

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 820**

51 Int. Cl.:

C07D 207/32	(2006.01) C07D 401/12	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01) C07D 409/12	(2006.01)
C07D 213/56	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
C07D 295/14	(2006.01) C07D 417/12	(2006.01)
C07D 307/52	(2006.01)	
C07D 317/58	(2006.01)	
C07D 333/28	(2006.01)	
C07D 333/36	(2006.01)	
C07D 333/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2007 E 07760170 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2007720**

54 Título: **Derivados de benzamida como inhibidores de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

07.04.2006 US 744427 P
22.01.2007 US 886019 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2014

73 Titular/es:

METHYLGENE, INC. (100.0%)
7220 FREDERICK-BANTING
MONTREAL, QC H4S 2A1, CA

72 Inventor/es:

MORADEI, OSCAR;
PAQUIN, ISABELLE;
FRECHETTE, SYLVIE;
MALLAIS, TAMMY;
ROY, SIMON;
MACHAALANI, ROGER;
VAISBURG, ARKADII;
BESTERMAN, JEFFREY M.;
TESSIER, PIERRE;
MANCUSO, JOHN;
SMIL, DAVID;
LEIT, SILVANA y
DEZIEL, ROBERT

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 452 820 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 benzamida como inhibidores de histona desacetilasa

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos para inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa.

Sumario de la técnica relacionada

10

En células eucariotas, el ADN nuclear se asocia con histonas para formar un complejo compacto denominado cromatina. Las histonas constituyen una familia de proteínas básicas que generalmente están altamente conservadas en todas las especies eucariotas. Las histonas centrales, denominadas H₂A, H₂B, H₃ y H₄, se asocian para formar un núcleo proteico. El ADN se enrolla alrededor de este núcleo proteico, interaccionando los

15

aminoácidos básicos de las histonas con los grupos fosfato cargados negativamente del ADN. Aproximadamente 146 pares de bases de ADN envuelven un núcleo de histonas para constituir una partícula de nucleosoma, el motivo estructural de repetición de la cromatina.

20

Csordas, *Biochem. J.*, 286: 23-38 (1990) enseña que las histonas se someten a acetilación postraduccional de grupos amino de residuos de lisina N-terminales, una reacción que está catalizada por la histona acetil transferasa (HAT1). La acetilación neutraliza la carga positiva de la cadena lateral de la lisina, y se piensa que tiene un impacto sobre la estructura de la cromatina. De hecho, Taunton *et al.*, *Science*, 272: 408-411 (1996), enseñan que el acceso de factores de transcripción a moldes de cromatina se potencia mediante la hiperacetilación de histonas. Taunton *et al.* enseñan además que se ha encontrado un enriquecimiento en histona H₄ infra-acetilada en regiones

25

transcripcionalmente silenciosas del genoma.

30

La acetilación de histonas es una modificación reversible, estando catalizada la desacetilación por una familia de enzimas denominada histona desacetilasas (HDAC). Grozinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 4868-4873 (1999), enseñan que las HDAC se dividen en dos clases, la primera representada por proteínas similares a Rpd3 de levaduras, y la segunda representada por proteínas similares a Hda1 de levaduras. Grozinger *et al.* también enseñan que las proteínas humanas HDAC1, HDAC2 y HDAC3 son miembros de la primera clase de HDAC, y dan a conocer nuevas proteínas, denominadas HDAC4, HDAC5 y HDAC6, que son miembros de la segunda clase de HDAC. Kao *et al.*, *Genes & Dev.*, 14: 55-66 (2000), dan a conocer HDAC7, un nuevo miembro de la segunda clase de HDAC. Más recientemente, Hu *et al.* *J. Bio. Chem.* 275:15254-13264 (2000) y Van den Wyngaert, *FEBS*, 478: 77-83 (2000) dan a conocer HDAC8, un nuevo miembro de la primera clase de HDAC. También se han descrito las histona desacetilasas HDAC9 – 11.

35

40

Richon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 3003-3007 (1998), dan a conocer que la actividad de HDAC se inhibe por tricostatina A (TSA), un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*, y por un compuesto sintético, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA). Yoshida y Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177: 122-131 (1988), enseñan que TSA provoca la detención de fibroblastos de rata en las fases G₁ y G₂ del ciclo celular, lo que implica a HDAC en la regulación del ciclo celular. De hecho, Finnin *et al.*, *Nature*, 401: 188-193 (1999), enseñan que TSA y SAHA inhiben el crecimiento celular, inducen diferenciación terminal y previenen la formación de tumores en ratones. Suzuki *et al.*, patente estadounidense número 6.174.905, documento EP 0847992, documento JP 258863/96 y solicitud japonesa número 10138957, dan a conocer derivados de benzamida que inducen diferenciación celular e inhiben HDAC. Delorme *et al.*, documentos WO 01/38322 y WO 01/70675, así como Moradei *et al.*, documentos WO 05/030704 y WO 05/030705, dan a conocer compuestos adicionales que sirven como inhibidores de HDAC.

45

50

La clonación molecular de secuencias génicas que codifican para proteínas con actividad de HDAC ha establecido la existencia de un conjunto de isoformas de enzimas HDAC diferenciadas. Se ha demostrado que algunas isoformas poseen funciones específicas, por ejemplo, se ha demostrado que HDAC-6 está implicada en la modulación de la actividad de los microtúbulos. Sin embargo, todavía sigue sin estar claro el papel de otras enzimas HDAC individuales.

55

Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la actividad de HDAC representa un enfoque novedoso para intervenir en la regulación del ciclo celular y que inhibidores de HDAC tienen un gran potencial terapéutico en el tratamiento de estados o enfermedades proliferativas celulares. Por tanto, sería deseable tener nuevos inhibidores de histona desacetilasa.

60 **Breve sumario de la invención**

65

Las orto-amino-benzamidas son inhibidores de HDAC conocidos. Las sustituciones en las posiciones orto y meta en relación con el grupo amino son perjudiciales para la potencia de los inhibidores; sin embargo, pueden tolerarse algunos sustituyentes pequeños tales como -CH₃, -F u -OCH₃ hasta cierto punto. Se ha encontrado que inhibidores de HDAC de o-amino-benzamida que tienen sustituyentes aromáticos y heteroaromáticos mucho más grandes pero planos tales como fenilo, furilo, tienilo y similares en para con respecto al resto amino no sólo se toleran bien, sino

que provocan un aumento significativo en la actividad inhibidora de HDAC.

Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos para tratar enfermedades proliferativas celulares. La invención proporciona nuevos inhibidores de la actividad enzimática de la histona desacetilasa.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de histona desacetilasa.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un inhibidor de histona desacetilasa según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Lo anterior simplemente resume determinados aspectos de la invención y no pretende ser de naturaleza limitativa. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen de manera más completa a continuación.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La invención proporciona compuestos para inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se establezca expresamente lo contrario):

Tal como se usa en el presente documento, los términos “histona desacetilasa” y “HDAC” pretenden referirse a una cualquiera de una familia de enzimas que eliminan grupos acetilo de grupos amino de residuos de lisina en el extremo N-terminal de una proteína, incluyendo pero sin limitarse a, una histona. A menos que se indique lo contrario por el contexto, el término “histona” pretende referirse a cualquier proteína histona, incluyendo H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5, de cualquier especie. Las histona desacetilasas preferidas incluyen enzimas de clase I y clase II. Preferiblemente, la histona desacetilasa es una HDAC humana, incluyendo, pero sin limitarse a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11. En algunas otras realizaciones preferidas, la histona desacetilasa se deriva de una fuente fúngica o protozoaria.

El término “inhibidor de histona desacetilasa” se usa para identificar un compuesto que tiene una estructura tal como se define en el presente documento, que puede interaccionar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad enzimática. “Inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa” significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una proteína, incluyendo pero sin limitarse a, una histona. En algunas realizaciones preferidas, tal reducción de la actividad histona desacetilasa es de al menos aproximadamente el 50%, más preferiblemente al menos aproximadamente el 75% y todavía más preferiblemente al menos aproximadamente el 90%. En otras realizaciones preferidas, la actividad histona desacetilasa se reduce en al menos el 95% y más preferiblemente en al menos el 99%.

Preferiblemente, tal inhibición es específica, es decir, el inhibidor de histona desacetilasa reduce la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una proteína, incluyendo pero sin limitarse a, una histona, a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. Preferiblemente, la concentración del inhibidor requerida para la actividad inhibidora de la histona desacetilasa es al menos 2 veces inferior, más preferiblemente al menos 5 veces inferior, incluso más preferiblemente al menos 10 veces inferior y lo más preferiblemente al menos 20 veces inferior que la concentración requerida para producir un efecto biológico no relacionado.

Por simplicidad, se definen y se hace referencia a restos químicos en todo el documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, tales términos también se usan para expresar restos multivalentes correspondientes según las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto “alquilo” generalmente se refiere a un radical monovalente (por ejemplo $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en determinadas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser “alquilo,” en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término “alquileno”. (De manera similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se establece que es “arilo,” los expertos en la técnica entenderán que el término “arilo” se refiere al resto divalente correspondiente, arileno.) Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O y 2, 4 ó 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En alguna ocasión, un resto puede definirse, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 ó 1. En tales casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo “ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ” o heteroarilo “ $\text{C}_n\text{-C}_m$ ” significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene desde “n” hasta “m” átomos anulares, donde “n” y “m” son números enteros. Por tanto, por ejemplo, un heterociclo $\text{C}_5\text{-C}_6$ es un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo e incluye pirrolidinilo (C_5) y piperidinilo (C_6); heteroarilo C_6 incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

El término “hidrocarbilo” se refiere a un alquilo, alqueno o alquino lineal, ramificado o cíclico, cada uno tal como se

define en el presente documento. Un hidrocarbilo "C₀" se usa para referirse a un enlace covalente. Por tanto, "hidrocarbilo C₀-C₃" incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

El término "alquilo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono, y más preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un alquilo "C₀" (como en "alquilo C₀-C₃") es un enlace covalente (como hidrocarbilo "C₀").

El término "alquenilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Un grupo "alquileo," "alquenileo" o "alquinileo" es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, tal como se definió anteriormente en el presente documento, que está colocado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Los grupos alquileo preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Los grupos alquenileo preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Los grupos alquinileo preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término "cicloalquilo" pretende referirse a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, mono, bi, tri o policíclico (condensado y/o espiro) que tiene aproximadamente de 3 a 15 carbonos, preferiblemente que tiene de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente de 3 a 6 carbonos. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo con puente, preferiblemente un grupo bicíclico con puente C₅-C₁₀. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C₅. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C₆. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C₇. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C₈. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C₉. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Un puente de 0 átomos de carbono es un enlace y equivale a un grupo cicloalquilo condensado con otra estructura de anillo. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 0, 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 1 átomo de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 3 átomos de carbono. Si un grupo cicloalquilo con puente se describe como "opcionalmente sustituido", se pretende que esté opcionalmente sustituido en cualquier posición, incluyendo el puente. El grupo cicloalquilo con puente no está limitado a ninguna estereoquímica particular.

El término "heteroalquilo" pretende referirse a un grupo alifático saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena están reemplazados independientemente por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N.

El término "arilo" pretende referirse a un resto aromático C₆-C₁₄ mono, bi, tri o policíclico, que comprende preferiblemente de uno a tres anillos aromáticos. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀, más preferiblemente un grupo arilo C₆. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" pretenden significar un grupo que comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo. Si un grupo aralquilo se describe como "opcionalmente sustituido", se pretende que cualquiera o ambos de los restos arilo y alquilo puedan estar de manera independiente opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Preferiblemente, el grupo aralquilo es alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por simplicidad, cuando se escribe como "arilalquilo" este término y términos relacionados con el mismo, pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto como "aril-alquilo". De

manera similar, “alquil-arilo” pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto como “alquil-arilo”.

