2 piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (c)**

De acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, el intermediario nitroso (376 mg) se obtiene mediante la extracción con acetato de etilo del medio de reacción amortiguado a pH 7 utilizando 353 mg del derivado previo como un producto de inicio, y 477 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético. Una suspensión de 180 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 5 ml de éter dietílico se aplicó a este intermediario durante 2 horas 30 con reflujo, conduciendo a 138 mg de hidrazina después de la purificación.

Rendimiento: 37%

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,26 (m, 1H), 6,91-7,11 (masa aromática, 6H), 6,80 (dd, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 1,59-1,79 (m, 6H).

65 **Etapa 3: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-metoxibencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo**

El producto (183 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 1, utilizando 137 mg de

la hidrazina previa como un sustrato y 160 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato en la presencia de 101 mg de EDCI y 16 mg de DMAP.

Rendimiento: 70%

5

HPLC: 100%

MS: MH⁺ 596/598.

10 **Etapa 4: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-metoxibencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (3)**

El producto (152 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

15

Rendimiento: 82%

P. f.: 109-112°C

20 Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 53,92; H, 5,62; N, 6,50. Encontrado: C, 54,08; H, 5,67; N, 5,79.

HPLC: 100%

25 MS: MH⁺ 582/584.

Ejemplo 4: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benciloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (4)

30 **Etapa 1: (4-Benciloxi-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina**

A 600 µl de 2-fluoro-nitrobenceno, 6 ml de DMSO, se le agregaron 1,7 g de 4-(benciloxi)anilina (1,5 equivalentes) y 1,02 g de ter-butanolato de potasio (1,6 equivalentes). Todo se calentó a 110°C durante 1 hora 30. El medio se hidrolizó a continuación y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo (ciclohexano/acetato de etilo: 99/1), permitió que se aislaran 754 mg del producto deseado.

35

Rendimiento: 41%

40

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,40 (s amplio, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,23-7,45 (m, 6H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,71 (t, 1H), 5,09 (s, 2H)

MS: MH⁺ 321.

45

Etapa 2: N-(4-Benciloxi-fenil)-bencen-1,2-diamina

El producto (653 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 754 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,66 g de hidrato de cloruro de estaño en 12 ml de etanol.

50

Rendimiento: 95%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,68-7,37 (masa aromática, 13H), 5,01 (s, 2H)

55

HPLC: 82%

MS: MH⁺ 291.

60 **Etapa 3: (4-benciloxi-fenil)-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina**

A una solución de 653 mg de la anilina obtenida previamente en 4 ml de tolueno, se le agregaron de manera sucesiva 940 µl de DIPEA (2,4 equivalentes) y 305 µl de dibromopentano (1 equivalente). Todo se sometió a reflujo durante 2 horas hasta la desaparición completa de la anilina de inicio. Después de regresar a la temperatura ambiente, el medio de reacción se hidrolizó y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano y a continuación

65

ciclohexano/acetato de etilo: 99,5/0,5), conduciendo a 480 mg del producto deseado.

Rendimiento: 60%

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,31-7,41 (m, 5H), 7,05-7,15 (m, 4H), 6,95 (m, 3H), 6,78 (t, 3H), 6,53 (s amplio, 1H), 5,06 (s, 2H)

HPLC: 94%

10 MS: MH^+ 359.

Etapa 4: N-(4-benciloxifenil)-N-(2 piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (d)

15 El producto (202 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 488 mg del derivado previo como un producto de inicio, y 545 mg de nitrito de sodio en 5 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se redujo mediante 74 mg de hidruro de litio y aluminio (2 equivalentes) en 5 ml de éter dietílico.

Rendimiento: 40%

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,73-7,40 (masa aromática, 13H), 4,94 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,43 y 1,50 (m, 2H)

25 **Etapa 5: 4-[N'-(4-benciloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo**

El producto (193 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 1, utilizando 202 mg de la hidrazina previa como un sustrato y 180 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato en la presencia de 114 mg de EDCI y 20 mg de DMAP.

30 Rendimiento: 54%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,37 (s amplio, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,05-7,30 (m, 2H), 6,70-6,84 (m, 5H), 4,99 (d, 2H), 3,68-4,08 (3s, 8H), 2,66 (m,4H), 1,43-1,63 (m, 6H).

35 **Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benciloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (4)**

40 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa. Con una purificación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 30% de acetonitrilo/ H_2O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), seguido por el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 N, el producto deseado puede aislarse como un clorhidrato (40 mg).

45 Rendimiento: 21%

P. f.: 114°C

HPLC: 98%

50 MS: MH^+ 644/646.

Ejemplo 5: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (5)

55 **Etapa 1: 1-Nitro-4-(4-fluoro-fenoxi)-benceno**

A una solución de 1,5 ml de 4-fluoronitrobenceno en 28 ml de dimetilformamida, se le agregaron de manera sucesiva 1,75 g de 4-fluoronitrobenceno (1,1 equivalentes) y 2,15 g de carbonato de potasio (1,1 equivalentes). Todo se calentó a 150°C durante 4 horas 30. Después de regresar a la temperatura ambiente, el medio se vertió sobre hielo y se colocó bajo agitación durante 30 minutos. Se formó un precipitado, el cual se filtró, se enjuagó con agua y a continuación se secó (3,02 g).

65 Rendimiento: 91%

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) 8,20 (d, 2H), 6,97-7,16 (masa aromática, 6H).

Etapa 2: 4-(4-fluoro-fenoxi)fenilamina

A una solución de 3,02 del producto obtenido en la etapa previa en 50 ml de etanol, se le agregaron 14,6 g de hidrato de cloruro de estaño (5 equivalentes). Todo se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de regresar a la temperatura ambiente, el medio se vertió sobre hielo, se basificó a un pH de 10 por medio de una solución de sosa 4 N y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, conduciendo a 2,6 g del producto esperado.

10 Rendimiento: cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,82-7,03 (masa aromática, 6H), 6,71-6,79 (m, 2H)

MS: MH⁺ 204.

Etapa 3: [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-(2-nitro-fenil)-amina

El producto (790 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 900 µl de 2-fluoro-nitrobenceno y 2,6 g del producto obtenido en la etapa previa en la presencia de 1,53 g de ter-butanolato de potasio en 9 ml de DMSO.

20 Rendimiento: 28%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,46 (s amplio, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,05-7,19 (masa aromática, 7H), 6,77 (t, 1H)

HPLC: 92%

MS: MH⁺ 325.

Etapa 4: N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-bencen-1,2-diamina

El producto (637 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 750 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,61 g de hidrato de cloruro de estaño en 12 ml de etanol.

35 Rendimiento: 93%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,17-7,13 (masa aromática, 12H)

40 HPLC: 92%

MS: MH⁺ 295.

Etapa 5: [4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (715 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 635 mg del derivado previo como un producto de inicio, 294 µM de dibromopentano y 905 µl de DIPEA en 4 ml de tolueno.

50 Rendimiento: 91%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,79-7,26 (masa aromática, 12H), 6,63 (s amplio, 1H), 2,84 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,60 (m, 2H)

HPLC: 98%

55 MS: MH⁺ 363.

Etapa 6: N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (e)

El producto (275 mg) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 715 mg del derivado previo como un producto inicial y 791 mg de nitrito de sodio en 7 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, que se redujo mediante 150 mg de hidruro de litio y aluminio (2 equivalentes) en 7 ml de éter dietílico.

65 Rendimiento: 37%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,83-7,19 (masa aromática, 12H), 3,00 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,58 (m, 2H).

Etapa 7: 5-Bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxibenzoato de metilo

5 El producto (336 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 1, utilizando 275 mg de la hidrazina previa como un sustrato y 243 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato en la presencia de 154 mg de EDCI y 27 mg de DMAP.

10 Rendimiento: 69%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s amplio, 1H), 7,98 (d, 1H), 6,73-7,50 (masa aromática, 13H), 3,69-4,13 (3s, 8H), 2,72 (m, 4H), 1,46-1,60 (m, 6H)

15 HPLC: 95%

MS: MH⁺ 662/664.

Etapa 8: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxibenzoico (5)

20 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa de una fracción (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 30% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda 220 y 254 nm), seguido por el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 N, el producto esperado pudo aislarse como un clorhidrato (43 mg).

Rendimiento estimado: 44%

30 P. f.: 224-231°C

Análisis elemental calculado para C₃₃H₃₁BrFN₃O₅·1HCl·1H₂O: C, 56,38; H, 4,88; N, 5,98. Encontrado: C, 56,28; H, 4,91; N, 5,78.

35 HPLC: 98%

MS: MH⁺ 648/650.

Ejemplo 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-{N'-[2-(4-metoxifenil)-etil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (6)

Etapa 1: [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina

45 A 1 g de 2-piperidinoanilina en 10 ml de DMF, se le agregaron 1,72 ml de cloruro de 4-metoxifenetilo (2 equivalentes) y 2,35 g de carbonato de potasio (3 equivalentes). Todo se calentó a 100°C durante 60 horas y a continuación se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. Con varias cromatografías sobre gel de sílice del residuo (éter de petróleo, éter de petróleo/acetato de etilo: 98/2), 255 mg del producto deseado pudieron aislarse.

50 Rendimiento: 14%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,17 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 4,77 (s amplio, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,72 (s amplio, 4H), 1,57 (m, 6H).

Etapa 2: N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (f)

60 El producto (160 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 250 mg del derivado previo como un producto inicial y 322 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso que se redujo mediante 103 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

Rendimiento: 61%

65 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,80-7,38 (masa aromática, 8H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,93 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 6H)

HPLC: 88%

MS: MH⁺ 326.

5 **Etapa 3: 5-Bromo-2-metoxi-4-{N'-[2-(4-metoxifenil)-etil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-benzoato de metilo**

10 A una solución de 160 mg del compuesto previo en 3 ml de dimetilformamida, se le agregaron 164 mg del ácido de la preparación 2 (1,1 equivalentes), 104 mg de EDCI (1,1 equivalentes) y 73 mg de HOBt (1,1 equivalentes). El medio de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se calentó a 40°C durante 1 hora 30. El producto de reacción crudo se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. Una primera
15 pudo aislar el producto, el cual se purificó a continuación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 30% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), conduciendo a 90 mg del producto deseado como una sal de TFA.

20 Rendimiento: 25%

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 12,15 (s amplio, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (d, 3H), 6,76 (d, 2H), 3,86 y 3,83 (2s, 10H), 3,73 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,34 (m, 2H).

25 HPLC: 99%

MS: MH⁺ 610/612.

30 **Etapa 4: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-{N'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}benzoico (6)**

El producto (63 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

35 Rendimiento: 68%

P. f.: 162-176°C

40 Análisis elemental calculado para: C₃₀H₃₄BrN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 54,59; H, 5,80; N, 6,37. Encontrado: C, 54,65; H, 5,31; N, 5,85.

HPLC: 90%

MS: MH⁺ 596/598.

45 **Ejemplo 7: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-{N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-benzoico (7)**

50 **Etapa 1: (4-metoxi-fenil)-(2-metil-6-nitro-fenil)-amina**

El producto (487 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1 g de 2-fluoro-3-metil-nitrobenzoceno y 1,19 g de 4-metoxianilina en la presencia de 1,16 g de ter-butanolato de potasio en 9 ml de DMSO.

55 Rendimiento: 29%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,99 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,78 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

60 **Etapa 2: N-2-(4 metoxi-fenil)-3-metil-bencen-1,2-diamina**

El producto (428 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 487 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,13 g de hidrato de cloruro de estaño en 6 ml de etanol.

Rendimiento: 99%

65 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,99 (t, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,52 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Etapa 3: (4-metoxi fenil)-(2 metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (250 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 425 mg del derivado previo como un producto de inicio, 253 µl de dibromopentano y 778 µl de DIPEA en 8 ml de tolueno.