Los términos “heterociclilo”, “heterocíclico” o “heterociclo” pretenden significar un grupo que es una estructura mono, bi o policíclica que tiene desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 14 átomos, en el que uno o más átomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S. La estructura de anillo puede estar saturada, insaturada o parcialmente insaturada. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico no es aromático. En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico pueden ser aromáticos, como en indano y 9,10-dihidroantraceno. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está condensado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos condensados incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolina y dihidrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término compuestos en los que un átomo de O o S anular es adyacente a otro átomo de O o S.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico con puente (o heterociclilo con puente), preferiblemente un grupo bicíclico con puente C₆-C₁₀, en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados independientemente por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C₆. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C₇. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C₈. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C₉. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 0, 1 ó 3 átomos de carbono. Un puente de 0 átomos de carbono es un enlace y equivale a un grupo heterocíclico grupo condensado con otra estructura de anillo. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 1 átomo de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 3 átomos de carbono. Si un grupo heterocíclico con puente se describe como “opcionalmente sustituido”, se pretende que esté opcionalmente sustituido en cualquier posición, incluyendo el puente. El grupo heterocíclico con puente no está limitado a ninguna estereoquímica particular.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” pretende referirse a un grupo mono, bi, tri o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 ó 10 átomos de anillo; que tiene 6, 10 ó 14 electrones pi compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidilo, piridilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofurilo e indolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo. Tal como se usa en el presente documento, el término “tienilo” es igual que el término “tiofenilo”.

Un grupo “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” comprende un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo alquilo. Si un grupo de este tipo se describe como “opcionalmente sustituido”, se pretende que cualquiera o ambos de los restos “alquilo” o “heteroarilo” puedan estar de manera independiente opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Los grupos heteroaralquilo preferidos comprenden un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 ó 10 átomos de anillo. Se excluyen específicamente del alcance de este término compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo y tiazoliletilo.

Un grupo “arileno,” “heteroarileno” o “heterociclileno” es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, tal como se definió anteriormente en el presente documento, que está colocado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Los heterociclos y heteroarilos preferidos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofurilo, benzotiofeno, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo; dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofurilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridilo, piridilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-

1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "piridilo" es equivalente al término "piridinilo". De manera similar, el término "pirimidilo" es equivalente al término "pirimidinilo".

Tal como se emplea en el presente documento, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" quiere decir que el grupo tiene
10 opcionalmente desde uno hasta cuatro, preferiblemente desde uno hasta tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-) nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, heterociclo, arilo, aralquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxilo, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido,
15 alquilcarbonilo, aciloxilo, ciano y ureido. Sustituyentes preferidos, que no están sustituidos adicionalmente ellos mismos (a menos que se establezca expresamente lo contrario) son:

(a) halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,

- 20 (b) alquilo C₁-C₅ o alqueno o arilalquil-imino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, ariloxicarbonilo, acilo C₂-C₈, acilamino C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilalquiltio, ariltio, alquil C₁-C₈-sulfinilo, arilalquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquil C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, N-alquil C₀-C₆-carbamoilo, N,N-dialquil C₂-C₁₅-carbamoilo, cicloalquilo C₃-C₇, aroilo, ariloxilo, arilalquil éter, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo de arilo,
25 heterociclo C₃-C₇, heteroarilo C₅-C₁₅ o cualquiera de estos anillos condensados o espiro-condensados con un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; y

- (c) -(CR³²R³³)_s-NR³⁰R³¹, en el que s es un número entero desde 0 (en cuyo caso el nitrógeno está unido directamente al resto que está sustituido) hasta 6; R³² y R³³ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo C₁-C₄; y R³⁰ y R³¹ son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido, carboxamido-alquilo C₁-C₃, amidino, hidroxialquilo C₂-C₈, alquil C₁-C₃-arilo, aril-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₂-C₈, alcoxi C₂-C₈-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, ariloxicarbonilo, aril-alcoxi C₁-C₃-carbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroaril-alcoxi C₁-C₃-carbonilo, acilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonilo, alquil C₀-C₈-NH-carbonilo; aril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, alquil C₀-C₈-O-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, alquil C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquil C₁-C₈-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquil-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonilo, aroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃, cicloalquil-alquil C₁-C₃, heterocicil-alquil C₁-C₃, heteroaril-alquil C₁-C₃ o un grupo protector, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; o

- 45 R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) anterior, un grupo protector y (X³⁰-Y³¹-), en los que dicho heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno); en los que

- 50 X³⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquini C₂-C₈, -alquil C₀-C₃-alqueni C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquil C₀-C₃-alquini C₂-C₈-alquilo C₀-C₃, alquil C₀-C₃-O-alquil C₀-C₃, HO-alquil C₀-C₃, alquil C₀-C₄-N(R³⁰)-alquil C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquil C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alqueni C₀-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-alquil C₀-C₃, (N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-, alquil C₀-C₃-S(O)₀₋₂-alquil C₀-C₃, CF₃-alquil C₀-C₃, heteroalquilo C₁-C₈, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃, cicloalquil-alquil C₁-C₃, heterocicil-alquil C₁-C₃, heteroaril-alquil C₁-C₃, N(R³⁰)(R³¹)-heterocicil-alquil C₁-C₃, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes de (a); e

- 60 Y³¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -N(R³⁰)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R³⁰), -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³¹)-, -N(R³¹)-SO₂- y -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-.

- 65 Como ejemplo no limitativo, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitativo, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar

carbonilo -CO-.

Quando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes de una estructura de anillo, tal como por ejemplo fenilo, tienilo o piridilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.

En una realización preferida, los grupos hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y arilo no están sustituidos.

En otras realizaciones preferidas, los grupos hidrocarbilo, heteroalquilo, heterocíclico y arilo están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente.

Los sustituyentes preferidos en grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente de halógeno o múltiples sustituyentes halo; en este último caso, grupos tales como CF_3 o un alquilo grupo que porta Cl_3), ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, $-\text{OR}^u$, $-\text{SR}^u$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^y$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^y$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{NR}^y\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^y$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^u$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^u$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{NR}^y\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{NR}^y\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}^y\text{R}^w$, $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{O})\text{R}^u$ o $-\text{NR}^y\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^y$, en los que R^u es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo; R^y , R^w y R^x son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o arilo, o dichos R^y y R^w junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y R^y es alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo. En los sustituyentes a modo de ejemplo mencionados anteriormente, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos alqueno y alquino incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos citados como sustituyentes de alquilo preferidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos citados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos unidos a espiro o condensados, preferiblemente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos unidos a espiro o condensados, especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, -cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos citados anteriormente como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, grupos cíclicos condensados, especialmente cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Todavía otros sustituyentes preferidos en grupos arilo (fenilo, como ejemplo no limitativo) incluyen, pero no se limitan a, haloalquilo y los grupos citados como sustituyentes de alquilo preferidos.

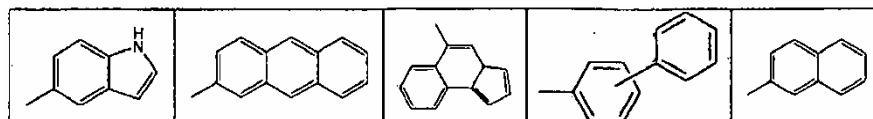
Los sustituyentes preferidos en grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, $=\text{O}$), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como los grupos citados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos en grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos unidos a espiro o condensados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, más preferiblemente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado y arilo condensado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos.

En una realización preferida, un grupo heterocíclico está sustituido en carbono, nitrógeno y/o azufre en una o más posiciones. Los sustituyentes preferidos en nitrógeno incluyen, pero no se limitan a N-óxido, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocarbonilo o aralcoxicarbonilo. Los sustituyentes preferidos en azufre incluyen, pero no se limitan a, oxo y alquilo C_{1-6} . En determinadas realizaciones preferidas, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente de manera independiente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente de manera independiente.

Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxilo.

Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos de anillo, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxilo y alquilo.

Además, los sustituyentes preferidos en restos cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo) incluyen restos monocíclicos de 5-6 miembros y bicíclicos de 9-14 miembros condensados al resto cíclico original para formar un sistema de anillos condensados bi o tricíclico. Los sustituyentes en restos cíclicos también incluyen restos monocíclicos de 5-6 miembros y bicíclicos de 9-14 miembros unidos al resto cíclico original mediante un enlace covalente para formar un sistema de dos anillos bi o tricíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, los siguientes:



Un "halohidrocarbilo" es un resto hidrocarbilo en el que desde uno hasta todos los hidrógenos se han reemplazado por uno o más halos. De manera similar, "haloalquilo" es un resto alquilo resto en el que desde uno hasta todos los hidrógenos se han reemplazado cada uno por un halo.

El término "halógeno" o "halo" tal como se emplea en el presente documento se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. Tal como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amida unido en el átomo de carbono del carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente acilamino o carbamoilo está sustituido adicionalmente. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamida unido o bien mediante el átomo de azufre o bien mediante el de nitrógeno. El término "amino" pretende incluir grupos NH₂, alquilamino, di-alquilamino, arilamino y amino cíclicos. El término "ureido" tal como se emplea en el presente documento se refiere a un resto de urea sustituido o no sustituido.

El término "radical" tal como se usa en el presente documento significa un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.

Un resto "no sustituido" tal como se definió anteriormente (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa un resto tal como se definió anteriormente que no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales que prevé por otra parte la definición del resto (anteriormente). Por tanto, por ejemplo, "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.

En toda la memoria descriptiva se identifican realizaciones preferidas de uno o más sustituyentes químicos. También se prefieren combinaciones de realizaciones preferidas.

El término "grupo protector" pretende significar un grupo usado en la síntesis para enmascarar temporalmente la química característica de un grupo funcional porque interfiere con otra reacción. Un buen grupo protector debe ser fácil de colocar, fácil de eliminar y en reacciones de alto rendimiento, e inerte para las condiciones de la reacción requerida. Un grupo protector o grupo de protección se introduce en una molécula mediante modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Un experto en la técnica reconocerá que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas previstas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como pero sin limitarse a Bn- (o -CH₂Ph), -CHPh₂, alloc (o CH₂=CH-CH₂-O-C(O)-), BOC-, -Cbz (o Z-), -F-moc, -C(O)-CF₃, N-ftalimida, 1-Adoc-, TBDMS-, TBDPS-, TMS-, TIPS-, IPDMS-, -SiR₃, SEM-, t-Bu-, Tr-, THP- y Alil-. Estos grupos protectores pueden eliminarse en una fase conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

Algunos compuestos de la invención pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y ha de entenderse que la invención engloba todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos dados a conocer en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención incluyen centros quirales, la invención abarca los isómeros enantioméricamente puros de tales compuestos, las mezclas enantioméricamente enriquecidas de tales compuestos y las mezclas racémicas y escalémicas de tales compuestos. Preferiblemente, en mezclas enantioméricamente enriquecidas hay más o igual al 80% de un enantiómero, más preferiblemente más del 90%, el 95% o el 98%.

También se describen en el presente documento profármacos de compuestos de la invención. El término "profármaco" pretende representar portadores unidos covalentemente, que pueden liberar el principio activo cuando

el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo se produce *in vivo*. Los profármacos pueden prepararse mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Estas técnicas modifican generalmente grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales mediante manipulación de rutina o *in vivo*. Los profármacos de compuestos de la invención incluyen compuestos en los que está modificado un grupo hidroxilo, amino, carboxílico o un grupo similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo o amino en compuestos de fórmula (I), amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino y similares), y similares.

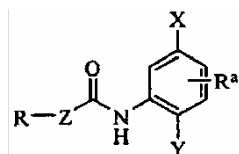
Los compuestos de la invención pueden administrarse tal cual o como un profármaco, por ejemplo en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o amida hidrolizable *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen ésteres de alcoxi C₁₋₆-metilo (por ejemplo, metoximetilo), ésteres de alcanol C₁₋₆-oximetilo (por ejemplo pivaloiloximetilo), ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C₃₋₈-carboniloxi-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo); ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo (por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo); y ésteres de alcoxi C₁₋₆-carboniloxietilo (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo) y pueden formarse en cualquier grupo carboxilo en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y a-aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxilo original. Los ejemplos de a-aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxilo. Una selección de grupos que forman éster hidrolizable *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanolilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcocarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno de anillo a través de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoilo. Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, una N-alquil C₁₋₆ o N,N-di-alquil C₁₋₆ tal como N-metil, N-etil, N-propil, N,N-dimetil, N-etil-N-metil o N,N-dietil amida.

Lo anterior simplemente resume algunos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos y no pretende ser de naturaleza limitativa. Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos se describen más completamente a continuación.

Compuestos

En un aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula I:



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos de los mismos y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

en la realización (I):

X es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, -CH=N(OH), hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₃-N(R³)(R⁴), metoxilo o alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares, cicloalquilo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con oxo, alquilo y -C(O)-O-alquil-heteroarilo;

Y es -NH₂ u OH;

R^a es H o halo (preferiblemente F);

Z se selecciona del grupo que consiste en un enlace, fenilo, furilo, benzofurilo, piridilo, -alquil C₁-C₃-fenilo, -fenil-alquil C₁-C₃-heterociclo, -fenil-alquénil-, heterociclo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, -OMe o halo;

R se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)-C(O)-N(R^3)(R^4)$, $-(CH_2)_{0-2}-C(O)-O-(CH_2)_{2-3}-N(R^3)(R^4)$, $-SO_2-N(R^3)(R^4)$, o

5 -Z-R se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de halógeno e hidroxilo, -benzofuril- $O-(CH_2)_{2-3}$ -heterociclilo, -benzotienil- $O-(CH_2)_{2-3}$ -heterociclilo o -benzofuril- $O-(CH_2)_{2-3}-N(R^3)(R^4)$, en los que cada grupo benzofurilo, heterociclilo y benzotienilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo y alquilo; y

10 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -alquil $C_2-C_3-OR^5$, -C(O)-arilo, -alcoxi C_1-C_3 -alquil C_1-C_3 -, -alquil C_2-C_3-O -alquilo C_1-C_3 -, -alquil $C_2-C_3-NR^5R^6$ -, $-CH_2-C(CH_3)_2-NR^5R^6$ -, en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres amino, metoxilo, hidroxilo, -S- CH_2 -heteroarilo, $-NR^3S(O)_2$ -alquilo C_1-C_3 -, o

15 R^5 , R^6 se seleccionan independientemente de -H-, -alquil C_0-C_3 -arilo, -alquil C_0-C_3 -heteroarilo, -alquil C_0-C_3 -heterociclilo, -alquil C_0-C_3 -cicloalquilo y alquilo C_1-C_6 .

También se describe en el presente documento (ii) donde:

20 X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo);

Y es $-NH_2$;

Z es piridilo (preferiblemente pirid-3-ilo), furilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

25 R es $-(=NH)(N(R^3)(R^4))$, $-C(NH_2)(NOMe)$, $-C(NH_2)(=NOH)$, $-NR^3SO_2NR^3R^4$, $-C\equiv C$ -alquil $C_1-C_3-NR^3R^4$, -alquil C_0-C_3 -arilo o -alquil C_0-C_3 -(heterociclilo de 5 ó 6 miembros) opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o $-N(R^3)(R^4)$, en el que R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H-, -alquilo C_1-C_6 -, -alquil $C_2-C_3-OR^5$ -, arilo, heteroarilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-arilo, -aril-heteroarilo, -C(O)-arilo, -alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 -, -alquil C_2-C_3-O -alquilo C_1-C_3 -, -alquil $C_2-C_3-NR^5R^6$ -, $-CH_2-C(CH_3)_2-NR^5R^6$ -, en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres amino, metoxilo, hidroxilo, -S- CH_2 -heteroarilo, $-NR^3S(O)_2$ -alquilo C_1-C_3 -, o

35 R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclilo de 4 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos anulares (incluyendo el nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos), heterociclilo que está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, hidroxilo, oxo, amino, $-N=C(NR^3R^4)_2$ -, uno, dos o tres alquilo C_1-C_6 -, arilo, heteroarilo, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, -alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 -, -alquil $C_0-C_3-SR^7$ -, -alquil C_2-C_3-OH -, -alquil C_2-C_3-O -alquilo C_1-C_4 -, -cicloalquilo C_5-C_6 -, -alquil $C_0-C_3-N(R^3)-C(O)$ -alquilo C_1-C_3 -, -alquil $C_0-C_3-N(R^3)-C(O)$ -tialometilo, -alquil $C_0-C_3-NR^3C(O)O$ -alquil C_1-C_3 -arilo, -alquil $C_0-C_3-CF_3$ -, -alquil $C_0-C_3-NR^3C(O)O$ -alquil C_1-C_3 -heteroarilo y -alquil $C_0-C_3-N(R^7)(R^8)$ -, en los que dicho heterociclilo está opcionalmente condensado con un arilo o heteroarilo.

También se describe en el presente documento (iii) donde:

45 X es tienilo (preferiblemente tienil-2-ilo), fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o halo;

Y es $-NH_2$;

Z es fenilo, piridilo (preferiblemente pirid-2-ilo), furilo, tienilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

50 R es un -alquil C_0-C_3 -arilo, -C(O)-arilo, -alquil $C_0-C_3-N(R^3)$ -arilo, -alquil C_0-C_3 -(arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros) opcionalmente sustituido (preferiblemente opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 alcoxis C_1-C_3);

en el que R^3 se define como en (ii) anterior.

55 También se describe en el presente documento (iv) donde:

60 X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), fenilo, piridilo o N-óxido de piridilo, en el que el tienilo también puede estar opcionalmente sustituido con halo o CN, y los restos fenilo y piridilo están opcionalmente sustituidos con uno o más halos;

Y es NH_2 ;

R^a es H o F;

65 Z es arilo, heterociclilo, heteroarilo o cicloalquilo de 5 a 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, oxo, CN, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo o alquilo mono, di o tri-halo-sustituido, o cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del arilo, heteroarilo o heterociclilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares; y

R es H, halo, hidroxilo, alquil C₁-C₃-OH, ciano, alquioxilo, -alquil C₀-C₃-N(R³)(R⁴), -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₁-C₃-CH(OH)-CH₂OH, -alquil-C₀-C₂-arilo o -alquil-C₀-C₂-(heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros), en los que el arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres restos seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, halo, hidroxilo, oxo-, -Y³¹-X³⁰ o -(C R³²R³³)_s-N(R³⁰)(R³¹);

en los que R³ y R⁴ son tal como se definieron anteriormente en (ii);

s es un número entero desde 0 (en cuyo caso el nitrógeno está unido directamente al resto que está sustituido) hasta 6;

R³² y R³³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, -alquil C₀-C₃-arilo, -alquil C₀-C₃-heteroarilo, -alquil C₀-C₃-heterociclilo, -alquil C₀-C₃-cicloalquilo y alquilo C₁-C₄;

R³⁰ y R³¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido-, carboxamido-alquil C₁-C₃-, amidino, hidroxialquil C₂-C₈-, alquilaril C₁-C₃-, aril-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heteroaril-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heterociclil-, heterociclil-alquilo C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-ciclialquil-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₂-C₈-, alcoxi C₂-C₈-alquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₈-carbonil-, ariloxicarbonilo, aril-alcoxi C₁-C₃-carbonil-, heteroariloxicarbonilo, heteroaril-alcoxi C₁-C₃-carbonil-, acilo C₁-C₈-, alquil C₀-C₈-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonil-, alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, alquil C₀-C₈-O-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, alquil C₁-C₈-sulfonil-, arilalquilsulfonil-, arilsulfonil-, heteroarilalquilsulfonil-, heteroarilsulfonil-, alquil C₁-C₈-NH-sulfonil-, arilalquil-NH-sulfonil-, aril-NH-sulfonil-, heteroarilalquil-NH-sulfonil-, heteroaril-NH-sulfonil-, aroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterociclil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃- y un grupo protector, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; o

R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, un grupo protector y (X³⁰-Y³¹-), en los que dicho heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno);

X³⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁-C₈-, alquenil C₂-C₈-, alquinil C₂-C₈-, alquil C₀-C₃-alquenil C₂-C₈-, alquil C₀-C₃-, alquil C₀-C₃-alquinil C₂-C₈-, alquil C₀-C₃-, alquil C₀-C₃-O-alquil C₀-C₃-, HO-alquil C₀-C₃-, alquil C₀-C₄-N(R³⁰)-alquil C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alquil C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alquenil C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alquinil C₀-C₃-, (N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-, alquil C₀-C₃-S(O)_{0.2}-alquil C₀-C₃-, CF₃-alquil C₀-C₃-, heteroalquilo C₁-C₈-, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterociclil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃- y N(R³⁰)(R³¹)-heterociclil-alquil C₁-C₃-, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; e

Y³¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -N(R³⁰)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-, -C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-, N(R³⁰)-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹)-, -S(O)_{0.2}-, -SO₂N(R³¹)-, -N(R³¹)-SO₂- y -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-;

siempre que Y³¹ y X³⁰ no estén unidos para formar -O-O- u -O-N-.

También se describe en el presente documento (v) donde:

X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo);

Y es NH₂;

R^a es H o F;

Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es -(CH₂)-N(R³)(R⁴);

R^3 y R^4 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , (heteroarilo de 5 ó 6 miembros)-alquil- C_0-C_2 -; o

R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 miembros con 1 ó 2 heteroátomos anulares (incluyendo el nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos), heterociclilo que está opcionalmente sustituido con al menos un (preferiblemente uno, dos o tres) restos seleccionados independientemente de hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_6 , alquioxilo C_1-C_6 , $-N(R^5)(R^6)$, alquilo C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , $-NR^7-C(O)$ -alquilo C_1-C_2 , NR^7R^8 -alquilo C_0-C_3 o (arilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros)-alquilo C_0-C_2 ; y

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de -H y alquilo C_1-C_6 ;

en los que R^3 y R^4 se definen como en (ii) anterior.

En la realización (II) (fórmula (I_E):

X es piridilo, pirimidilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo, amino o metoxilo;

Y es $-NH_2$ u $-OH$;

Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es $N(R^5)(R^6)$ -alquil C_1-C_3 -S- o $X^{30}-Y^{31}$ -;

R^5 y R^6 son, independientemente, H, -alquil C_0-C_3 -arilo, heteroaril-alquil C_0-C_3 -heteroarilo, $-SO_2$ -Me, $-C(O)$ -alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_3 ;

R^a es H o halo;

en los que R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , S, Y^{31} y X^{30} se definen como en (iv), anterior.

También se describe en el presente documento (vi) donde:

X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), fenilo, pirimidilo o piridilo;

Y es $-NH_2$;

R^a es H o F;

Z es pirimid-5-ilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es alcóxilo C_1-C_3 o $-N(R^3)(R^4)$; y

R^3 y R^4 , junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclilo de 5 ó 6 miembros, o heterociclilo con puente, con 1 ó 2 heteroátomos anulares (incluyendo el nitrógeno al que R^3 y R^4 están unidos), heterociclilo que está opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , -alquil- C_0-C_2 -arilo o -alquil- C_0-C_2 -(cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros), en los que el arilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metoxilo, CF_3 , CN y alquilo.

También se describe en el presente documento (vii) donde:

X es arilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con amino;

Y es $-NH_2$ o $NHSO_2NH_2$;

R^a es H o F;

Z es fenilo, tienilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

R es alcóxilo C_1-C_3 , arilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

También se describe en el presente documento (viii) donde:

X es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos seleccionados independientemente halo o CN;

Y es $-NH_2$;

R^a es H o F;

Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

5 R es un -alquil C₀-C₁-(arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5-10 miembros) opcionalmente sustituido con metilo u oxo.

También se describe en el presente documento (ix) donde:

X es tienilo;

10 Y es -NH₂;

R^a es H o F;

15 Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es R⁸-C(O)-alquil C₀-C₃- o Ac-NH-, y Z está además opcionalmente sustituido con -OH; y

R⁸ es -OH, HO-NH- o CH₃-O-.