Rendimiento: 45%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,95 (m, 3H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,73 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,59 (m, 6H).

Etapa 4: N-(4-metoxi-fenil)-N-(2-metil-6-piperidinil-il-fenil)-hidrazina (g)

De acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, el intermediario nitroso (270 mg) se obtiene mediante la extracción con diclorometano a partir del medio de reacción amortiguador a pH 7, utilizando 250 mg del derivado previo como un producto de inicio y 337 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético. Una suspensión de 126 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano aplicada a este intermediario durante 1 hora con reflujo, puede conducir a 129 mg de hidrazina después de la purificación.

Rendimiento: 49%

MS: MH⁺ 312.

Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo (7a)

A una solución de 129 mg del ácido obtenido en la preparación 2 (1,1 equivalentes) en 4 ml de diclorometano, se le agregaron 100 µl de cloruro de tionilo (3,3 equivalentes) y 1 gota de dimetilformamida. Todo se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se evaporó bajo presión reducida. Al cloruro ácido así obtenido, tomado en 4 ml de tolueno, se le agregaron de manera sucesiva una solución de 129 mg de la hidrazina previa en 3 ml de tolueno y 65 µl de trietilamina (1,1 equivalentes). El medio se calentó durante la noche a 40°C y a continuación después de regresar a la temperatura ambiente, se hidrolizó y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 35% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), conduciendo a 110 mg del producto esperado como una sal de TFA.

Rendimiento: 37%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 12,52 (s amplio, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (m, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,79-2,01 (m, 5H), 1,50 (m, 1H)

HPLC: 93%

MS: MH⁺ 596/598.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]benzoico (7)

El producto (61 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 53%

P. f.: 155-168°C

Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1,75H₂O: C, 53,55; H, 5,66; N, 6,46. Encontrado: C, 53,28; H, 5,69; N, 6,12.

HPLC: 100%

MS: MH⁺ 582/584.

Ejemplo 8: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (8)**Etapa 1: (4-metoxi-bencil)-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina**

5 El producto (644 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 3, utilizando 1 g de 2-piperidinoanilina, 982 µl de bromuro de 4-metoxibencilo (1,2 equivalentes) y 1,6 g de carbonato de potasio (2 equivalentes) en 10 ml de DMF.

10 Rendimiento: 40%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,42 (d, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,81 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,99 (s amplio, 4H), 1,82 (m, 6H)

15 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 297.

Etapa 2: N-(4-Metoxi-bencil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (h)

20 El producto (275 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 290 mg del derivado previo como un producto inicial y 392 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 140 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

25 Rendimiento: 90%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,23 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 1,59-1,77 (m, 6H)

30 HPLC: 96%

MS: MH⁺ 312.

Etapa 3: 5-bromo-2 metoxi-4-(N'-(4 metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil)-benzoato de metilo

35 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 7, utilizando 161 mg del ácido de la preparación 2 y 116 µl de cloruro de tionilo en la presencia de una gota de dimetilformamida para formar el cloruro ácido y 150 mg de la hidrazina previa en la presencia de 74 µl de trietilamina para el acoplamiento. Con una purificación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 35% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), 80 mg del producto esperado pudieron aislarse como una sal de TFA.

45 Rendimiento: 23%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 11,90 (s amplio), 10,57 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,76 (m, 3H), 4,47 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,78, 3,86 y 3,89 (3s, 9H), 3,64 (s, 2H), 2,95-3,15 (m, 3H), 1,93 y 2,09 (2m, 5H), 1,49 (m, 1H)

50 HPLC: 93%

MS: MH⁺ 596/598.

Etapa 4: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2 metoxi-4-[N'-(4-metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (8)

55 El producto (36 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

60 Rendimiento: 43%

P. f.: 140-171°C

65 Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1,75H₂O: C, 53,55; H, 5,66; N, 6. 46. Encontrado: C, 53,52; H, 5,58; N, 5,97.

HPLC: 98%

MS: MH⁺ 582/584.

5 **Ejemplo 9: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (9)**

10 ***Etapa 1: (4-ciclohexil-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina***

El producto (280 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 400 µl de 2-fluoro-nitrobenceno y 1 g de 4-ciclohexilanilina en la presencia de 683 mg de ter-butanolato de potasio en 4 ml de DMSO.

15 Rendimiento: 25%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,47 (s amplio, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,10-7,24 (m, 3H), 6,71 (t, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,35-1,95 (2m, 10H)

20 HPLC: 87%

MS: MH⁺ 297.

25 ***Etapa 2: N-(4-ciclohexilfenil)-bencen-1,2-diamina***

El producto (154 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 280 mg del derivado previo como un producto de inicio y 1,07 g de hidrato de cloruro de estaño en 4 ml de etanol.

Rendimiento: 61%

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,95-7,12 (m, 4H), 6,68-6,82 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 1,40 y 1,80 (2m, 10H)

HPLC: 91%

35 MS: MH⁺ 267.

Etapa 3: (4-ciclohexil-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

40 El producto (395 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 700 mg del derivado precedente como un producto de inicio, 357 µl de dibromopentano y 1,1 ml de DIPEA en 10 ml de tolueno.

Rendimiento: 45%

45 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,30 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 5H), 6,97 (t, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,64 (s amplio, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 1,35-1,90 (m, 16H).

Etapa 4: N-(4-Ciclohexil-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (i)

50 El producto (80 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 200 mg del derivado precedente como un producto de inicio y 240 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 181 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

Rendimiento: 38%

55 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,75-7,25 (masa aromática, 8H), 4,75 (s amplio), 2,97 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 1,25-1,90 (masa alifática, 16H)

MS: MH⁺ 350.

60 ***Etapa 5: 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexilfenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoato de metilo***

65 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el Ejemplo 6, utilizando 70 mg de la hidrazina previa y 67 mg del ácido de la preparación 2, en la presencia de 42 mg de EDCI y 30 mg de HOBt en 3 ml de dimetilformamida. Con una purificación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2

x 150 mm, medio isocrático 50% de acetonitrilo/H₂O + 0,050% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), 32 mg del producto esperado pudieron aislarse como una sal de TFA.

Rendimiento: 21%

5

HPLC: 93%

MS: MH⁺ 634/636.

10 ***Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (9)***

El producto (22 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido a partir de la etapa previa.

15

Rendimiento: 68%

P. f.: 163-181°C

20 Análisis elemental calculado para C₃₃H₃₈NrN₃O₄·1HCl·0,75H₂O: C, 59,11; H, 6,09; N, 6,27. Encontrado: C, 59,23; H, 6,25; N, 6,03.

HPLC: 93%

25 MS: MH⁺ 620/622.

Ejemplo 10: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (10)

30 ***Etapa 1: (2-metil-6-nitro-fenil)-(4-trifluorometoxifenil)-amina***

El producto (1,92 g) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1 g de 2-fluoro-3-metil-nitrobenceno y 1,3 ml de 4-trifluorometoxi-anilina en la presencia de 1,16 g de terbutanolato de potasio en 10 ml de DMSO.

35

Rendimiento: 95%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,19 (s amplio), 7,97 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,74 (d, 2H), 2,11 (s, 3H)

40

HPLC: 75%

MS: MH⁺ 313.

45 ***Etapa 2: 3-metil-N-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-bencen-1,2-diamina***

El producto (901 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 1,92 g del derivado precedente como un producto de inicio y 6,94 g de hidrato de cloruro de estaño en 25 ml de etanol.

50

Rendimiento: 52%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,07 (m, 3H), 6,73 (m, 2H), 6,53 (d, 2H), 5,10 (s amplio, 1H), 3,99 (s amplio, 2H), 2,18 (s, 3H)

55

HPLC: 90%

MS: MH⁺ 283.

60 ***Etapa 3: (2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina***

El producto (890 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el Ejemplo 4, utilizando 900 mg del derivado precedente como un producto de inicio, 433 µl de dibromopentano y 1,3 ml de DIPEA en 15 ml de tolueno.

65

Rendimiento: 79%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,04 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 6,19 (s amplio, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,56 (m, 6H)

HPLC: 96%

5

MS: MH⁺ 351.

Etapa 4: N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina (j)

10 El producto (270 mg) contaminado por la amina de inicio, se obtiene de acuerdo con la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 450 mg del derivado precedente como un producto de inicio y 514 mg de nitrito de sodio en 4 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 355 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

15 Rendimiento estimado: 23%

MS: MH⁺ 366.

Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo

20 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 400 mg de la hidrazina precedente y 365 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 231 mg de EDCl y 163 mg de HOBt en 4 ml de dimetilformamida. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 35% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), fue posible aislar 260 mg del producto esperado como una sal de TFA.

25 Rendimiento: 36%

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 12,26 (s amplio, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,09 (m, 3H), 6,62 (d, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,52 (m, 1H)

35 HPLC: 95%

MS: MH⁺ 650/652.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (10)

40 El producto (166 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

45 Rendimiento: 62%

P. f.: 128°C (descomposición)

50 Análisis elemental calculado para C₂₉H₂₉BrF₃N₃O₅·1HCl·1H₂O: C, 50,41; H, 4,67; N, 6,08. Encontrado: C, 50,02; H, 4,68; N, 5,82.

HPLC: 96%

MS: MH⁺ 636/638.

Ejemplo 11: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxibifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (11)

Etapa 1: (4-bromo-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina

60 El producto (6,49 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 3,73 ml de 2-fluoro-nitrobenceno y 7,31 g de 4-bromoanilina en la presencia de 6,36 g de ter-butanolato de potasio en 120 ml de DMSO.

65 Rendimiento: 62%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,38 (s amplio, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,17 (t, 3H), 6,81 (t,

1H)

HPLC: 99%

5 MS: MH⁺ 293/295.**Etapa 2: N-(4-bromofenil)-bencen-1,2-diamina**

10 El producto (571 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 723 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,78 g de hidrato de cloruro de estaño en 7 ml de etanol.

Rendimiento: 88%

15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,26 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,60 (d, 1H)

HPLC: 97%

MS: MH⁺ 263/265.**Etapa 3: (4-bromo-fenil)-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina**

20 El producto (1,03 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 1,35 g del derivado previo como un producto de inicio, 698 µl de dibromopentano y 2,1 ml de DIPEA en 13 ml de tolueno.

25 Rendimiento: 61%

¹H RMN (COCl₂, 300 MHz) δ (ppm): 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,56 (s amplio, 1H), 2,82 (t, 4H), 1,57-1,74 (m, 6H)

30 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 331/33.**Etapa 4: (4'-metoxi-bifenil-4-il)-(2 piperidin-1-il-fenil)-amina**

35 A una solución de 554 mg del derivado bromado obtenido previamente en 14 ml de una mezcla 50:50 de metanol/tolueno, se le agregaron de manera sucesiva 380 mg de ácido fenilborónico (1,5 equivalentes), 96 mg de tetracis paladio (0,05 equivalentes), 212 mg de cloruro de litio (3 equivalentes) y 4,17 ml de una solución 1 molar de carbonato de calcio. Todo se sometió a reflujo durante 2 horas. El producto de reacción crudo se extrajo con acetato de etilo varias veces; las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida.

40 El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo y a continuación éter de petróleo/acetato de etilo: 99/1), conduciendo a 260 mg del producto esperado.

45 Rendimiento: 43%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,53 (m, 4H), 7,38 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,97-7,10 (m, 3H), 6,88 (td, 1H), 6,76 (s amplio, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,87 (t, 4H), 1,52-1,78 (m, 6H)

50 HPLC: 80%

MS: MH⁺ 359.**Etapa 5: N-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (k)**

55 El producto (141 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 203 mg del derivado previo como un producto inicial y 226 mg de nitrito de sodio en 1,5 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 179 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

60 Rendimiento: 64%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,49 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,93 (m, 4H), 6,87 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,92 (m, 4H), 1,39 (m, 6H)

65

HPLC: 90%

MS: MH⁺ 374.