20 En la realización (III) (fórmula I_J):

X es ciclopentenilo opcionalmente sustituido con oxo o hidroxilo;

25 Y es -NH₂;

R^a es H o F;

Z es bencilo, -alquil C₀-C₃-fenilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

30 R es -alquil C₀-C₃-morfolinilo.

En la realización (IV) (fórmula I_K):

35 X es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente de hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₃, amino, -NR³R⁴, -CN, -CF₃, -alquilo C₁-C₄, -S(O)₀₋₂R⁵, -O-CF₃ o halo;

Y es -NH₂ u -OH;

40 R^a es H o F;

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo;

45 R es R⁹-(alquil C₀₋₆)N-C(O)-N(H)-(CH₂)_t-, alquil C₀₋₆-S(O)₂-N(H)-fenil-C(O)-N(H)-(CH₂)_t-, R⁹-O-C(O)-N(H)-(CH₂)_t- o R⁹-O-C(O)-(CH₂)_t- en los que t es 0-2; y

R⁹ es R¹⁰-alquil-C₀-C₂-, en el que R¹⁰ es arilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o N(X¹)(X²)-alquilenos C₀₋₃ el que X¹ y X² son independientemente H, alquilo C₁-C₄ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R¹⁰ es heterociclilo unido a través de los átomos de N, entonces R⁹ es R¹⁰-alquil C₂-;

50 en los que R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -alquil C₂-C₃-OR⁵, -C(O)-arilo, -alcoxi C₁-C₃-alquil C₁-C₃-, -alquil C₂-C₃-O-alquilo C₁-C₃-, -alquil C₂-C₃-NR⁵R⁶-, -CH₂-C(CH₃)₂-NR⁵R⁶-, en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres amino, metoxilo, hidroxilo, -S-CH₂-heteroarilo, -NR³S(O)₂-alquilo C₁-C₃.

55 También se describe en el presente documento (x) donde:

X es arilo o cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo o uno o dos halo;

60 Y es -OH o -NH₂;

Z es fenilo, piridilo, benzofurilo, heterociclilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, OMe o uno o dos halo, en los que cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo o benzofurilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares; y

65

R es -OH, -OMe, -O-alquil C₀-C₃-heterociclilo u -OAc.

También se describe en el presente documento (xi) donde:

5

X es tienilo;

Y es -NH₂;

10 R^a es H;

Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es R²⁰-C(O)-(alquilo C₂-C₃ o alqueno C₂-C₃)-; y

15

R²⁰ es HO-, HO-NH- o MeO-.

En la realización (V) (fórmula I_N):

20

X es piridilo;

Y es -NH₂;

R^a es H o F;

25

Z es fenilo, heterociclilo, cicloalquilo o heteroarilo, en los que fenilo, heterociclilo, cicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alquinoxilo o halo; y

R es -O-alquil C₂-C₄-heterociclilo.

30

En la realización (VI) (fórmula I_O):

X es fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, pirimidilo, piridilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo e indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo, halo, CN, alquinoxilo, alquil-OH, -OH, alquil-NH₂, -N(alquilo)₂, alquil-O-alquilo, -S(O)₀₋₂-alquilo, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)alquilo, -C(O)NR₃alquilo, -alquil-CN, CF₃, -O-CF₃, -alquil C₀-C₃-C(O)OR₃, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo, -S(O)₂NHalquilo o -S(O)₂NH₂;

35

Y es NH₂;

40 R^a es H o halógeno;

Z es benzofurilo, -benzofuril-arilo, benzofuril-heteroarilo, benzotiofeno o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcóxido C₁-C₇, halo, CN y amino; y

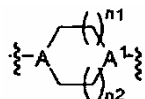
45

R es -(CR³²R³³)_s-N(R³⁰)(R³¹), -Y³¹-X³⁰, -O-heterociclilo, -O-alquil C₂-C₄-N(R³⁰)(R³¹) o -(CH₂)_s-N(R³⁰)(R³¹);

en los que R³⁰, R³¹, R³², R³³, s, Y³¹ y X³⁰ se definen como en (iv), anterior.

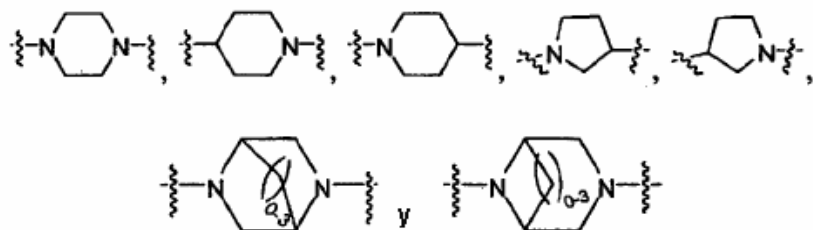
En otro aspecto, la invención comprende compuestos según las realizaciones (I)-(VI) anteriores en las que Z es

50

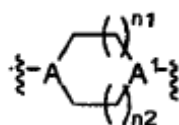


en la que A y A¹ son independientemente CR¹¹ o N, en el que R¹¹ es -OH, alquilo, alqueno, alquino o arilo y n₁ y n₂ son cada uno independientemente 0-3, siempre que cuando n₁ y n₂ son 0, entonces A y A¹ no son ambos N. En determinadas realizaciones preferidas de este aspecto de la invención, Z incluye un puente de 0 a 3 carbonos entre átomos de anillo de carbono no adyacentes. Realizaciones preferidas de Z en este aspecto de la invención son

55



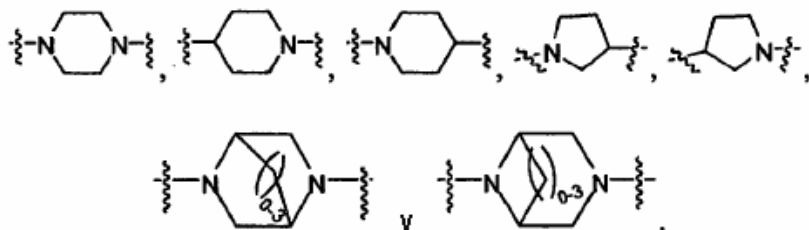
También se describen en el presente documento compuestos según las realizaciones anteriores en las que Z es



5

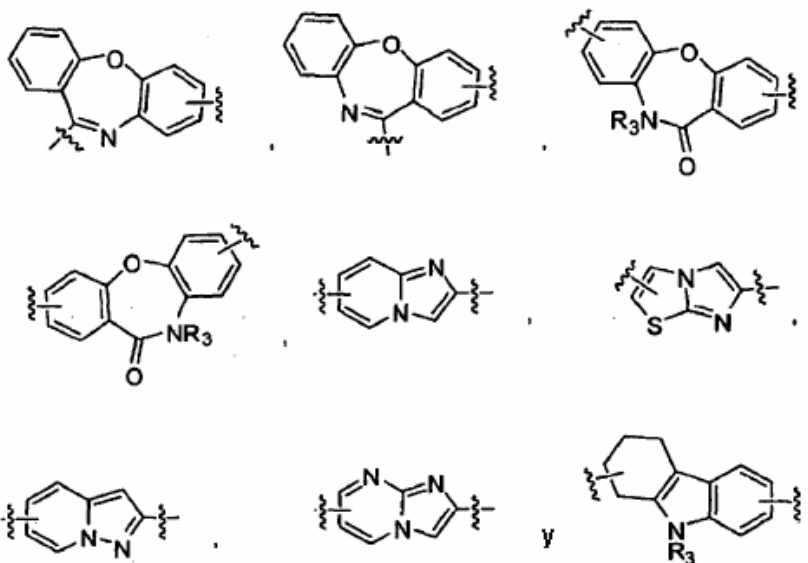
en la que A y A¹ son independientemente CR¹¹ o N, en el que R¹¹ es -OH, alquilo, alqueno, alquino o arilo, n1 y n2 son cada uno independientemente 0-3 y R es R²⁰-X⁵⁰-, en el que R²⁰ es arilo, -alquil-arilo, heteroarilo, -alquil-heteroarilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo, -alquil-heterociclilo o heterociclilo y X⁵⁰ es alquil C₀-C₃-X⁵¹-alquilo C₀-C₃, en el que X⁵¹ se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -NH-SO₂-, -C(O)-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(S)-, -NH-C(S)-, -O-C(S)-, -NH-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH- y -NH-C(O)-O, siempre que cuando n1 y n2 son 0, entonces A y A¹ no son ambos N. En determinadas realizaciones preferidas, Z incluye un puente de 0 a 3 carbonos entre átomos de anillo de carbono no adyacentes. Realizaciones preferidas de Z en este aspecto de la invención son

10



15

También se describen en el presente documento compuestos según las realizaciones anteriores, en las que Z se selecciona del grupo que consiste en



20

Preferiblemente, en la realización (I):

X es piridilo (preferiblemente pirid-3-ilo o 4-ilo) o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido tal como se describe para la realización (I), y/o

- 5 R es morfolinilo, pirrolidinilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, azetidina, piperidinilo o piperazinilo (preferiblemente piperazin-4-ilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₅-C₆ o NR⁷R⁸-alquilo C₀-C₃.

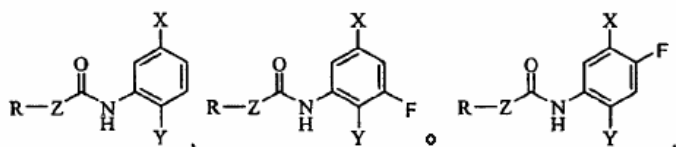
Preferiblemente, en la realización (I):

10

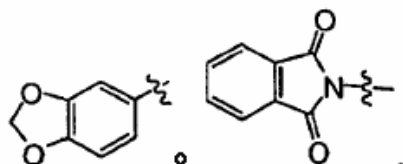
-Z-R es -fenil-heterociclilo, opcionalmente sustituido con oxo.

Preferiblemente la fórmula I tiene una estructura genérica

15

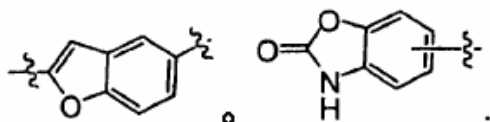


Preferiblemente en (iv), R es



20

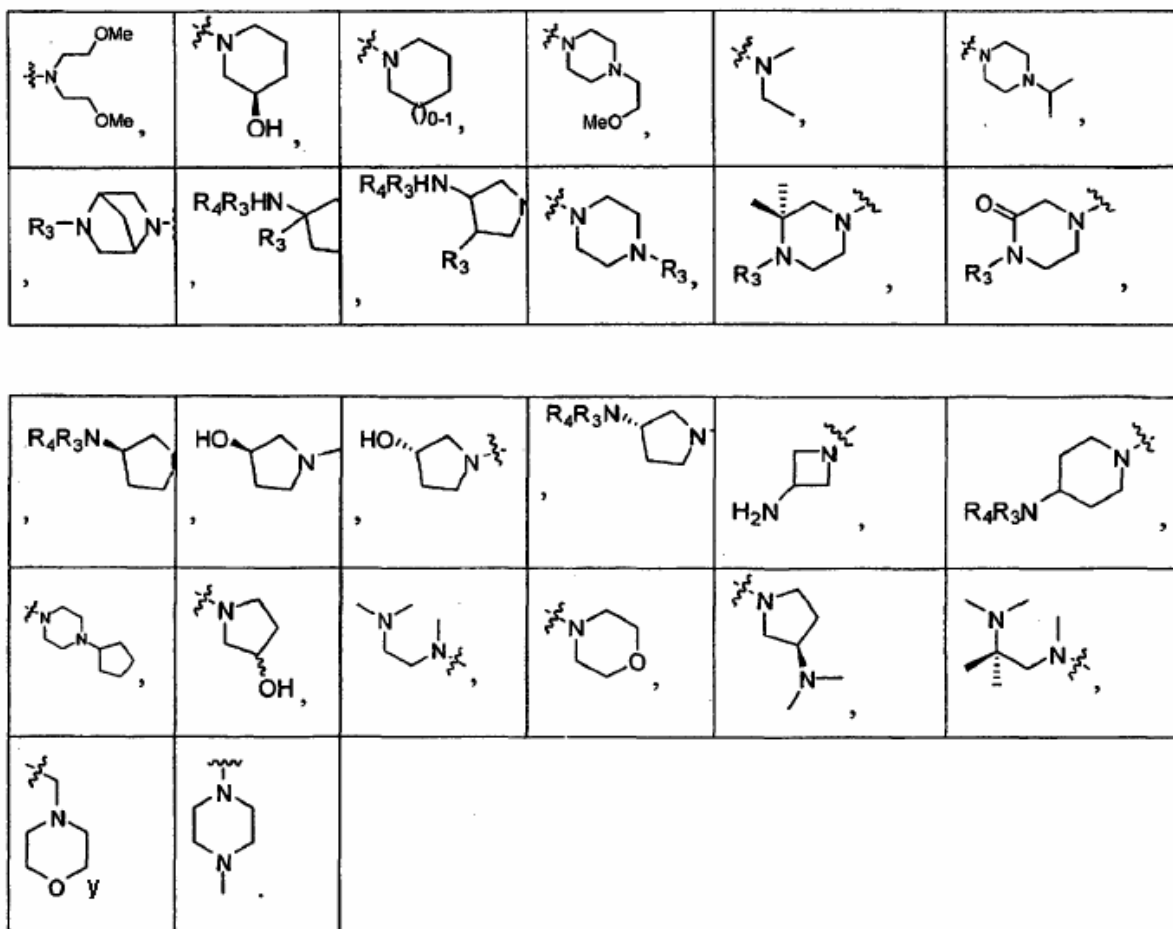
Preferiblemente en la realización (iv), Z es