5 **Etapa 6: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxibifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo**

10 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 141 mg de la hidrazina previa y 126 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 79 mg de EDCI y 56 mg de HOBt en 6 ml de dimetilformamida. Con una purificación mediante cromatografía en fase inversa (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 50% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm), 9 mg del producto esperado pudieron aislarse como una sal de TFA.

15 Rendimiento (no optimizado): 3%

HPLC: 75%

MS: MH⁺ 658/660.

20 **Etapa 7: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-(N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil)-benzoico (11)**

25 El producto (7,3 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 o el Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 92%

HPLC: 80%

30 MS: MH⁺ 644/646.

Ejemplo 12: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexiloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (12)

35 **Etapa 1: 1-ciclohexiloxi-4-nitro-benceno**

40 A 3,9 g de ciclohexanol (1,1 equivalentes) colocados en la presencia de 2,12 g de hidruro de sodio (1,5 equivalentes) bajo agitación durante 10 minutos, se le agregó una solución de 5 g de 4-fluoronitrobenceno en 75 ml de dimetilformamida. Todo se calentó a 60°C durante 5 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, el medio se hidrolizó y el producto de reacción crudo se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. Con la cromatografía sobre gel de sílice del residuo (ciclohexano y a continuación ciclohexano/acetato de etilo: 98/2 y 90/10), fue posible el aislamiento de 6,06 g del producto deseado.

45 Rendimiento: 78%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,16 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,37 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,35-1,65 (m, 6H)

50 HPLC: 98%

MS: [M+Na]⁺ 244.

55 **Etapa 2: 4-ciclohexiloxi-fenilamina**

El producto (4,48 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 5, utilizando 6,06 g del derivado previo como un producto de inicio y 30,9 g de hidrato de cloruro de estaño en 59 ml de etanol.

Rendimiento: 87%

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,76 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,42 (s amplio, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,28-1,60 (m, 6H)

HPLC: 88%

65 MS: MH⁺ 192.

Etapa 3: (4-ciclohexiloxi fenil)-(2-nitro-fenil)-amina

5 El producto (4,27 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 2,95 ml de 2-fluoro-nitrobenzoceno y 4,48 g del producto obtenido en la etapa previa en la presencia de 4,18 g de ter-butanolato de potasio en 108 ml de DMSO.

Rendimiento: 59%

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,40 (s amplio, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,35-1,60 (m, 6H)

HPLC: 86%

15 MS: MH⁺ 313.

Etapa 4: N-(4-ciclohexiloxi-fenil)-bencen-1,2-diamina

20 El producto (3,43 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 4,27 g del derivado previo como un producto de inicio y 15,42 g de hidrato de cloruro de estaño en 27 ml de etanol.

Rendimiento: 88%

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,04 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,72-6,84 (m, 6H), 4,14 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 6H).

HPLC: 92%

30 MS: MH⁺ 283.

Etapa 5: (4-ciclohexiloxi-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

35 El producto (1,55 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 3,43 g del derivado previo como un producto de inicio, 1,65 ml de dibromopentano y 5,1 ml de DIPEA en 49 ml de tolueno.

Rendimiento: 36%

40 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,07 (m, 4H), 6,80-6,98 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (s amplio, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 1,35-2,05 (m, 16H)

HPLC: 99%

45 MS: MH⁺ 351.

Etapa 6: N-(4-ciclohexiloxifenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (I)

50 El producto (118 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 500 mg del derivado previo como un producto inicial y 571 mg de nitrito de sodio en 4 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 431 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

Rendimiento: 23%

55 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,00-7,18 (m, 5H), 6,94 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,77 (s amplio, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,24-1,67 (m, 12H)

HPLC: 94%

60 MS: MH⁺ 366.

Etapa 7: 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexiloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxibenzoato de metilo

65 El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 50 mg de la hidrazina previa y 46 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 29 mg de EDCI y 20 mg de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida. Con una purificación mediante cromatografía en fase inversa de una fracción (condiciones;

columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 45% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm) 57 mg del producto esperado pudieron aislarse como una sal de TFA.

Rendimiento estimado: 54%

5

HPLC: 92%

MS: MH⁺ 650/652.

10 **Etapa 8: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexiloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (12)**

El producto (61 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

15

Rendimiento: 85%

P. f.: 145-180°C

20

HPLC: 91%

MS: MH⁺ 636/638.

25 **Ejemplo 13: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenoxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (13)**

Etapa 1: (2-nitrofenil)-(4-fenoxi-fenil)-amina

30 El producto (2,03 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 3,7 ml de 2-fluoro-nitrobenceno y 7,88 g de 4-fenoxianilina en la presencia de 6,36 g de ter-butanolato de potasio en 34 ml de DMSO.

Rendimiento: 18%

35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,44 (s amplio, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 6H), 6,76 (m, 1H)

HPLC: 80%

40 MS: MH⁺ 307.

Etapa 2: N-(4-fenoxi-fenil)-bencen-1,2-diamina

45 El producto (709 mg) se obtiene mediante hidrogenación catalítica en la presencia de 203 mg de 10% de paladio sobre carbono en 40 ml de etanol.

Rendimiento: 38%

50 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,30 (m, 2H), 6,90-7,12 (m, 7H), 6,70-6,85 (m, 4H)

HPLC: 100%

MS: MH⁺ 277.

55 **Etapa 3: (4-fenoxifenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina**

El producto (799 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 709 mg del derivado previo como un producto de inicio, 350 µl de dibromopentano y 1,07 ml de DIPEA en 10 ml de tolueno.

60 Rendimiento: 82%

¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 7,40 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 6,95 (m, 4H), 3,37 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 1,61 (m, 2H)

65 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 345.

Etapa 4: N-(4-fenoxi-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (m)

5 El producto (185 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 400 mg del derivado previo como un producto inicial y 420 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 319 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

10 Rendimiento: 49%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,92-7,26 (m, 13H), 4,82 (s amplio, 2H), 2,97 (m, 4H), 1,55-1,69 (2m, 6H)

HPLC: 97%

15

MS: MH⁺ 360.

Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenoxifenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo

20

El producto (270 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 185 mg de la hidrazina previa y 172 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 108 mg de EDCI y 76 mg de HOBt en 3 ml de dimetilformamida.

25 Rendimiento: 81%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s amplio, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,75-7,50 (masa aromática, 14H), 3,70-3,94 (3s, 8H), 2,68 (m, 4H), 1,46-1,59 (m, 6H)

30 HPLC: 77%

MS: MH⁺ 644/646.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenoxifenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (13)

35

El producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa. Con la purificación mediante cromatografía en fase inversa de una fracción (condiciones: columna C18, 21,2 x 150 mm, medio isocrático 35% de acetonitrilo/H₂O + 0,05% de TFA, velocidad de flujo: 15 ml/minuto, longitudes de onda: 220 y 254 nm) seguido por el tratamiento con una solución de ácido clorhídrico 1 N, el producto esperado pudo aislarse como un clorhidrato (89 mg).

40

Rendimiento: 32%

45 P. f.: 232-235°C

Análisis elemental calculado para C₃₃H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1H₂O: C, 57,86; H, 5,15; N, 6,13. Encontrado: C, 57,74; H, 5,01; N, 5,89.

50 HPLC: 97%

MS: MH⁺ 630/632.

Ejemplo 14: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (14)

55

Etapa 1: [4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-(2-nitrofenil)-amina

60 El producto (609 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 840 µl de 2-fluoro-nitrobenceno y 2,1 g de 4-(clorofenoxi)-anilina en la presencia de 1,43 g de ter-butanolato de potasio en 20 ml de DMSO.

Rendimiento: 22%

65 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,21 (d, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H), 6,97-7,14 (m, 5H), 6,77 (t, 1H)

HPLC: 97%

MS: MH⁺ 341/343.

5 **Etapa 2: N-[4-(4-cloro fenoxi)fenil]-bencen-1,2-diamina**

El producto (524 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 609 mg del derivado previo como un producto inicial y 2 g de hidrato de cloruro de estaño en 10 ml de etanol.

10 Rendimiento: 94%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,73-7,38 (masa aromática, 12H)

HPLC: 100%

15

MS: MH⁺ 311/313.

Etapa 3: [4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

20 El producto (596 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 684 mg del derivado previo como un producto de inicio, 300 µl de dibromopentano y 920 µl de DIPEA en 15 ml de tolueno.

Rendimiento: 71%

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,80-7,28 (masa aromática, 12H), 6,66 (s amplio, 1H), 2,86 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,61 (m, 2H)

HPLC: 99%

30 MS: MH⁺ 379/381.

Etapa 4: N-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (n)

35 El producto (80 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 300 mg del derivado previo como un producto inicial y 317 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 120 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano.

Rendimiento: 26%

40

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,86-7,25 (masa aromática, 12H), 2,98 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,56 (m, 2H)

HPLC: 83%

45 MS: MH⁺ 394/396.

Etapa 5: 5-bromo-4-{N'-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoato de metilo

50 El producto (86 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 80 mg de la hidrazina previa y 68 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 43 mg de EDCI y 30 mg de HOBt en 3 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 62%

55

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s amplio, 1H), 7,97 (d, 1H), 6,75-7,52 (masa aromática, 13H), 3,67-3,91 (3s, 8H), 2,68 (m, 4H), 1,42-1,59 (m, 6H)

HPLC: 94%

60

MS: MH⁺ 678/680.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico (14)

65

El producto (52 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2,

utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 62%

5 P. f.: 153,5-163,5°C

HPLC: 95%

MS: MH⁺ 664/666.

10 **Ejemplo 15: Clorhidrato de ácido 4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (15)}**

15 ***Etapa 1: [4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-(2-metil-6-nitro-fenil)-amina***

El producto (790 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 900 µl de 2-fluoro-3-metil-nitrobenceno y 2,6 g de 4-(4-fluorofenoxi)-fenilamina obtenida en la etapa 2 del Ejemplo 5 en la presencia de 2,36 g de ter-butanolato de potasio en 80 ml de DMSO.

20 Rendimiento: 40%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,38 (s amplio, 1H), 1,98 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,87-7,06 (masa aromática, 35 7H), 6,76 (d, 2H), 2,08 (s, 3H)

25 HPLC: 84%

MS: MH⁺ 339.

30 ***Etapa 2: N²-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-3-metil-bencen-1,2-diamina***

El producto (1,58 g) se obtiene mediante hidrogenación de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 13.

Rendimiento: 87%

35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,83-7,01 (masa aromática, 7H), 6,67 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,92 (s amplio, 1H), 3,89 (s amplio, 2H), 2,18 (s, 3H)

HPLC: 98%

40 MS: MH⁺ 309.

Etapa 3: [4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

45 El producto (1,16 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 1,58 g del derivado previo como un producto de inicio, 700 µl de dibromopentano y 2,14 ml de DIPEA en 30 ml de tolueno.

Rendimiento: 60%

50 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,84-7,01 (masa aromática, 9H), 6,70 (d, 2H), 6,18 (s amplio, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (m, 6H)

HPLC: 98%

55 MS: MH⁺ 377.

Etapa 4: N-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (o)

60 El producto (198 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 525 mg del derivado previo como un producto de inicio y 558 mg de nitrito de sodio en 4 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 208 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano.

Rendimiento: 36%

65 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,83-7,18 (masa aromática, HH), 4,87 (s amplio, 2H), 2,68 y 2,94 (4H, 2m), 2,12

(s, 3H), 1,50-1,64 (m, 6H)

HPLC: 76%

5 MS: MH⁺ 392.

Etapa 5: 4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoato de metilo

10 El producto (141 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 95 mg de la hidrazina previa y 60 mg del ácido de la preparación 1 en la presencia de 51 mg de EDCI y 36 mg de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 97%

15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,76 (s amplio, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,50-7,22 (masa aromática, 13H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (m, 5H), 2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,30-1,42 (2m, 6H)

HPLC: 97%

20 MS: MH⁺ 598.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-{N'-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico (15)

25 El producto (131 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 90%

30 P. f.: 155-168°C

HPLC: 100%

35 MS: MH⁺ 584.

Ejemplo 16: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico (16)

40 **Etapa 1: 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoato de metilo (16a)**

45 El producto (154 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 95 mg de la hidrazina de la etapa 4 del Ejemplo 15 y 81 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 51 mg de EDCI y 36 mg de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 94%

50 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,86 (s amplio, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,84-7,23 (masa aromática, 10H), 6,57 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 5H), 1,37-1,48 (2m, 6H)

HPLC: 91%

55 MS: MH⁺ 676/678.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico (16)

60 El producto (116 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 73%

65 P. f.: 155-168°C

Análisis elemental calculado para C₃₄H₃₃BrFN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 56,25; H, 5,14; N, 5,79. Encontrado: C, 56,31; H,

5,04; N, 5,61.

HPLC: 98%

5 MS: MH⁺ 662/664.

Ejemplo 17: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi benzoico (17)

10 **Etapa 1: (4-bencil-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina**

El producto (621 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 958 µl de 2-fluoro-nitrobenceno y 2 g de 4-bencilanilina en la presencia de 1,63 de ter-butanolato de potasio en 30 ml de DMSO.

15 Rendimiento: 22%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,46 (s amplio, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,10-7,40 (masa aromática, 9H), 6,74 (m, 1H), 4,01 (s, 2H)

20 HPLC: 78%

MS: [M+Na]⁺ 327.

25 **Etapa 2: N-(4-bencilfenil)-bencen-1,2-diamina**

El producto (291 mg) se obtiene mediante hidrogenación de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 13.

Rendimiento: 52%

30 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 275.

35 **Etapa 3: (4-bencil-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina**

El producto (213 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 291 mg del derivado previo como un producto de inicio, 144 µl de dibromopentano y 444 µl de DIPEA en 4 ml de tolueno.

40 Rendimiento: 59%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,79-7,32 (masa aromática, 13H), 6,63 (s amplio, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,83 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,58 (m, 2H)

45 HPLC: 96%

MS: MH⁺ 343.

50 **Etapa 4: N-(4 bencil-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (p)**

El producto (60 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 213 mg del derivado previo como un producto inicial y 249 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 189 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano.

55 Rendimiento: 27%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,92-7,31 (masa aromática, 13H), 4,75 (s amplio, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,54 (m, 2H)

60 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 358.

Etapa 5: 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5 bromo-2-metoxi-benzoato de metilo

5 El producto (64 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 60 mg de la hidrazina previa y 56 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 35 mg de EDCI y 25 mg de HOBt en 1 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 59%

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,33 (s amplio, 1H), 7,98 (d, 1H), 6,71-7,51 (masa aromática, 14H), 3,95 (s, 6H), 3,70 and 3,76 (2s, 4H), 2,74 (m, 4H), 1,28-1,60 (m, 6H)

HPLC: 90%

15 MS: MH⁺ 642/644.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (17)

20 El producto (58 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 88%

25 P. f.: 137,5-162°C

HPLC: 97%

30 MS: MH⁺ 628/630.

Ejemplo 18: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bromo-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico (18)**Etapa 1: N-(4-bromo-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (q)**

35 El producto (370 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 500 mg del derivado obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 11 como un producto de inicio y 604 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 458 mg de hidruro de litio y aluminio (8 equivalentes) en 3 ml de tetrahidrofurano.

40 Rendimiento: 71%

45 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,98-7,25 (masa aromática, 8H), 4,77 (s amplio, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,55 (m, 2H)

HPLC: 88%

MS: MH⁺ 346/348.

Etapa 2: 4-[N'-(4-bromofenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoato de metilo

50 El producto (64 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 370 mg de la hidrazina previa y 304 mg del ácido de la preparación 3 en la presencia de 225 mg de EDCI y 159 mg de HOBt en 5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 89%

60 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,34 (s amplio, 1H), 7,78 (d, 1H), 6,63-7,49 (masa aromática, 9H), 3,87 (2s, 6H), 3,70 (s, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,28 et 1,60 (2m, 6H)

HPLC: 96%

65 MS: MH⁺ 586/588.

Etapa 3: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bromo-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi benzoico (18)

El producto (39 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 75%

P. f.: 177,2-189°C

HPLC: 95%

MS: MH⁺ 572/574.

Ejemplo 19: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(3'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico (19)**Etapa 1: 4-[N'-(3'-Acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoato de metilo**

A una solución de 200 mg del derivado bromado obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 18 en 2 ml de una mezcla 50:50 de metanol/tolueno se agregaron de manera sucesiva 84 mg de ácido 3-acetilfenilborónico (1,5 equivalentes), 20 mg de tetracis paladio (0,05 equivalentes) y 85 µl de una solución 1 molar de carbonato de sodio. Todo se sometió a reflujo durante 3 horas. El producto de reacción crudo se tomó en agua, se extrajo con acetato de etilo varias veces, las fases orgánicas se recolectaron, se lavaron con una solución 1 molar de sosa, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 90/10 y a continuación 80/20 justo hasta 50/50), conduciendo a 110 mg del producto esperado.

Rendimiento: 51%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 6,94-7,62 (masa aromática, 8H), 6,80 (m, 2H), 2,79-3,62 (3s, 8H), 2,56 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,18-1,53 (m, 6H)

HPLC: 92%

MS: MH⁺ 626/628.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(3'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico (19)

El producto (69 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 66%

P. f.: 140,2-165,3°C

HPLC: 91%

MS: MH⁺ 612/614.

Ejemplo 20: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico (20)**Etapa 1: 4-[N'-(4'-Acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2 metoxi-benzoato de metilo**

El producto (167 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 19, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 18 y como un cosustrato el ácido 4-acetilfenilborónico.

Rendimiento: 78%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,35 (s, 1H), 6,70-7,91 (masa aromática, 14H), 3,61-3,78 (3s, 8H), 2,60 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,20-1,51 (m, 6H)

HPLC: 87%

MS: MH⁺ 626/628.

5 **Etapa 2: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico (20)**

El producto (82 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

10

Rendimiento: 47%

P. f.: 165,3-190,1°C

15

HPLC: 100%

MS: MH⁺ 612/614.

20 **Ejemplo 21: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-fenoxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (21)**

Etapa 1: (2-nitro-fenil)-(3-fenoxi-fenil)-amina

25 El producto (2,08 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1,23 ml de 2-fluoronitrobenceno y 3,3 g de 3-fenoxianilina en la presencia de 2,13 g de ter-butanolato de potasio en 10 ml de DMSO.

Rendimiento: 57%

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,38 (s amplio, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,70-7,43 (m, 11H)

HPLC: 79%

MS: MH⁺ 307.

35

Etapa 2: N-(3-fenoxi-fenil)-bencen-1,2-diamina

El producto (1,88 g) se obtiene mediante hidrogenación catalítica en la presencia de 210 mg de 10% de paladio sobre carbono en 40 ml de una mezcla de acetato de etilo/etanol (1:1).

40

Rendimiento: cuantitativo

HPLC: 91%

45 MS: MH⁺ 277.

Etapa 3: (3-Fenoxi-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

50 El producto (1,22 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 1,88 g del derivado previo como un producto de inicio, 925 µl de dibromopentano y 2,84 ml de DIPEA en 40 ml de tolueno.

Rendimiento: 52%

55 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,83-7,19 (masa aromática, 11H), 6,72(s, 1H), 6,53 (dd, 1H), 2,81 (m, 4H), 1,50-1,74 (m, 6H)

HPLC: 100%

MS: MH⁺ 345.

60

Etapa 4: N-(3-fenoxi-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (r)

65 El producto (99 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 400 mg del derivado previo como un producto de inicio y 465 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 159 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 4 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

Rendimiento: 24%

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,70-7,25 (masa aromática, 12H), 6,28 (dd, 1H), 4,68 (s amplio, 2H), 2,85 (m, 4H), 1,46-1,63 (m, 6H)

HPLC: 76%

MS: MH^+ 360.

10 **Etapa 5: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-fenoxifenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo**

15 El producto (168 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 99 mg de la hidrazina previa y 92 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 58 mg de EDCI y 41 mg de HOBt en 1 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 95%

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,35 y 9,40 (2 s amplio, 1H), 7,98 (2s, 1H), 6,41-7,40 (masa aromática, 14H), 3,70-3,95 (3s, 8H), 2,68 (m, 4H), 1,46-1,59 (m, 6H)

HPLC: 96%

25 MS: MH^+ 644/646.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-fenoxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (21)

30 El producto (124 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 71%

35 P. f.: 142-159°C

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_3,0,75\text{HCl}$: C, 60,25; H, 5,02; N, 6,39.

Encontrado: C, 59,98; H, 5,11; N, 6,27.

40

HPLC: 96%

MS: MH^+ 630/632.

45 **Ejemplo 22: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenilsulfanil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (22)**

Etapa 1: 4-fenilsulfanil-fenilamina

50 A una solución de 5 g de sulfuro de 4-nitrofenilo en 100 ml de una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:1), se le agregaron 500 mg de 10% de paladio sobre carbono. Todo se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (P= 10 baras) durante una noche.

55 Todo se filtró sobre celite, se enjuagó y el filtrado se concentró bajo presión reducida conduciendo a 3,57 g del producto esperado.

Rendimiento: 82%

60 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,10-7,35 (masa aromática, 7H), 6,69 (d, 2H), 3,98 (s amplio, 2H)

HPLC: 86%

MS: MH^+ 202.

Etapa 2: (2-nitrofenil)-(4-fenilsulfanil-fenil)-amina

El producto (2,50 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1,25 ml de 2-fluoro-nitrobenceno y 3,57 g del producto obtenido de la etapa previa en la presencia de 2,12 g de ter-butanolato de potasio en 10 ml de DMSO.

Rendimiento: 66%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,48 (s amplio, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,11-7,42 (masa aromática, 11H), 6,83 (m, 1H)

HPLC: 96%

MS: [M+Na]⁺ 345.

Etapa 3: N-[4-fenilsulfanil-fenil]-bencen-1,2-diamina

El producto (2 g) se obtiene mediante hidrogenación catalítica utilizando 2,50 g del derivado obtenido previamente en la presencia de 250 mg de 10% de paladio sobre carbono en 30 ml de una mezcla de etanol/acetato de etilo (1:1).

Rendimiento: 88%

HPLC: 92%

MS: MH⁺ 293.

Etapa 4: (4-fenilsulfanil-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (1,37 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 2 g del derivado previo como un producto de inicio, 932 µl de dibromopentano y 2,86 ml de DIPEA en 40 ml de tolueno.

Rendimiento: 55%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,87-7,41 (masa aromática, 13H), 6,78 (s amplio, 1H), 2,84 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,60 (m, 2H)

HPLC: 98%

MS: MH⁺ 361.

Etapa 5: N-(4-fenilsulfanil-fenil)-N-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (s)

El producto (300 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 800 mg del derivado previo como un producto de inicio y 888 mg de nitrito de sodio en 5 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 316 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano.

Rendimiento: 36%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,92-7,26 (masa aromática, 13H), 4,71(s amplio, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,47 (m, 2H)

HPLC: 90%

MS: MH⁺ 376.