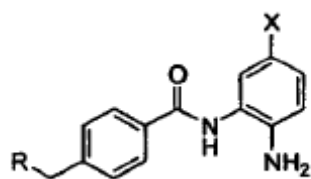
25

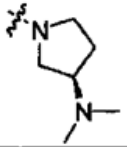
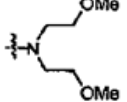
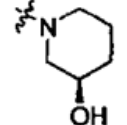
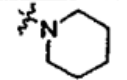
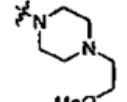
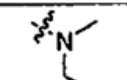
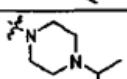
Preferiblemente X se selecciona del grupo que consiste en

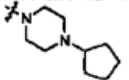
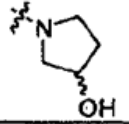
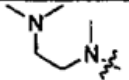
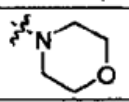
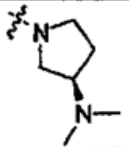
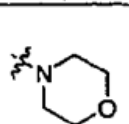
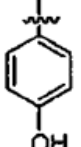
y/o R se selecciona del grupo que consiste en

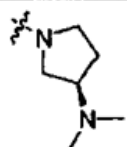
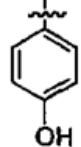
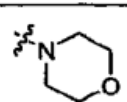
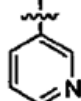
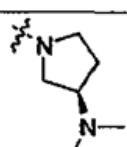
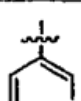
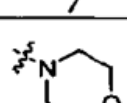
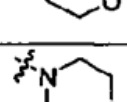
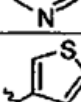
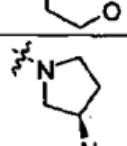
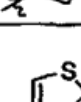


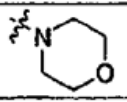
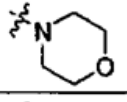
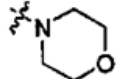
Los compuestos preferidos según la realización (I) incluyen los de fórmula I₁:

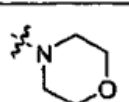
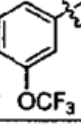
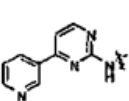
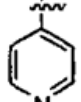
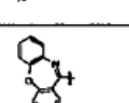
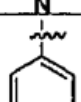


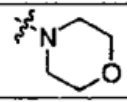
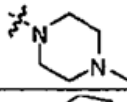
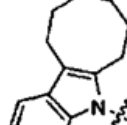
Comp.	R	X
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

Comp.	R	X
16		
17		
18		
19		
20		
21		

Comp.	R	X
22		
23		
24		
25		
26		
27		

Comp.	R	X
28		
29		
31		

Comp.	R	X
32		
540		
		

Comp.	R	X
		
		
		

5 Preferiblemente en (ii):

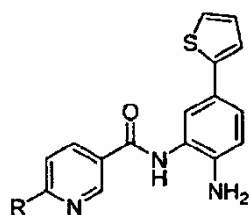
X es tien-2-ilo;

Z es pirid-3-ilo; y

10

R es pirrolidinilo (preferiblemente pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (preferiblemente piperidin-1-ilo) o piperazinilo (preferiblemente piperazin-1-ilo), cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, dialquilamino (preferiblemente dimetilamino) o morfolino.

15 Los compuestos preferidos según (ii) incluyen los de fórmula I_{II}:



Comp.	R
49	
50	
51	
253	

Preferiblemente en (iii)

5

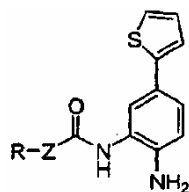
X es tien-2-ilo;

Z es fenilo o piridin-2-ilo, y

10

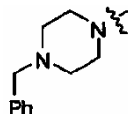
R es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), 1H-pirazolilo (preferiblemente 1H-pirazol-4-ilo) o fenilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 alcoxilos C₁-C₃ (preferiblemente metoxilo).

Los compuestos preferidos según (iii) incluyen los de fórmula I_{III}:



15

Comp.	R-Z	X
56		
57		
58		
499		

531		
-----	---	---

Preferiblemente en (iv):

X es tien-2-ilo;

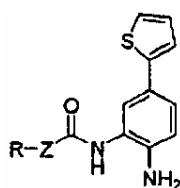
5

Z es fenilo, tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), piridilo (preferiblemente pirid-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo), furilo (preferiblemente furan-2-ilo), y

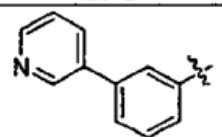
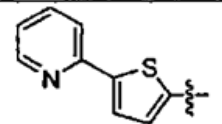
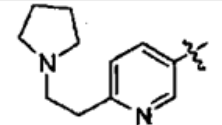
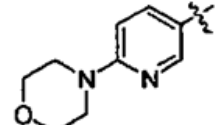
10

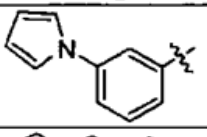
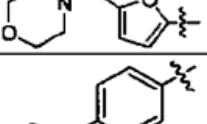
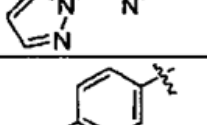
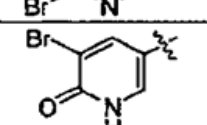
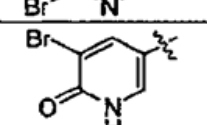
R es piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo), pirrolidinil-alquilo C₀-C₂ (pirrolidin-2-iletilo), morfolino-alquilo C₀-C₁, pirrolilo (preferiblemente pirrol-1-ilo), pirazolilo (preferiblemente pirazol-1-ilo), halo o ciano;

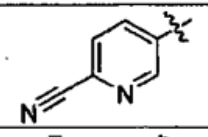
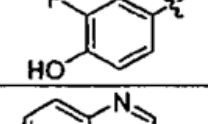
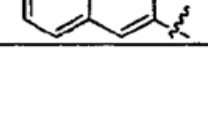
Los compuestos preferidos según (iv) incluyen los de fórmula I_{IVa}:



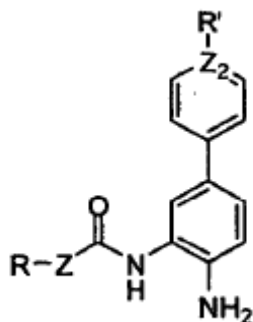
15

Comp.	R-Z
61	
62	
63	
64	

Comp.	R-Z
65	
67	
68	
69	
70	

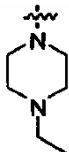
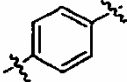
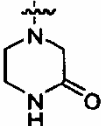
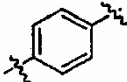
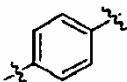
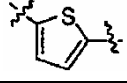
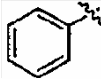
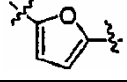
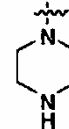
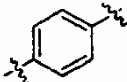
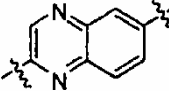
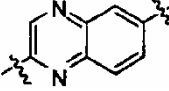
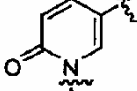
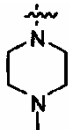
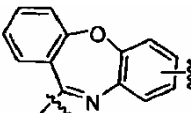
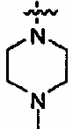
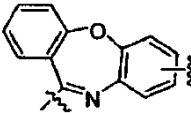
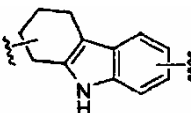
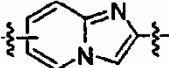
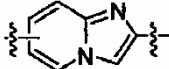
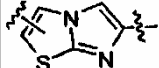
Comp.	R-Z
71	
72	
488	

Los compuestos preferidos según (iv) incluyen los de fórmula I_{IVb}



20

Comp.	R	Z	Z ₂	R'
-------	---	---	----------------	----

529			C	H
484			C	H
491			C	H
498			C	F
494			C	F
476			C	H
464	H		N	-
465	H		C	H
539	Bn		C	F
552			N	-
551			C	H
544	H		C	H
	H		C	H
	H		N	-
	H		C	H

	H		N	-
	H		C	H
	H		C	F
	H		N	-
	H		C	H
	MeO-		C	H
			C	H
538	HOCH ₂ -		C	H
463	MeO-		N ⁺	-O ⁻
			C	H
			C	F

Preferiblemente en (v):

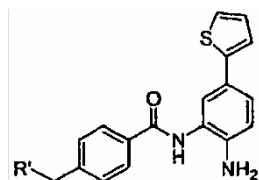
X es tienil-2-ilo; y

5

R es -(CH₂)-(piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo), opcionalmente sustituido tal como se describe para la realización (V), anterior.

Los compuestos preferidos según (v) incluyen los de fórmula I_v:

10



Comp.	R'	Comp.	R'	Comp.	R'	Comp.	R'
76		79		85		91	
77		80		86		92	
78		81		87		222	
		82		88			
		83		89			
		84		90			

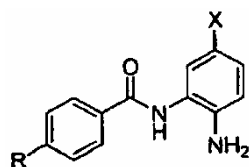
También se describen en el presente documento compuestos según la realización (II) en los que:

5 X es tienil-2-ilo opcionalmente sustituido con halo; y

R es piperidinilo (preferiblemente piperidin-1-ilo), piperazinilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con los sustituyentes opcionales descritos para el heterociclilo en la definición de R³ y R⁴ en la realización (VI), anteriormente.

10

Los compuestos preferidos según la realización (II) incluyen los de fórmula I_{VI}:



Comp.	R	X
101		
102		
103		

Comp.	R	X
104		
105		
106		

Comp.	R	X
107		
108		
109		

Comp.	R	X
110		

Comp.	R	X
249		

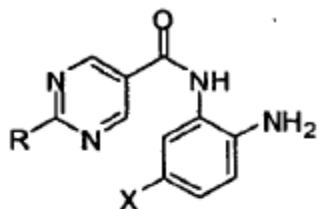
Comp.	R	X
271		

Preferiblemente en (vi):

X es tiofen-2-ilo;

5 R es morfolino o piperidinilo o piperazinilo cada uno opcionalmente sustituido con los sustituyentes del heterocicilo en la definición de R³ y R⁴ en la realización (VII).

Los compuestos preferidos de (vi) incluyen los de fórmula I_{VII}:



	R	X
124		
125		
126		

10

	R	X
127		

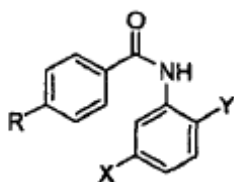
Preferiblemente en (vii):

15 X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), fenilo, pirrolilo (preferiblemente pirrol-2-ilo) o 1H-pirazolilo (preferiblemente 1H-pirazol-4-ilo), cada uno opcionalmente sustituido con amino;

Y es amino o F; y

20 R es metoxilo o piridilo (preferiblemente piridin-1-ilo).

Los compuestos preferidos según (vii) incluyen los de fórmula I_{VIII}:



Comp.	R	X	Y
147	CH ₃ O-		NH ₂
148			NH ₂

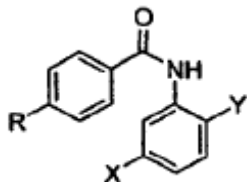
Comp.	R	X	Y
149			NH ₂
150			NH ₂
456	CH ₃ O-		-NHSO ₂ NH ₂

5 Preferiblemente en (viii):

X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), fenilo, piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo) o furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halo; y

10 R es piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo), piperidinilo opcionalmente N-sustituido con metilo o morfolinométilo.

Los compuestos preferidos según (viii) incluyen los de fórmula I_{ix}:

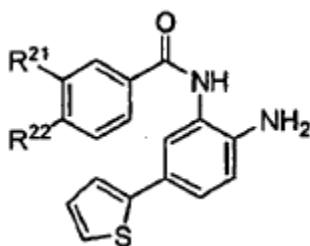


15

Comp.	R	X	Y
170			NH ₂
171			NH ₂
173			NH ₂
174			NH ₂
175			NH ₂

Comp.	R	X	Y
176			NH ₂
177			NH ₂
178			NH ₂
179			NH ₂

Los compuestos preferidos de (ix) incluyen los de fórmula I_x:

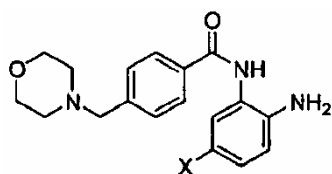


Comp.	R ²¹	R ²²
140	-OH	Ac-NH-
232		H

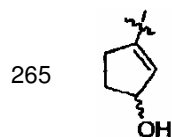
Comp.	R ²¹	R ²²
233	H	
234	H	
235	H	

Comp.	R ²¹	R ²²
300	OH	H

5 Los compuestos preferidos de la realización (III) incluyen los de fórmula I_{XI}:



Comp. X



10

Preferiblemente en la realización (IV):

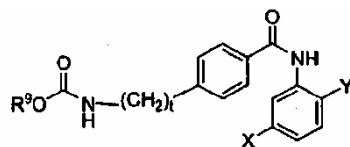
X es fenilo, piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo;

15

Y es -NH₂; y

R¹⁰ es N(alquil C₁-C₃)(alquilo C₁-C₃-) (preferiblemente dimetilamino).

20 Los compuestos preferidos según la realización (IV) son los de fórmula I_{XII}:



Comp.	R ⁹	t	X	Y
221		1		NH ₂
283		0		NH ₂

Comp.	R ⁹	t	X	Y
284		0		NH ₂

25

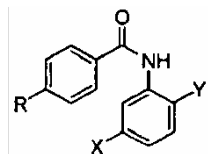
Comp.	R ⁹	t	X	Y
285		0		NH ₂
286		0		NH ₂
287		0		NH ₂
288		0		NH ₂
289		0		NH ₂
290		0		NH ₂
291		0		NH ₂
292		0		NH ₂
293		0		NH ₂
294		0		NH ₂
295		0		NH ₂
296		0		OH
541		1		NH ₂
		0		NH ₂

Preferiblemente en (x):

- 5 X es tienilo (preferiblemente tien-2-ilo), piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo), 3-oxo-ciclopent-1-ilo o fenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o dos halo; y

Y es -NH₂ u -OH.

Los compuestos preferidos de (x) incluyen los de fórmula I_{xiii}:



Comp.	R	X	Y
261	OAc		NH ₂
262	OH		NH ₂
301	OAc		NH ₂
302	OH		NH ₂
303	OH		NH ₂
304	OAc		NH ₂
305	OH		NH ₂
306	OAc		NH ₂
307	OH		NH ₂
308	OH		NH ₂

Comp.	R	X	Y
309	OH		NH ₂
310	OH		OH

5

Preferiblemente en (xi):

R es R²⁰-C(O)-etilo o R²⁰-C(O)-etenilo.

10

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

Comp.	R
226	HO-C(O)-CH=CH-
227	HO-NH-C(O)-CH=CH-

230	MeO-C(O)-CH ₂ -CH ₂ -
231	HO-C(O)-CH ₂ -CH ₂ -

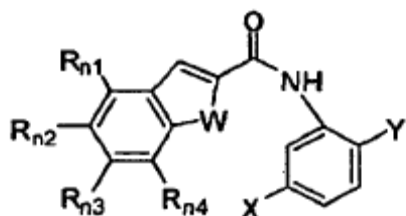
Preferiblemente en la realización (VI) X es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

- 5 Preferiblemente en la realización (VI) X está opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, preferiblemente F.

Preferiblemente en la realización (VI) R es H, alcoxilo, -O-(CH₂)₂₋₃-heterociclo u -O-(CH₂)₂₋₃-N(R³)(R⁴), en los que preferiblemente el resto heterociclo es morfolina o piperidina.

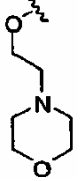
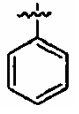
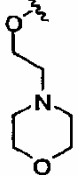
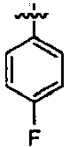
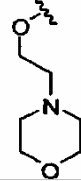
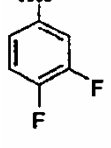
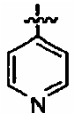
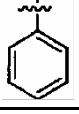
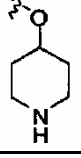
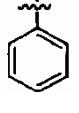
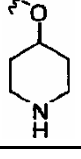
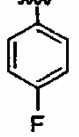
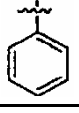
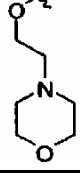
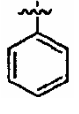
- 10 En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (I), X está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-), NH₂, N(alquilo C₁-C₃)₂, -CN, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₄, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo, tienilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.
- 15

Los compuestos preferidos de la realización (VI) incluyen los de fórmula Ix:



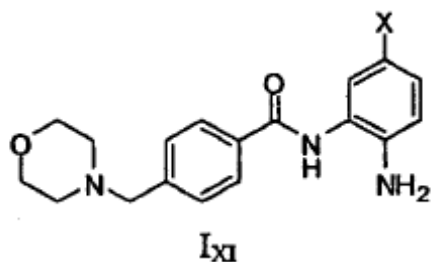
20

Comp.	R _{n1}	R _{n2}	R _{n3}	R _{n4}	W	X	Y
378	-OMe	-H	-OMe	-H	O		-NH ₂
398	-H	-H		-H	O		-NH ₂
466	-H	-H		-H	O		-NH ₂
467	-H	-H		-H	O		-NH ₂

468	-H	-H		-H	{		-NH ₂
469	-H	-H		-H	O		-NH ₂
470	-H	-H		-H	O		-NH ₂
471	-H	-OMe	-OMe	-H	O		-NH ₂
472	-H	-OMe	-OMe	-H	O		-NH ₂
473	-H	-OMe	-OMe	-H	O		-NH ₂
491	H	H		H	O		-NH ₂
553	H	H		H	O		-NH ₂
	-H	-OMe	-OMe	-H	S		-NH ₂
	H		H	H	O		-NH ₂

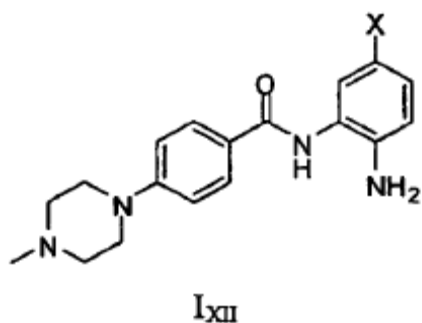
	H		H	H	O		-NH ₂
	H		H	H	O		-NH ₂
	H	-OMe	H		O		-NH ₂
	H	-OMe	H		O		-NH ₂
	H		H	-OMe	O		-NH ₂
	H		H	-OMe	O		-NH ₂
	H		H	H	O		-NH ₂

Otros compuestos preferidos de la realización (VI) incluyen los de fórmula I_{XI}, en la que X es fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, pirimidilo, piridilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo e indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo, halo, CN, alquilo, alquiloxilo, alquil-OH, -OH, alquil-NH₂, -N(alquilo)₂, alquil-O-alquilo, -S(O)₀₋₂alquilo, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)alquilo, -C(O)NR₃alquilo, -alquil-CN, CF₃, -O-CF₃, -alquil C₀-C₃-C(O)OR₃, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo, -S(O)₂NH-alquilo o -S(O)₂NH₂:

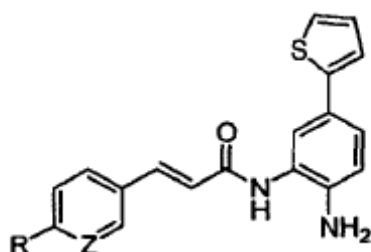


Otros compuestos preferidos de la realización (VI) incluyen los de fórmula I_{XII}, en la que X es fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, pirimidilo, piridilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo e indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo, halo, CN, alquilo, alquiloxilo, alquil-OH, -OH, alquil-NH₂, -N(alquilo)₂, alquil-O-alquilo, -S(O)₀₋₂alquilo, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)alquilo, -C(O)NR₃alquilo, -alquil-CN, CF₃, -O-CF₃,

-alquil C₀-C₃-C(O)OR₃, -alquil C₀-C₃-NR₃C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo, -S(O)₂NH-alquilo o -S(O)₂NH₂:



5 En otro aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula II:



10 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos de los mismos y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

Z es N o CH;

15 R es -CH₂OR³, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroarilo, -(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_m-heteroarilo o (heteroarilo de 5 ó 6 miembros)-(CH₂)_m-, en los que los anillos de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 metoxilos;

m es 0 ó 1;

20 en los que R³ es tal como se define en la realización (I) anterior.

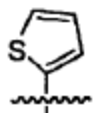
Preferiblemente, los compuestos de fórmula II son aquellos en los que R es piridilo (preferiblemente piridin-2-ilo), fenilo o morfolino.

25 Los compuestos preferidos para la fórmula II incluyen los siguientes:

Comp.	Z	m	R
42	N	0	
43	N	0	
44	N	0	
96	CH	1	

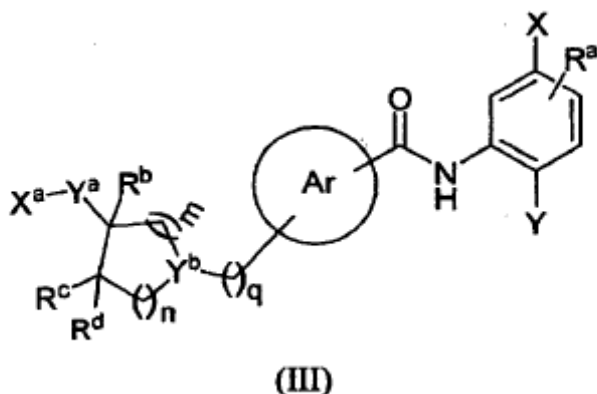
166	N	1	
	CH	0	-CH ₂ OH

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (II), el resto



está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-), NH₂-, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -CN, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₄, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo, tienilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.