Etapa 6: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenilsulfanilfenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]benzoato de metilo

El producto (340 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 300 mg de la hidrazina previa como un sustrato y 266 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato en la presencia de 168 mg de EDCI y 118 mg de HOBt en 2,5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 64%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,34 (s amplio, 1H), 7,99 (2s, 1H), 6,79-7,53 (masa aromática, 14H), 3,70-3,92

(3s, 8H), 2,71 (m, 4H), 1,48 and 1,60 (2m, 6H)

HPLC: 91%

5 MS: MH⁺ 660/662.

Etapa 7: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenilsulfanilfenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (22)

10 El producto (108 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 83%

15 P. f.: 158-166°C

Análisis elemental calculado para C₃₃H₃₂BrN₃O₄S,1HCl,1H₂O: C, 56,54; H, 5,03 N, 5,99 Encontrado: C, 56,59; H, 4,96; N, 5,84.

20 HPLC: 95%

MS: MH⁺ 646/648.

25 **Ejemplos 23 y 24: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (23) y clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (24)**

30 **Etapa 1: 4-[N'-(4-bencensulfonilfenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo y 4-[N'-(4-bencensulfonilfenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo**

35 A una solución de 100 mg del producto obtenido en la etapa 6 del Ejemplo 22 en 3 ml de diclorometano, se le agregó un exceso de ácido metacloroperbenzoico (2 equivalentes y 2 otros equivalentes con el tiempo) hasta la desaparición total del producto de inicio (rastreado mediante TLC). El producto de reacción crudo se filtró, el filtrado se lavó con una solución saturada de sulfito de sodio y a continuación bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se evaporaron bajo presión reducida conduciendo a una mezcla, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 60:40). Se obtuvieron 35 mg de cada uno de los ésteres, las formas sulfonilo y sulfinilo, respectivamente.

40 Rendimiento (sulfonilo): 33%

HPLC:83%

MS: MH⁺ 692/694

45

Rendimiento (sulfinilo): 34%

HPLC: 83%

50 MS: MH⁺ 676/778.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (23)

55 El producto (20 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el derivado de sulfonilo obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 55%

60 Análisis elemental calculado para C₃₃H₃₂BrN₃O₆S,0,75HCl: C, 56,15; H, 4,68; N, 5,95. Encontrado: C, 56,09; H, 4,65; N, 5,67.

HPLC: 84%

65 MS: MH⁺ 678/680.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (24)

El producto (23 mg) se obtiene como el clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el sulfonilo obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 63%

Análisis elemental calculado para $C_{33}H_{32}BrN_3O_5S \cdot 1HCl \cdot 1,5H_2O$: C, 54,59; H, 5,00; N, 5,79. Encontrado: C, 54,56; H, 4,91; N, 5,54.

HPLC: 85%

MS: MH^+ 662/664.

Ejemplo 25: Clorhidrato de ácido 2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoico (25)**Etapa 1: 2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoato de metilo**

El producto (200 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 150 mg de la hidrazina del Ejemplo 7 como un sustrato y 125 mg del ácido de la preparación 4 como un cosustrato en la presencia de 102 mg de EDCI y 72 mg de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 78%

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 10,47 y 10,10 (2s amplio, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,20-7,48 (m, 6H), 6,65-7,10 (m, 4H), 4,11 (2s, 6H), 3,98 (s, 3H), 2,91 y 3,11 (m, 3H), 2,61 (m, 4H), 1,85 (m, 6H)

HPLC: 98%

MS: MH^+ 530.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoico (25)

El producto (149 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 71%

Análisis elemental calculado para $C_{30}H_{33}N_3O_5 \cdot 1HCl \cdot 1,5H_2O$: C, 62,22; H, 6,44; N, 7,26. Encontrado: C, 62,45; H, 6,34; N, 7,12.

HPLC: 94%

MS: MH^+ 516.

Ejemplo 26: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoico (26)**Etapa 1: 5-bromo-2-metoxi-4-[(E)-2-[N'-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil]-benzoato de metilo**

El producto (234 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 120 mg de hidrazina del Ejemplo 7 como un sustrato y 134 mg del ácido de la preparación 5 como un cosustrato en la presencia de 81 mg de EDCI y 57 mg de HOBt en 2 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: cuantitativo

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 10,37 y 9,95 (2s amplio, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,00-7,29 (m, 5H), 6,43-6,88 (m, 4H), 3,95 (3s, 9H), 2,70 y 2,90 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 1,60 (m, 6H)

HPLC: 87%

MS: MH⁺ 608/610.

Etapa 2: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-((E)-2-[N'-(4-metoxifenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil)-benzoico (26)

El producto (217 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 86%

P. f.: 192-206°C

Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1H₂O: C, 55,52; H, 5,44; N, 6,47. Encontrado: C, 55,43; H, 5,51; N, 6,37.

HPLC: 91%

MS: MH⁺ 594/596.

Ejemplo 27: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-[N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (27)

Etapa 1: (4-bencil-fenil)-(2-metil-6-nitro-fenil)-amina

El producto (1,01 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1,13 g de 2-fluoro-3-metil-nitrobenzono y 2 g de 4-bencilanilina en la presencia de 1,31 g de ter-butanolato de potasio en 30 ml de DMSO.

Rendimiento estimado: 35%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,32 (s amplio, 1H), 7,96 (d, 2H), 6,68-7,51 (masa aromática, 10 H), 3,93 (s, 2H), 2,06 (s, 3H)

HPLC: 79%

MS: MH⁺ 319.

Etapa 2: N²-(4-bencil-fenil)-3-metil-bencen-1,2-diamina

El producto (530 mg) se obtiene mediante hidrogenación de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 13.

Rendimiento: 58%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,99-7,32 (masa aromática, 8H), 6,68 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Etapa 3: (4-bencil-fenil)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (460 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 525 mg del derivado previo como un producto de inicio, 247 μl de dibromopentano y 760 μl de DIPEA en 10 ml de tolueno.

Rendimiento: 71%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6,92-7,31 (masa aromática, 10H), 6,62 (d, 2H), 6,17 (s amplio, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,56 (m, 6H)

HPLC: 98%

MS: MH⁺ 357.

Etapa 4: N-[4-bencil-fenil]-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (t)

El producto (102 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 450 mg del derivado previo como un producto inicial y 505 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 192 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 5 ml de

tetrahidrofurano.

Rendimiento estimado: 22%

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7,12-7,29 (masa aromática, 6H), 6,97 (dd, 4H), 6,75 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,52 (m, 6H)

HPLC: 64%

10 MS: MH^+ 372.

Etapa 5: 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo

15 El producto (91 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 101 mg de la hidrazina previa y 91 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 58 mg de EDCI y 41 mg de HOBt en 4 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 51%

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,97 y 9,79 (s amplio, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,75-7,27 (masa aromática, 11H), 6,51 (d, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,72 (s, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 1,40 (m, 6H)

HPLC: 96%

25 MS: MH^+ 656/658.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencilfenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (27)

30 El producto (74 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 84%

35 P. f.: 173-187°C

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{BrN}_3\text{O}_4 \cdot 1\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 60,31; H, 5,64; N, 6,03. Encontrado: C, 60,36; H, 5,62; N, 5,99.

40 HPLC: 98%

MS: MH^+ 642/644.

Ejemplo 28: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (28)

Etapa 1: (4-bromo-fenil)-(2-metil-6-nitro-fenil)-amina

50 El producto (2,44 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1,8 g de 2-fluoro-3-metil-nitrobenzono y 3 g de 4-bromo-anilina en la presencia de 2,09 g de ter-butanolato de potasio en 20 ml de DMSO.

Rendimiento: 68%

55 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8,15 (s amplio, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,07-7,51 (masa aromática, 4H), 6,61 (d, 2H), 2,09 (s, 3H)

HPLC: 90%

60 MS: MH^+ 307/309.

Etapa 2: N²-(4-bromo-fenil)-3-metil-bencen-1,2-diamina

65 El producto (2,2 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 2,44 g del derivado previo como un producto de inicio y 9 g de hidrato de cloruro de estaño en 30 ml de etanol.

Rendimiento: cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,22 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,45 (m, 3H), 6,43 (d, 2H), 4,98 (s amplio, 1H), 2,14 (s, 3H)

HPLC: 99%

MS: MH⁺ 277/279.

Etapa 3: (4-bromo-fenil)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (2 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 2,2 g del derivado previo como un producto de inicio, 1,08 ml de dibromopentano y 3,3 ml de DIPEA en 40 ml de tolueno.

Rendimiento: 73%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,26 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,14 (s amplio, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,55 (m, 6H)

HPLC: 99%

MS: MH⁺ 345/347.

Etapa 4: (4'-metoxi-bifenil-4-il)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (248 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 11, utilizando 300 mg del derivado previo como un producto de inicio, 198 mg de ácido fenilborónico, 50 mg de tetracis paladio, 110 mg de cloruro de litio en la presencia de 2,17 ml de una solución 1M de carbonato de calcio en 6 ml de una mezcla de metanol/tolueno (1:1).

Rendimiento: 76%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,48 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,92-7,03 (m, 5H), 6,74 (d, 2H), 6,24 (s amplio, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,56 (m, 6H)

HPLC: 81%

MS: MH⁺ 373.

Etapa 5: N-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (u)

El producto (92 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 247 mg del derivado previo como un producto inicial y 265 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, que se reduce con 101 mg de hidruro de litio y aluminio (4 equivalentes) en 5 ml de tetrahidrofurano con reflujo.

Rendimiento: 35%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,48 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,86-7,03 (m, 6H), 4,90 (s amplio, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,51-1,66 (m, 6H)

HPLC: 95%

MS: MH⁺ 388.

Etapa 6: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxibifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo

El producto (24 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 92 mg de la hidrazina previa y 79 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 50 mg de EDCl y 35 mg de HOBT en 2,5 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 15%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 6,85-7,51 (masa aromática, 10 H), 6,62 (d, 2H), 3,72-3,88 (m, 11H), 2,81 (m, 2H), 2,43 (m, 5H), 1,25-1,56 (m, 6H)

HPLC: 87%

MS: MH⁺ 672/674.

Etapa 7: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2 metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (28)

El producto (13 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 52%

Análisis elemental calculado para C₃₅H₃₆BrN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 58,22; H, 5,58; N, 5,82.

Encontrado: C, 58,06; H, 5,63; N, 5,58.

HPLC: 82%

MS: MH⁺ 658/660.

Ejemplo 29: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi benzoico (29)

Etapa 1: N'-(2-metil-6-nitro-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A 250 mg de 2-fluoro-3-metil-nitrobenceno en 5 ml de DMSO, se le agregaron 1,065 g de ter-butoxicarbonilhidrazina comercial (5 equivalentes). Todo se llevó a 100°C durante 10 minutos bajo calentamiento con microondas. El medio se hidrolizó y a continuación se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida conduciendo a un residuo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20). Se obtuvieron 342 mg del producto correspondiente al producto esperado.

Rendimiento: 80%

¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 7,86 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,40 (s amplio, 1H), 1,34 (s amplio, 9H)

HPLC: 98%.

Etapa 2: N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-nitro-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A 1,5 g del producto obtenido en la etapa previa en 10 ml de diclorometano se le agregaron a 0°C, 2,45 g de óxido de manganeso activado (5 equivalentes). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta la desaparición completa del producto de inicio (rastreado mediante TLC). El intermediario oxidado se filtró sobre celite, se enjuagó con diclorometano y a continuación se concentró bajo presión reducida con cualquier otra forma de purificación. El derivado de azocarboxilato de ter-butilo así obtenido se tomó inmediatamente en 10 ml de metanol, al cual se le agregaron de manera sucesiva 1,27 g de ácido 4-cianofenilborónico (1,6 equivalentes) y 54 mg de hidrato de acetato de cobre (0,05 equivalentes). Todo se sometió a reflujo durante 24 horas hasta la desaparición completa del intermediario oxidado. El medio de reacción se hidrolizó y a continuación se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se lavaron con agua, a continuación con salmuera y finalmente se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ciclohexano: 1/1), conduciendo a 1,13 g del producto esperado.