En otro aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula III



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos de los mismos y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos en la que

X se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-), NH₂-, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -CN, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₄, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares;

Ar es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-) y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido;

R^a es H o halo;

R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o halo; o

R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos anulares; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo y alquilo;

Y es NH₂ u -OH;

Y^b es -N- o -CH-;

Y^a es un enlace directo, -O-, -N(R³⁴)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R³⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁴)-, N(R³⁴)-C(O)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(NR³⁴)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(NR³⁵)-, -C(NR³⁵)-N(R³⁴)-, -N(R¹⁴)-C(S)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(S)O-, -O-C(S)-N(R³⁵)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³⁵)-, N(R³⁵)SO₂-, N(R³⁴)-S(O)₂-, N(R³⁵)-, -O-alkil C₁-C₃-, -N(R³⁴)-alkil C₁-C₃-, -C(O)-alkil C₁-C₃- u -O-C(O)-alkil C₁-C₃;

X⁸ es alquil C₁-C₈-, alquenil C₁-C₈-, alquiniil C₁-C₈-, alquil C₀-C₃-alquenil C₁-C₈-alquil C₀-C₃-, alquil C₀-C₃-alquiniil C₁-C₈-alquil C₀-C₃-, alquil C₁-C₃-O-alquil C₁-C₃-, HO-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₄-N(R³⁴)-alquil C₀-C₃-, N(R³⁴)(R³⁵)-alquil C₀-C₃-, alquil C₁-C₃-S(O)₀₋₂-alquil C₁-C₃-, CF₃-alquil C₀-C₃-, CF₂H-alquil C₀-C₃-, heteroalquil C₁-C₈-, arilo, cicloalquilo, heterocicilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterocicil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, aril-alquil C₀-C₂-heterocicil-alquil C₀-C₂-, heteroaril-alquil C₀-C₂-heterocicil-alquil C₀-C₂-, N(R³⁴)(R³⁵)-heterocicil-alquil C₀-C₃-, heteroaril-alquil C₀-C₃-heterocicil- o alquil C₁-C₄-CH(N(R³⁴)(R³⁵))-C(O)-N(R³⁴)-aril-, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; o

X^a- se selecciona del grupo que consiste en H-, halo-, HO-, HO-, HS-, HC(O)-, HOC(O)-, alquil C₁-C₄-, H₂N-, (R³⁴)(R³⁵)N-, alquil C₁-C₄-NH-, (alquilo C₁-C₄)₂N-, HC(O)N(R³⁴)-, (R³⁴)(R³⁵)N-S(O)₂-N(R³⁶)-, (R¹⁴)(R³⁵)N-C(O)-, H₂NC(O)-, HC(S)N(R³⁴)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-, H₂N-C(S)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-O-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-O-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-N(R³⁶)-, (alquil C₁-C₃-N)₂C=N-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁷)-N(R³⁶)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁶)-, cicloalquil-alquil C₀-C₂-C(NR³⁶)-, heterocicilil-alquil C₀-C₂-C(NR³⁶)-, aril-alquil C₀-C₂-C(NR³⁶)-, heteroaril-alquil C₀-C₂-C(NR³⁶)-, alquil C₀-C₃-C(NR³⁶)-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, CF₃-alquil C₀-C₄-S(O)₂N(R³⁶)-, CF₃-alquil C₀-C₄-C(O)-N(R³⁶)-, aril-alquil C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, alquil C₁-C₄-O-C(O)-NH-, alquil C₁-C₄-O-C(O)-N(H)-alquil C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-NH-C(O)-O-, alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-N(H)-C(S)-O-, alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, Me-C(O)-O-, Me-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, aril-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-, aril-alquil C₀-C₄-S(O)_{0.2}-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-, heteroaril-alquil C₀-C₄-S(O)_{0.2}-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-S(O)_{0.2}-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-S(O)_{0.2}-, aril-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-NH-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-C(O)-O-, HO-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₁-C₄-N(H)-, HO-alquil C₁-C₄-N(R³)-, HO-alquil C₁-C₄-O-, HO-alquil C₁-C₄-S(O)_{0.2}-, HO-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-O-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-O-, HO-alquil C₂-C₄-O-C(S)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-O-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(O)-O-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(NH)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-O-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-S(O)_{0.2}-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-C

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

R^{14} , R^{35} , R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C_1-C_8 , heteroalquilo C_1-C_8 , alqueno C_1-C_8 , carboxamido, alquil C_1-C_3 -carboxamido-, carboxamido-alquil C_1-C_3 -, amidino, hidroxialquilo C_2-C_8 , alquil C_1-C_3 -arilo, aril-alquil C_1-C_3 -, alquil C_1-C_3 -heteroaril-, heteroaril-alquil C_1-C_3 -, alquil C_1-C_3 -heterociclil-, heterociclil-alquil C_1-C_3 -, alquil C_1-C_3 -cicloalquil-, cicloalquil-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_2-C_8 -, alcoxi C_2-C_8 -alquil C_1-C_4 -, alcoxi C_1-C_8 -carbonil-, ariloxycarbonil-, aril-alcoxi C_1-C_3 -carbonil-, heteroariloxycarbonil-, heteroaril-alcoxi C_1-C_3 -carbonil-, acilo C_1-C_8 , alquil C_0-C_8 -carbonil-, aril-alquil C_0-C_8 -carbonil-, heteroaril-alquil C_0-C_8 -carbonil-, cicloalquil-alquil C_0-C_8 -carbonil-, alquil C_0-C_8 -N(H)-carbonil-, aril-alquil C_0-C_8 -N(H)-carbonil-, heteroaril-alquil C_0-C_8 -N(H)-carbonil-, cicloalquil-alquil C_0-C_8 -N(H)-carbonil-, alquil C_0-C_8 -O-carbonil-, aril-alquil C_0-C_8 -O-carbonil-, heteroaril-alquil C_0-C_8 -O-carbonil-, cicloalquil-alquil C_0-C_8 -O-carbonil-, alquil C_1-C_8 sulfonil-, arilalquilsulfonil-, arilsulfonil-, heteroarilalquilsulfonil-, heteroarilsulfonil-, alquil C_1-C_8 -N(H)-sulfonil-, arilalquil-N(H)-sulfonil-, aril-N(H)-sulfonil-, heteroarilalquil-N(H)-sulfonil-, heteroaril-N(H)-sulfonilo, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_3 -, cicloalquil-alquil C_1-C_3 -, heterociclil-alquil C_1-C_3 -, heteroaril-alquil C_1-C_3 - y un grupo protector, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos; o

R^{34} y R^{35} tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes, en los que el heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno), siempre que 1) cuando Y^b es N, entonces m no es 0 si Y^a está unido al anillo que comprende Y, a través de un N, S u O en Y^a , o 2) cuando m y n son ambos 0 entonces Y^b es -CH-.

También se describen en el presente documento compuestos según la fórmula (III) donde X está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C_1-C_3 , metoxilo, $HalCH_2-O-$, Hal_2CH-O- , Hal_3C-O- (preferiblemente F_3C-O-), NH_2- , -N(alquilo C_1-C_3)₂-, -CN-, -S(O)₀₋₂-alquilo C_1-C_4 -, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo, tienilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.

También se describen en el presente documento compuestos según la fórmula (III) donde X se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tienilo y furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente.

También se describen en el presente documento compuestos según la fórmula (III) donde X se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tienilo y furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C_1-C_3 , metoxilo, $HalCH_2-O-$, Hal_2CH-O- , Hal_3C-O- (preferiblemente F_3C-O-), NH_2- , N(alquilo C_1-C_3)₂-, -CN-, -S(O)₀₋₂-alquilo C_1-C_4 -, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo, tienilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.

También se describen en el presente documento compuestos según la fórmula (III) donde Ar está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, hidrocarbilo C_1-C_3 , metoxilo, $HalCH_2-O-$, Hal_2CH-O- , Hal_3C-O- (preferiblemente F_3C-O-) y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido.

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, tienilo y furanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes tal como se describió anteriormente.

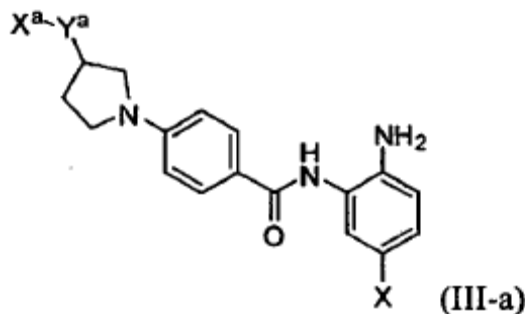
En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, tienilo y furanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, hidrocarbilo C_1-C_3 , metoxilo, $HalCH_2-O-$, Hal_2CH-O- , Hal_3C-O- (preferiblemente F_3C-O-) y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido.

También se describen en el presente documento compuestos según la fórmula (III) donde X^a comprende un resto seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente.

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), X^a comprende un resto seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, NH_2 , -O-alquil C_0-C_3 -CH₃, halo, oxo, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃.

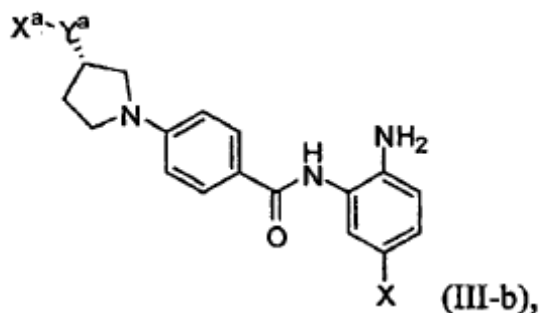
En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), X^a-Y^a se selecciona del grupo que consiste en CH_3-SO_2- , $CF_3-C(O)-NH-$, $CH_3-C(O)-NH-$, $((CH_3)_2N)_2-C=N-$, $(CH_3)_2N-$, $CH_3-O-CH_2-C(O)-NH-$, $(CH_3)_2N-CH_2-C(O)-NH-$, $CH_3CH_2-N(CH_3)-$, CF_3CH_2-NH- , $H-$, $HO-$, $CH_3-O-C(O)-NH-$, H_2N- , CH_3CH_2-NH- , $H_2N-C(O)-$, $fenil-CH_2-O-C(O)-$, $N(CH_2CH_3)-$, CH_3CH_2-NH- , F , $CH_3-O-CH_2-C(O)-NH-$, heterociclil-heterociclilo, heterociclil-heteroarilo, aril-NH-, heteroaril-NH-, $(CH_3)_2N-CH_2-C(O)-NH-$ y $HO-CH_2CH_2-NH-$.

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-a):



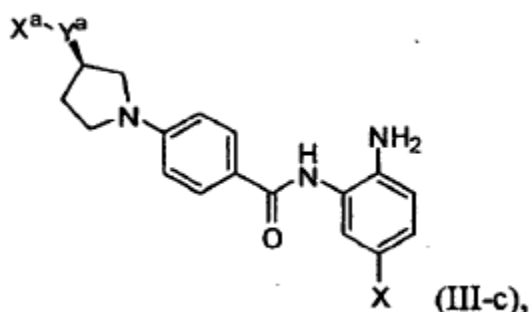
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-b):



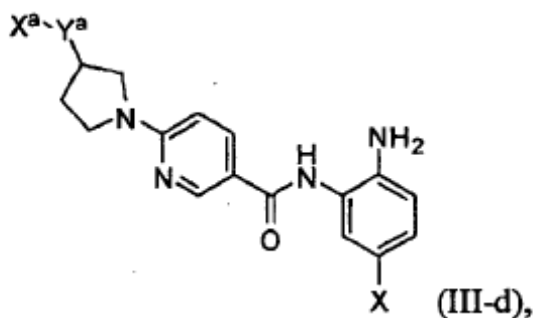
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-c):



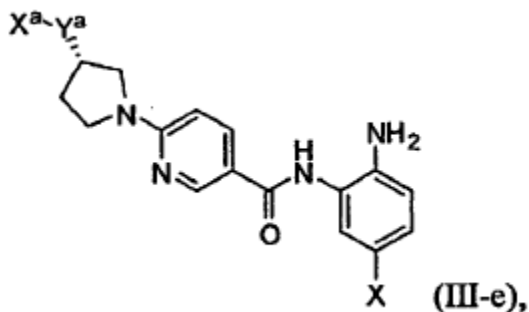
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-d):



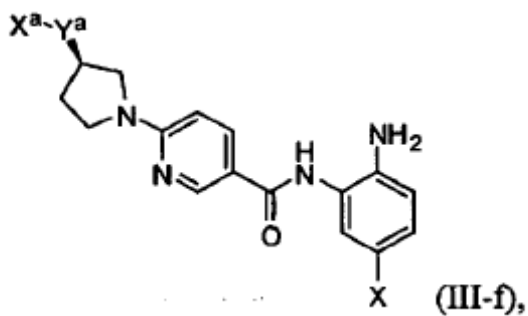
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

- 5 En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-e):



- 10 en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

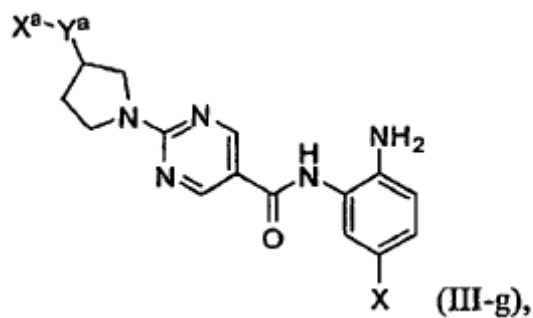
En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-f):