Rendimiento: 57%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,98 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,49 (m, 3H), 6,60 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)

HPLC: 78%.

Etapa 3: N'-(2-amino-6-metil-fenil)-N'-(4-ciano-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

982 mg del producto se obtuvieron mediante hidrogenación catalítica en la presencia de 110 mg de 5% de paladio sobre carbono en 50 ml de etanol a partir de 1,13 g del producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 97%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,48 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,62 (m, 4H), 4,78 (s amplio, 2H), 4,40 (s amplio, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)

HPLC: 80%.

Etapa 4: N'-[2-(5-bromo-pentanoilamino)-6-metilfenil]-N'-(4-ciano fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A 980 mg del producto obtenido de la etapa previa en 8 ml de diclorometano en la presencia de 820 µl de DIPEA (2 equivalentes), se le agregaron gota a gota y a temperatura ambiente 388 µl de cloruro de 5-bromovalerilo. Después de 20 minutos, el producto de reacción crudo se hidrolizó mediante una solución de ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida conduciendo a 1,4 g del producto esperado.

Rendimiento (estimación): 96%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (t, 2H), 6,95-7,20 (m, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,53 (s, 9H)

HPLC: 56%.

Etapa 5: N'-(4-ciano-fenil)-N'-[2-metil-6-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A 1,4 g del producto obtenido previamente en 5 ml de DMF, se le agregaron 225 mg de hidruro de sodio (2 equivalentes) a 0°C. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, el producto de reacción crudo se hidrolizó y a continuación se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas recolectadas se lavaron con agua y a continuación con salmuera y finalmente se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida conduciendo a 1,1 g del producto esperado.

Rendimiento (estimación): cuantitativo.

Etapa 6: N'-(4-(amino-metil)-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A 440 mg del producto obtenido a partir de la etapa previa en 3 ml de THF, se le agregaron 493 µl de sulfuro de dimetil borano (5 equivalentes). Todo se sometió a reflujo durante 1 hora. El producto de reacción crudo se hidrolizó y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se recolectaron, se lavaron con agua y a continuación con una solución de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se tomó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida conduciendo a 308 mg del producto esperado.

Rendimiento (estimación): 71%.

Etapa 7: N'-[4-(acetilamina-metil)fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

A una solución de 300 mg del producto obtenido a partir de la etapa previa en 10 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera inerte, se le agregaron 267 µl de DIPEA (2 equivalentes) y 76 µl de anhídrido acético (1,4 equivalentes). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta la desaparición completa del producto de inicio (rastreado con TLC). El medio de reacción se tomó en acetato de etilo, se hidrolizó con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo varias veces. La fase acuosa se tomó nuevamente a continuación con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH de 8 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter y a continuación diclorometano), conduciendo a 165 mg del producto esperado.

Rendimiento (estimación): 51%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,92 (s amplio, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,62 (d, 2H), 5,60 (s amplio, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 8: 4-{N'-[4-(acetilaminometil)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-5-bromo-2-metoxi-benzoato de metilo

A una solución de 51 mg del ácido obtenido en la preparación 2 (2 equivalentes) en 2 ml de diclorometano, se le agregaron 14,4 µl de cloruro de oxalilo (2 equivalentes) y 1 gota de dimetilformamida. Todo se agitó durante 20

minutos a temperatura ambiente y a continuación se evaporó bajo presión reducida. El cloruro ácido así obtenido, se tomó nuevamente en 1 ml de acetonitrilo, se le agregaron de manera sucesiva una solución de 38 mg de del éster previo en 1 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano. Todo se colocó durante 10 minutos bajo calentamiento con microondas a 100°C. El medio de reacción se hidrolizó y a continuación se extrajo con acetato de etilo varias veces. La fase acuosa se basificó a continuación con una solución de sosa 1 N y se extrajo con acetato de etilo y a continuación con diclorometano. Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a continuación bajo presión reducida. Con la cromatografía sobre gel de sílice del residuo (diclorometano/etanol: 98/2), se pueden obtener 18 mg del producto esperado.

10 Rendimiento: 34%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 10,05 y 9,83 (2s amplio, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,52 (d, 2H), 5,67 (s amplio, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (m, s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,46 (m, 6H)

15 HPLC: 97,3%

MS: MH⁺ 637/639.

20 ***Etapa 9: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-(acetilamino-metil)-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (29)***

El producto (13,8 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido con la etapa previa.

25 Rendimiento: 75%

HPLC: 91%

30 MS: MH⁺ 623/625.

Ejemplo 30: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benzoil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (30)

35 ***Etapa 1: (4-benzoil-fenil)-(2-nitro-fenil)-amina***

El producto (770 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 1,5 ml de 2-fluoro-nitrobenceno y 4,2 g de 4-aminobenzofenona en la presencia de 2,54 g de ter-butanolato de potasio en 40 ml de DMSO.

40 Rendimiento: 17%

HPLC: 86%

45 MS: MH⁺ 319.

Etapa 2: N-(4-Benzoil-fenil)-bencen-1,2-diamina

El producto (880 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 770 mg del derivado previo como un producto inicial y 2,73 g de hidrato de cloruro de estaño en 15 ml de etanol.

50 Rendimiento: cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,74 (t, 4H), 7,36-7,53 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,70-6,85 (m, 4H), 5,63 (s amplio, 1H), 3,80 (s amplio, 1H)

55 HPLC: 82%

MS: MH⁺ 289.

60 ***Etapa 3: (4-benzoil-fenil)-(2-piperidin-1-il-fenil)-amina***

El producto (530 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 4, utilizando 697 mg del derivado previo como un producto de inicio, 330 µl de dibromopentano y 1,01 ml de DIPEA en 15 ml de tolueno.

65 Rendimiento: 62%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7,80 (dd, 4H), 7,45-7,56 (m, 4H), 6,96-7,18 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 1,60-1,74 (m, 6H)

5 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 357.

Etapa 4: N-(4-benzoil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (v)

10 A una solución de 100 mg del compuesto previo en 10 ml de DMF se le agregaron 14 mg de hidruro de sodio (1,2 equivalentes), y todo se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregaron 2,3 ml de una solución 0,15 M preparada fresca, en éter de monocloramina (1,2 equivalentes) (J. Org. Chem. 2004, 69, 1368-1371). Después de 15 minutos, el medio se trató mediante una solución saturada de Na₂S₂O₃, se tomó nuevamente con agua y a continuación se extrajo con éter varias veces. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 95/5), conduciendo a 75 mg del producto esperado.

Rendimiento: 72%

20 ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm): 7,73 (d, 4H), 7,48 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 4H), 4,89 (s amplio, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,57 (m, 6H)

HPLC: 100%

25 MS: MH⁺ 372.

Etapa 5: 4-[N'-(4-benzoil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5 bromo-2-metoxi-benzoato de metilo

30 El producto (83 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 70 mg de la hidrazina precedente y 64 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 41 mg de EDCI y 28 mg de HOBt en 1,5 ml de dimetilformamida.

35 Rendimiento: 66%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,36 (s amplio, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,80-7,76 (masa aromática, 14H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 1,54 (m, 6H)

40 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 656/658.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benzoil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-5-benzoico (30)

45 El producto (31 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

50 Rendimiento: 37%

Análisis elemental calculado para C₃₄H₃₂BrN₃O₅·1HCl·1,5H₂O: C, 57,84; H, 5,14; N, 5,95. Encontrado: C, 58,04; H, 5,13; N, 5,55.

55 HPLC: 100%

MS: MH⁺ 642/644.

Ejemplo 31: Clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-ciano-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico (31)

Etapa 1: N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarboxilato de ter-butilo

65 A 280 mg del producto obtenido en la etapa 5 del Ejemplo 29 en 2 ml de tetrahidrofurano, se le agregaron 3,3 ml de una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (5 equivalentes). Todo se sometió a reflujo durante 3 horas. El producto de reacción crudo se vertió sobre una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo

varias veces. La fase acuosa se basificó mediante una solución de sosa 1 N y se extrajo con diclorometano. Las diferentes fases orgánicas se recolectaron, se lavaron con agua y a continuación con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 98/2), conduciendo a 82 mg del producto esperado.

Rendimiento: 30%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8,92 (s amplio, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (t, 2H), 6,72 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: 5-bromo-4-[N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxibenzoato de metilo

El producto (32 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 8 del Ejemplo 31, utilizando 42 mg del producto obtenido en la etapa previa como un sustrato y 94 mg del ácido de la preparación 2 como un cosustrato.

Rendimiento: 56%

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (m, 6H)

HPLC: 94%

MS: MH⁺ 591/593.

Etapa 3: Clorhidrato de ácido bromo-4-[N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxibenzoico (31)

El producto (16,4 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 49%

HPLC: 98%

MS: MH⁺ 577/579.

Ejemplo 32: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxibenzoico (32)

Etapa 1: (4'-acetil-bifenil-4-il)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (1,35 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 11, utilizando 2,6 g del derivado obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 28 como un producto de inicio, 248 g de ácido 4-acetil-fenilborónico, 307 mg de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio (II) y 4,58 g de fluoruro de cesio en 150 ml de dioxano.

Rendimiento: 47%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,98 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,76 (d, 2H), 6,29 (s amplio, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,58 (m, 6H)

MS: MH⁺ 385.

Etapa 2: [4'-(2-metil-[1,3]-ditian-2-il)-bifenil-4-il]-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

A una solución de 788 mg del derivado obtenido en la etapa previa en 14 ml de diclorometano, se le agregaron de manera sucesiva 260 µl de propanditiol (1,25 equivalentes) y 380 µl de trifluoruro de boro complejoado con éter dietílico. Todo se agitó durante 2 días a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de inicio. El medio de reacción se vertió sobre una solución de sosa 2 N y a continuación se extrajo con diclorometano varias veces. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida conduciendo a 970 mg del producto esperado.

Rendimiento: cuantitativo

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,96 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,26 (s

amplio, 1H), 2,76 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,54 (m, 6H)

Etapa 3: N-[4'-(2-metil-[1,3]ditian-2-il)-bifenil-4-il]-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (w)

5 El producto (835 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 970 mg del derivado previo como un producto inicial y 1,11 g de nitrito de sodio en 6 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, el cual se reduce mediante 8,2 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en éter (4 equivalentes) en 8 ml de éter con reflujo.

10 Rendimiento: 83%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,92 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,90 (d, 2H), 2,70-2,95 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,65 (m, 6H).

15 **Etapa 4: 5-bromo-2-metoxi-4-{N'-[4'-(2-metil-[1,3]ditian-2-il)-bifenil-4-il]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-benzoato de metilo**

20 El producto (637 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 600 mg de la hidrazina previa y 406 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 257 mg de EDCI y 181 mg de HOBt en 4 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 67%

25 ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 9,87 (s amplio, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,50 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,65 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (2s, 5H), 2,75 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,25-1,55 (m, 6H)

MS: MH⁺ 774/776.

30 **Etapa 5: 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2 metoxi-benzoato de metilo**

35 A una solución de 30 mg del derivado obtenido en la etapa previa en 100 µl de una mezcla de tetrahidrofurano/agua (1:1), se le agregaron de manera sucesiva 17 mg de óxido de mercurio (II) (2 equivalentes) y 10 µl de trifluoruro de boro complejoado con éter (2 equivalentes). Todo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, hasta la desaparición completa del producto de inicio. El medio de reacción se vertió en una solución de bicarbonato de sosa 2 M y a continuación se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 70/30), pudo aislar 19,5 mg del producto deseado.

40 Rendimiento: 73%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 9,88 (s amplio, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,67 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (2s, 5H), 2,80 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,42 (m+s, 5H), 1,30-1,50 (m, 6H)

45 MS: MH⁺ 684/686.

Etapa 6: Clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico (32)

50 El producto (115 mg) se obtiene como una forma de clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 34%

55 ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 7,99 (m, 3H), 7,37-7,81 (m, 7H), 7,37 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,51-1,86 (m, 6H)

HPLC: 96%

60 MS: MH⁺ 670/672.

Ejemplo 33: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (33)**Etapa 1: (4-bromo-3-metil-fenil)-(2-metil-6-nitrofenil)-amina**

El producto (3,90 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 1 del Ejemplo 4, utilizando 2,78 g de 2-fluoro-3-metil-nitrobenceno y 5 g de 4-bromo-3-metil-anilina en la presencia de 3,22 g de ter-butanolato de potasio en 70 ml de DMSO.

Rendimiento: 68%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 8,15 (s amplio), 7,96 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Etapa 2: N²-(4-bromo-3-metil-fenil)-3-metil-bencen-1,2-diamina

El producto (3,2 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 1, utilizando 3,9 g del derivado previo como un producto de inicio y 13,7 g de hidrato de cloruro de estaño en 60 ml de etanol.

Rendimiento: 90%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,94 (s amplio, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Etapa 3: (4-bromo-3-metil-fenil)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (3,21 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 en el Ejemplo 4, utilizando 3,2 g del derivado previo como un producto de inicio, 1,50 ml de dibromopentano y 4,30 ml de DIPEA en 50 ml de tolueno.

Rendimiento: 81%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,28 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,13 (s amplio, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,57 (m, 6H).

Etapa 4: (4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-amina

El producto (1,921 g) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 11, utilizando 3 g del derivado previo como un producto de inicio, 1,904 g del ácido 4-metoxi-fenilborónico, 392 mg de tetrakis paladio, 1,062 g de cloruro de litio en la presencia de 9 ml de una solución 1 M de carbonato de sodio en 60 ml de una mezcla de metanol/tolueno (1:1).

Rendimiento: 60%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,28 (d, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,59 (m, 2H), 6,26 (s amplio, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,63 (m, 6H).

Etapa 5: N-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-N-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina (x)

El producto (385 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del Ejemplo 1, utilizando 490 mg del derivado previo como un producto inicial y 515 mg de nitrito de sodio en 4 ml de ácido acético, conduciendo al intermediario nitroso, que se reduce con 4,8 ml de una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en éter (4 equivalentes) en 4,5 ml de éter con reflujo.

Rendimiento: 80%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 6,90-7,27 (masa aromática, 10H), 6,78 (s amplio, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,92 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,53 (m, 2H).

Etapa 6: 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-2-metilbifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo

El producto (450 mg) se obtiene de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 6, utilizando 381 mg de la hidrazina previa y 316 mg del ácido de la preparación 2 en la presencia de 200 mg de EDCI y 144 mg de HOBt en 3,8 ml de dimetilformamida.

Rendimiento: 69%

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 10,06 y 9,84 (2s amplio, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,89-7,02 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,45 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,30-1,58 (m, 6H).

Etapa 7: Clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico (33)

El producto (264 mg) se obtiene como un clorhidrato de acuerdo con el procedimiento de la etapa 6 del Ejemplo 2, utilizando como un sustrato el producto obtenido en la etapa previa.

Rendimiento: 67%

¹H RMN (DMSO, 200 MHz) δ (ppm): 11,79 (s amplio, 1H), 11,44 (s amplio, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,40 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,53-1,86 (m, 6H)

HPLC: 98,5%

MS: MH⁺ 672/674.

Resultados de la actividad biológica

La actividad de las moléculas contra el virus del papiloma puede evaluarse en diferentes pruebas *in vitro* y celulares, tales como aquéllas descritas por Chiang et al. (1992), Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 89: 5799-5803 o bien por White et al. (2003), Journal of Biological Chemistry, 278: 26765-26772.

Ejemplo 34: Estudios farmacológicos de los compuestos de la invención en pruebas celulares para la replicación del ADN viral del VPH

Estas pruebas miden la replicación del ADN genómico viral en las células humanas. Se basan en la cotransfección de un vector reportero que contiene un origen (ori) de replicación viral y de vectores de expresión que codifican las proteínas E1 y E2 del VPH. Con ellas, es posible seguir todas las funciones biológicas de E1 y E2 requeridas para la replicación del genoma del VPH.

Se construyó un vector "replicón" reportero que contiene el origen de la replicación viral de VPH11/VPH6 (también llamados LCR, que portan los sitios para la unión de las proteínas E1 y E2 del VPH) y el gen que codifica la luciferasa de la luciérnaga bajo el control transcripcional del promotor SV40. Se verificó que la presencia del origen de replicación del VPH no tenga algún efecto transcripcional en la expresión del gen de la luciferasa, esto en la presencia o en la ausencia de las proteínas E1 o E2 virales. La cotransfección de este vector replicón y de los vectores para expresar las proteínas E1 y E2 de VPH conduce a un incremento en la actividad de la luciferasa que depende de la presencia de E1 y E2 y expresa el incremento en el número de vectores reporteros. Esto es debido a la actividad de las proteínas E1 y E2 virales que permiten la replicación, en las células de mamífero, de este vector replicón que contiene un origen de replicación viral.

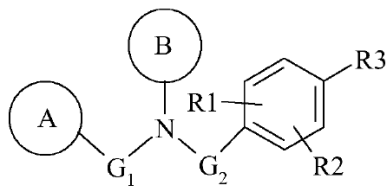
Los compuestos químicos se evaluaron para su actividad, inhibiendo la replicación viral dependiente de E1 y E2 de VPH11/VPH6 en estas pruebas celulares, mediante la contransfección, en líneas celulares humanas derivadas de células de carcinoma epitelial de riñón o cervical, del vector replicón reportero y pares de vectores de expresión de E1 y E2 VPH11/VPH6. Varias dosis de los compuestos se incubaron durante 2-6 días después de la transfección en el medio celular y la actividad de la luciferasa se determinó por medio de un luminómetro con el fin de evaluar la CI₅₀ de los compuestos en la replicación del genoma del VPH.

Todos los compuestos mostrados en los ejemplos anteriores inhiben la replicación dependiente de E1 y E2 de VPH11/VPH6 en las células con una CI₅₀ menor que 20 μM. Los compuestos preferidos son aquéllos para los cuales la CI₅₀ puede ser menor que 750 nM.

Con pruebas celulares complementarias, fue posible mostrar que los compuestos mostrados en los ejemplos anteriores inhiben la interacción de E1/E2 de VPH11 VPH6.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):

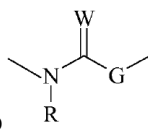


(I)

así como sus estereoisómeros,

en la que:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,



G₂ representa un grupo , en el que:

- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, o un radical profármaco, tal como carbamato, acetilo, dialquilaminoetilo o -CH₂-O-CO-Alk,
- G representa un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1-4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,
- W representa un átomo de oxígeno, de azufre o NH,

R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, tio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquilo o halogenoalquilo,

R₃ representa un grupo ácido o un radical profármaco de la función ácido tal como un éster, o bien un bioisómero de la función ácido, tal como tetrazol, fosfonato, fosfonamida, sulfonato o sulfonamida,

A representa un grupo arilo, cicloalquilo, cicloalqueno o un heterociclo, cada uno eventualmente sustituido, y

B representa un grupo arilo o un heterociclo de 6 eslabones, cada uno eventualmente sustituido,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque A está sustituido por uno o dos grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
- un grupo alcoxi, alquiltio, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, hidroxilo, tio, ciano, amino, monoalquilamino o dialquilamino,
- un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R'', -NR'COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- un grupo alquilo o halogenoalquilo, estando el grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acilamino,
- un grupo arilo, arilalquilo, -X-arilo, -X-arilalquilo o -Alk-X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-

, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno sustituido en la parte arilo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

- 5
- ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida,
 - ✓ un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R", -NR'COR" o -NR'SO₂R", en el que R' y R" representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 10
- un grupo heterociclo, -Alk-heterociclo, -X-heterociclo, -X-Alk-heterociclo o -Alk-X-heterociclo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte heterociclo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
- 15
- ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
 - ✓ un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R", -NR'COR" o -NR'SO₂R", en el que R' y R" representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 20
- un grupo cicloalquilo, -Alk-cicloalquilo, cicloalquenilo, -Alk-cicloalquenilo, -X-cicloalquilo, -X-Alk-cicloalquilo, -X-cicloalquenilo, -X-Alk-cicloalquenilo, -Alk-X-cicloalquilo, -Alk-X-cicloalquenilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte cíclica por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
- 25
- ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, u oxo o,
 - ✓ un grupo -SO_nR', -COR', -CO₂R', -OCOR', -CONR'R", -NR'COR" o -NR'SO₂R", en el que R' y R" representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 30
- 35
- 40 y G₁, G₂, R₁, R₂, R₃ y B son tal como se han definido en la reivindicación 1.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque B es un arilo un heterociclo de 6 eslabones, sustituido en posición orto por un grupo R₄ y eventualmente sustituido por un grupo R₅, en el que:

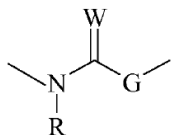
- 45
- R₄ representa:
 - ✓ un grupo alquilo, -NHAik, -NAikAlk', -NHcicloalquilo o -NAikcicloalquilo, siendo Alk y Alk' idénticos o diferentes,
 - ✓ un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, N-cicloalquilo o N-cicloalquenilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, oxo o -X-arilo, y en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, o
 - ✓ un grupo arilo eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida o -X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-,
- 50
- 55
- 60
- R₅ representa:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 65

- 5
- ✓ un grupo hidroxilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, -NHacilo, ciano, acilo, ácido, éster, amida, monoalquilamida o dialquilamida,
 - ✓ un grupo alquilo o halogenoalquilo, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido por un grupo ciano, hidroxilo, alcoxi, ácido o éster,
 - ✓ un grupo $-SO_nAlk$, $-SO_nNH_2$, $-SO_nNHAIk$ o $-SO_nNAIkAlk'$, en el que n tiene el valor de 1 o 2, y Alk y Alk' son idénticos o diferentes, o
- 10
- ✓ un grupo piperidina, oxopiperidina, morfolina o bien un grupo piperazina eventualmente sustituido por un grupo alquilo o acilo,

y G_1 , G_2 , R_1 , R_2 , R_3 y A son tal como se han definido en la reivindicación 1 o 2.

- 15 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados además porque:

G_1 representa un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,



- 20 G_2 representa un grupo , en el que:

- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, o un radical profármaco, tal como carbamato, acetilo, dialquilaminoetilo o $-CH_2-O-CO-Alk$,
- 25 • G representa un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos, y
- W representa un átomo de oxígeno, azufre o NH,

30 R_1 y R_2 idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo seleccionado de entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, tio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, alquilo o halogenoalquilo,

35 R_3 representa un grupo ácido o un radical profármaco de la función ácido tal como éster, o bien un bioisómero de la función ácido, tal como tetrazol, fosfonato, fosfonamida, sulfonato o sulfonamida,

A representa un grupo arilo o heterociclo, estando cada uno eventualmente sustituido por uno o dos grupos, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:

- 40
- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 - un grupo alcoxi, alquiltio, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, hidroxilo, tio, ciano, amino, monoalquilamino o dialquilamino,
 - 45 • un grupo $-SO_nR'$, $-COR'$, $-CO_2R'$, $-OCOR'$, $-CONR'R''$, $-NR'COR''$ o $-NR'SO_2R''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
 - 50 • un grupo alquilo o halogenoalquilo, estando el grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino o acilamino,
 - un grupo arilo, arilalquilo, -X-arilo, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno sustituido en la parte arilo por uno o dos sustituyentes, idénticos o
 - 55 diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
- 60

- 5
- ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2,
- 10
- un grupo heterociclo, -X-heterociclo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte heterociclo por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilo o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o
 - ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, o
- 15
- un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, -X-cicloalquilo, -X-cicloalqueno, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, cada uno eventualmente sustituido en la parte cíclica por uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados de entre:
 - ✓ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - ✓ un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, tio, alquiltio, halogenoalquiltio, hidroxilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, u oxo, o
 - ✓ un grupo $-\text{SO}_n\text{R}'$, $-\text{COR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{OCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{COR}''$ o $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, y
- 20
- 25
- 30

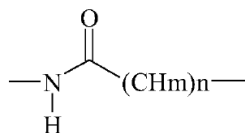
B representa un grupo fenilo o piridina:

- 35
- sustituido en posición orto por un grupo N-cicloalquilo tal como piperidina o con un ciclohexilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados de entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, -X-arilo, en el que X representa -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, y/o,
 - eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo o halogenoalquilo.
- 40

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque:

G₁ representa un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,

45 preferentemente un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 o 2 átomos de carbono,



G₂ representa un grupo ---N--- , en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 4, y m es un número entero que tiene el valor de 1 o 2, preferentemente n tiene el valor de 1 o 2,

50 R₁ representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con relación a R₃,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con relación a R₃,

55 R₃ representa un grupo ácido o éster,

A representa un grupo arilo tal como fenilo, preferentemente sustituido:

- 60
- en posición meta o para por:
 - un átomo de halógeno o un grupo alquilo, halogenoalquilo, ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o

un grupo -XR, en el que X representa un grupo -O-, -NH-, -N(Alk)-, -N(COCH₃)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- o -CONH-, y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como átomo de halógeno, grupo alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o un grupo -SO_nR', -OCOR', -NR'-COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo, y n tiene el valor de 1 o 2, o

- un grupo cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo, preferentemente N-cicloalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como átomo de halógeno, grupo alcoxi, alquilo, halogenoalquilo, ciano, acilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, ácido, éster, amida, mono o dialquilamida, o un grupo -SO_nR', -OCOR', -NR'-COR'' o -NR'SO₂R'', en el que R' y R'' representan cada uno independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, halogenoalquilo y n tiene el valor de 1 o 2,

- y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y

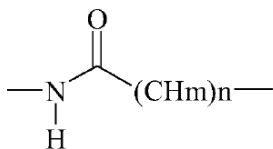
B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo,

- sustituido en posición orto con un grupo heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidina, y/o
- sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque:

G₁ representa un enlace o una que comprende 1 a 4 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente sustituida por uno o dos grupos alquilo, preferentemente idénticos,

preferentemente un enlace o una cadena hidrocarbonada que comprende 1 o 2 átomos de carbono,



G₂ representa un grupo $\text{---} (\text{CHm})_n \text{---}$, en el que n es un número entero comprendido entre 1 y 4, y m es un número entero que tiene el valor de 1 o 2, preferentemente n tiene el valor de 1 o 2,

R₁ representa un grupo alcoxi, tal como metoxi, preferentemente en posición orto con relación a R₃,

R₂ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, tal como cloro o bromo, o un grupo alquilo, tal como metilo, preferentemente en posición meta con relación a R₃,

R₃ representa un grupo ácido o éster,

A representa un grupo arilo tal como fenilo, preferentemente sustituido:

- en posición meta o para por:

- un átomo de halógeno o un grupo ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, acilaminoalquilo o -XR, en el que X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- y R representa un grupo arilalquilo, cicloalquilo o arilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tal como átomo de halógeno, grupo alcoxi o acilo, o
- un grupo cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno eventualmente sustituido por uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, tales como un grupo acilo o alcoxi, y

- y/o en posición orto o meta por un grupo alquilo, y

B representa un grupo arilo, preferentemente un fenilo,

- sustituido en posición orto por un heterociclo, preferentemente un N-cicloalquilo, tal como un grupo piperidina, y/o

- sustituido en posición orto' por un grupo alquilo, tal como un metilo.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionados de entre el grupo siguiente:

- 5 1) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-(piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil)]-benzoico,
- 2) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 10 3) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 15 4) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benciloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 5) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico,
- 20 6) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-{N'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-N'-2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-benzoico,
- 7) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 25 7a) 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoato de metilo,
- 30 8) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-metoxi-bencil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 9) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico,
- 35 10) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-N'-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 11) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 40 12) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciclohexiloxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico,
- 13) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenoxi-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 45 14) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico,
- 50 15) clorhidrato de ácido 4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico,
- 16) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoico,
- 55 16a) 5-bromo-4-{N'-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil}-2-metoxi-benzoato de metilo,
- 17) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 60 18) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bromo-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico,
- 65 19) clorhidrato de ácido 4-[N'-(3'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-metoxi-benzoico,

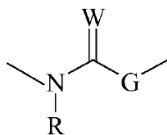
- 20) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-cloro-2-mexoti-benzoico,
- 5 21) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(3-fenoxi)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 22) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4-fenilsulfanil)-fenil]-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 10 23) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 24) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencensulfonil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 15 25) clorhidrato de ácido 2-metoxi-4-((E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil)-benzoico,
- 20 26) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-((E)-2-[N'-(4-metoxi-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonil]-vinil)-benzoico,
- 27) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-bencil-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 25 28) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico,
- 29) clorhidrato de ácido 4-[N'-(acetilamino-metil)-fenil]-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 30 30) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4-benzoil-fenil)-N'-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 35 31) clorhidrato de ácido 5-bromo-4-[N'-(4-ciano-fenil)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-2-metoxi-benzoico,
- 32) clorhidrato de ácido 4-[N'-(4'-acetil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-5-bromo-2-metoxi-benzoico,
- 40 33) clorhidrato de ácido 5-bromo-2-metoxi-4-[N'-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-N'-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazinocarbonilmetil]-benzoico.

8. Intermediarios para la síntesis de los compuestos según la reivindicación 7, seleccionados de entre el grupo siguiente:

- a) *N*-(4-metoxi-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- b) *N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-*N*-(4-trifluorometoxifenil)-hidrazina,
- c) *N*-(3-metoxi-bencil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- 50 d) *N*-(4-benciloxi-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- e) *N*-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- f) *N*-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- g) *N*-(4-metoxi-fenil)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- h) *N*-(4-metoxi-bencil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- 55 i) *N*-(4-ciclohexil-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- j) *N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina,
- k) *N*-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- l) *N*-(4-ciclohexiloxi-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- m) *N*-(4-fenoxi-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- 60 n) *N*-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- o) *N*-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- p) *N*-(4-bencil-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- q) *N*-(4-bromo-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- r) *N*-(3-fenoxi-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- 65 s) *N*-(4-fenilsulfanil-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- t) *N*-(4-bencil-fenil)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,

- u) *N*-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- v) *N*-(4-benzoil-fenil)-*N*-(2-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- w) *N*-[4'-(2-metil-[1,3]ditan-2-il)-bifenil-4-il]-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)-hidrazina,
- x) *N*-(4'-metoxi-2-metil-bifenil-4-il)-*N*-(2-metil-6-piperidin-1-il-fenil)hidrazina.

5 9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

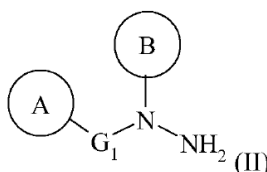


en el que G₂ representa el radical ---G , tal como se ha definido en la reivindicación 1,

caracterizado porque se llevan a cabo las siguientes etapas:

10

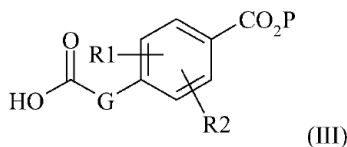
- 1) Reacción de la función hidrazina de un compuesto de fórmula (II)



15

en la que A, B y G₁ son tal como se han definido en la reivindicación 1,

con la función ácido de un compuesto de fórmula (III)

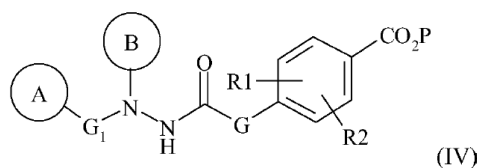


20

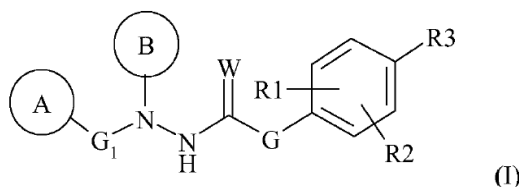
en la que R₁, R₂ y G son tal como se han definido en la reivindicación 1 y P representa un grupo protector de la función ácido,

para obtener el compuesto de fórmula (IV)

25



- 2) la desprotección del grupo -CO₂P del compuesto de fórmula (IV) mediante hidrólisis, para obtener el compuesto de fórmula (I)



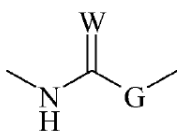
30

en la que W representa un átomo de oxígeno y R₃ es tal como se ha definido en la reivindicación 1,

35

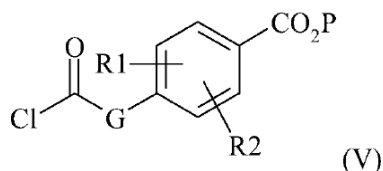
- 3) llegado el caso, reacción del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa 2) o bien del compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa 1) con un reactivo de Lawesson, lo cual permite obtener un compuesto de fórmula (I) en la que W representa un átomo de azufre.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

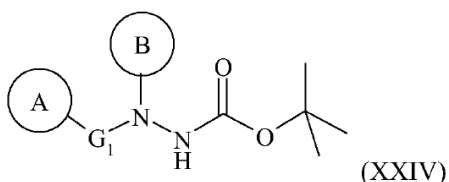


en el que G_2 representa el radical ---G , tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se llevan a cabo las siguientes etapas:

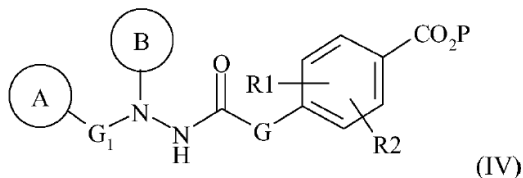
- 5 1) reacción en un medio ácido del compuesto de fórmula (V):



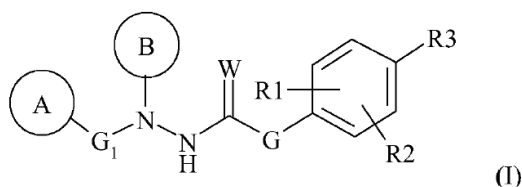
10 en la que R_1 , R_2 y G son tal como se han definido en la reivindicación 1 y P representa un grupo protector de la función ácido, tal como alquilo (C_1 - C_4) lineal o ramificado, en el compuesto fórmula (XXIV)



15 en la que A , B y G_1 son tal como se han definido en la reivindicación 1, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



20 2) desprotección del grupo $-\text{CO}_2\text{P}$ del compuesto de fórmula (IV) mediante hidrólisis, para obtener el compuesto de fórmula (I)



25 en la que W representa un átomo de oxígeno y R_3 es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

30 11. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como medicamento.

35 13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado a tratar o a prevenir una infección por el virus del papiloma.

14. Utilización según la reivindicación 13, para el tratamiento o la prevención de las lesiones y enfermedades

asociadas a las infecciones por el virus del papiloma.

- 5 15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, para el tratamiento o prevención de las verrugas anogenitales, como los condilomas acuminados y condilomas planos, papilomas laríngeos, conjuntivales o bucales y de otras lesiones epiteliales, como papilomatosis recurrentes respiratorias y neoplasias intraepiteliales de bajo grado y de alto grado, papulosis bowenoides, verrugas (vulgares, plantares, mirmecias, superficiales, planas, etc.), epidermodisplasias verruciformes, carcinomas, en particular anogenitales, y todas las lesiones que están asociadas al virus del papiloma.