15

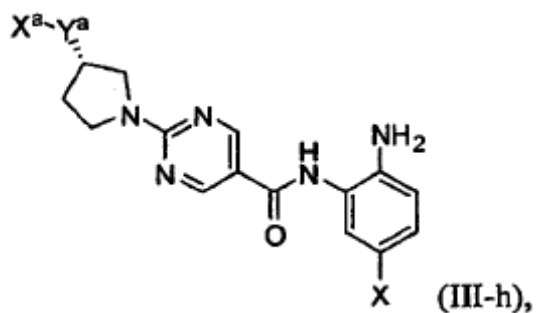
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

- 20 En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-g):



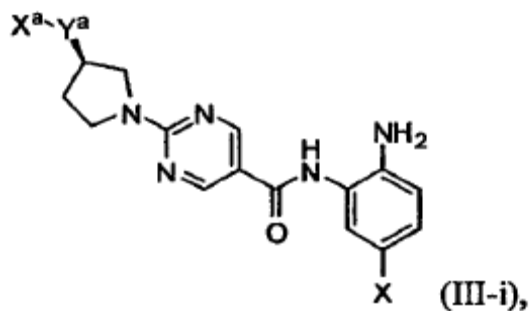
en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

- 5 En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-h):

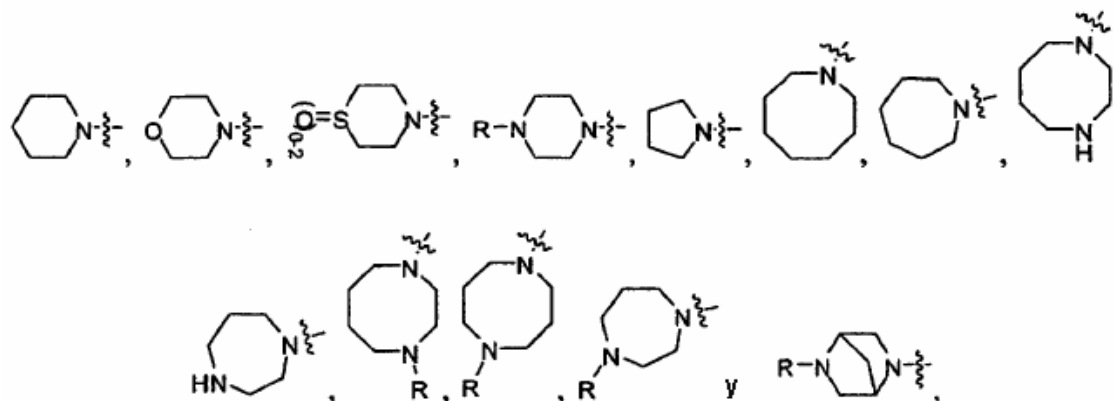


- 10 en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).

En una realización preferida de los compuestos según la fórmula (III), los compuestos están representados por la fórmula (III-i):



- 15 en la que X, X^a e Y^a son tal como se definen para la fórmula (III).
- 20 En una realización preferida de los compuestos según la presente invención, cuando un resto se define como -N(R^x)(R^y), en el que R^x y R^y, junto con el átomo de N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo con uno o más heteroátomos anulares, dicho heterociclo se selecciona del grupo que consiste en



en las que R es el sustituyente tal como se define para una realización particular.

5 En el presente documento se describen los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre
30	N-(2-amino-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida
33	(E)-N-(2-amino-5-(3-metoxiprop-1-enil)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida
66	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida
72	ácido 2-(4-((6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)benzoico
132	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida
161	(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 2-(5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metilo
172	ácido 2-(4-((6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)benzoico
184	N-1-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-N8-(bifenil-3-il)octanodiamina
193	N-(2-amino-5-(5-((2-hidroxiethylamino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida
194	N-(5-(5-((1H-pirazol-5-ilamino)metil)tiofen-2-il)-2-aminofenil)-4-metoxibenzamida
201	N-(2-amino-5-(5-((hidroxiimino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida
205	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)acetamida
210	N-(4-amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-il)-4-metoxibenzamida
216	6-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de piridin-3-ilmetilo
222	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)metil)benzamida
279	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)butanamida
316	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carboxamida
320	N-(4-aminobifenil-3-il)-1-(4-nitrofenilsulfonyl)piperidin-4-carboxamida

10 También se describen en el presente documento los siguientes compuestos:

N-(2-amino-5-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metoxibenzamida,

4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo,

15

N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)benzamida,

N-(2-amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida,

- N-(2-amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 5 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de piridin-3-ilmetilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida,
 N-(4,4'-diaminobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 10 (S)-2-amino-3-metilbutanoato de 2-(5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilo,
 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 15 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3',4',5'-trimetoxibifenil-3-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 20 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida,
 ácido 2-(4-((6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)benzoico,
 25 4-acetamido-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida,
 N1-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-N8-(bifenil-3-il)octanodiamina,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida,
 30 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(5-((2-hidroxietilamino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida,
 35 N-(5-(5-((1H-pirazol-5-ilamino)metil)tiofen-2-il)-2-aminofenil)-4-metoxibenzamida,
 N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamida,
 40 (E)-3-(2,3'-bipiridin-5-il)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)acrilamida,
 (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamida,
 45 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-cloronicotinamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-morfolinonicotinamida,
 50 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 (R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 55 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida,
 (Z)-N-(2-amino-5-(5-((hidroxiimino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida,
 60 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-etoxipirimidin-5-carboxamida,
 N-(4-amino-4'-(metiltio)bifenil-3-il)-4-metoxibenzamida,
 65 N-(4-amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-il)-4-metoxibenzamida,

- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((etil(metil)amino)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzamida,
 5 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-morfolinopirimidin-5-carboxamida,
 10 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 (R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida,
 15 N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
 20 (R)-N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzamida,
 25 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(2-(dimetilamino)etiltio)benzamida,
 N-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida,
 (R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 30 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)benzamida,
 35 (R)-N-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-il)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((bis(2-metoxietil)amino)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzamida,
 40 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzamida,
 (R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)nicotinamida,
 45 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(2-(dietilamino)etiltio)benzamida,
 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
 50 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamoto de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida,
 55 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)benzamida,
 (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)acrilamida,
 60 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((dietilamino)metil)benzamida,
 65 4-((4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida,

- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)quinolin-3-carboxamida,
acetato de 3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilo,
- 5 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(isoindolin-2-ilmetil)benzamida,
(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
- 10 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)metil)benzamida,
- 15 N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
(R)-4-((3-acetamidopirrolidin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida
(R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida
- 20 (R)-N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)benzamida,
- 25 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(morfolinometil)furan-2-carboxamida,
(S)-4-((3-acetamidopirrolidin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida,
- 30 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
ácido 3-(3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoico,
- 35 ácido 3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoico,
N-(2-amino-5-(furan-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
N-(4-amino-4'-clorobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida,
- 40 (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
- 45 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida,
- 50 N-(2-amino-5-(5-cianotiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida,
- 55 3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo,
N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
N-(2-amino-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
- 60 N-(2-amino-5-(5-metiltiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
6-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de piridin-3-ilmetilo,
- 65 N-(4-amino-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida,

- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-bromonicotinamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)nicotinamida,
- 5 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)benzamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)benzamida,
- 10 ácido (E)-3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)acrílico,
- (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)benzamida,
- N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
- 15 N-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
- ácido 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)benzoico,
- N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
- 20 N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopirrolidin-1-il)benzamida,
- 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo,
- 25 N1-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-N4-hidroxitereftalamida,
- acetato de 4-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenilcarbamoil)fenilo,
- N-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenil)-4-hidroxibenzamida,
- 30 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-cianonicotinamida,
- 35 4-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 4-(4-amino-4'-cloro-3'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 4-(4-amino-3'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 40 acetato de 4-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoil)fenilo,
- N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-hidroxibenzamida,
- 45 N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)acetamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-carbamimidoilnicotinamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(tiofen-2-il)nicotinamida,
- 50 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)benzamida,
- 4-(2-amino-5-(6-cloropiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 55 N-(2-amino-5-(6-cloropiridin-3-il)fenil)-4-hidroxibenzamida,
- 4-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-fluoro-4-hidroxibenzamida,
- 60 N-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-hidroxibenzamida,
- 4-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 65 N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-hidroxibenzamida,

- acetato de 4-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilo,
- N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)benzamida,
- 5 3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de piridin-3-ilmetilo,
- 4-(4-amino-3',4'-diclorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-morfolinoetilo,
- 10 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo,
- (S)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de (1-metilpirrolidin-2-il)metilo,
- 15 (2E,4Z)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-iliden)but-2-enamida,
- (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)acrilamida,
- acetato de 4-(4-amino-3',4'-diclorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilo,
- 20 4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)butanamida,
- 25 acetato de 4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilo,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)benzamida,
- N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)-4-hidroxibenzamida,
- 30 4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)nicotinamida,
- 35 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida,
- (E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-(hidroximetil)fenil)acrilamida,
- (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
- 40 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-hidroxibenzamida,
- 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(metil(piridin-2-il)amino)etilo,
- 45 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)furan-2-carboxamida,
- 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo,
- 4-(2-hidroxi-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 50 4-hidroxi-N-(2-hidroxi-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida,
- N-(4-aminobifenil-3-il)-1-(4-nitrofenilsulfonil)piperidin-4-carboxamida,
- 55 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida,
- N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carboxamida,
- (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
- 60 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperidin-1-il)benzamida,
- N-(2-hidroxi-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,
- 65 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 3-(dimetilamino)propilo,

- 4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-morfolinoetilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-il)benzamida,
- 5 4-(2-hidroxi-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo,
- 10 (E)-3-(4-(((2-(1H-indol-3-il)etil)(2-hidroxietil)amino)metil)fenil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)acrilamida,
 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo,
- 15 (R)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 1-metilpirrolidin-3-ilo,
 4-(2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 20 4-(2-amino-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 25 N-(4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)bencil)-2-(metilsulfonamido)benzamida,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida,
 4-(4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 30 4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 35 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida,
 4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 40 N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 (1r,4r)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 45 4-(4-amino-3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 50 4-(4-amino-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-2'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 55 4-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-3',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-4'-(dimetilamino)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 60 4-(4-amino-4'-(metiltio)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-4'-cianobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
- 65 5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)tiofen-2-ilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

- 4-(4-amino-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 5 4-(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 4-(4-amino-2',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 10 4-(4-amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4-amino-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 15 4-(4-amino-4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(4,4'-diaminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 20 4-(4-amino-4'-etoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 4-(2-amino-5-(5-(metiltio)tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 25 4-metoxi-N-(2-(sulfamoilamino)-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida,
 (S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-aminobifenil-3-il)benzamida,
 (S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)benzamida,
 30 4-(4-amino-4'-ciano-3'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)propanamida,
 35 (S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(bis(dimetilamino)metilenamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
 4-(2-amino-5-(2-aminopirimidin-5-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 40 (S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(bis(dimetilamino)metilenamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-3-metoxibenzamida,
 45 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)benzofuran-2-carboxamida,
 N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)-1-bencilpiperidin-4-carboxamida,
 50 4-(3-fluoro-2-hidroxi-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,
 N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzamida,
 55 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,
 60 N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)-5-(morfolinometil)furan-2-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-((3,4-dimetoxifenilamino)metil)benzamida,
 65 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)benzofuran-2-carboxamida,

- N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,
 (S)-1-(4-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo,
 5 (S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)benzamida,
 (S)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-5-metil-4-(morfolinometil)furan-2-carboxamida,
 10 N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-3-(piridin-3-il)benzamida,
 15 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-1-bencilpiperidin-4-carboxamida,
 20 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(metilsulfonamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,
 25 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida,
 (R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
 30 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)benzamida,
 N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,
 35 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-1-benzoilpiperidin-4-carboxamida,
 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
 40 N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida,
 (R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida,
 45 (S)-1-(4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de metilo,
 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida,
 50 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(4-etilpiperazin-1-il)benzamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(4-aminopiperidin-1-il)benzamida,
 55 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-oxopiperazin-1-il)benzamida,
 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida,
 (S)-1-(4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-il(etil)carbamato de bencilo,
 60 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(1H-imidazol-1-il)benzamida,
 65 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida,

- (R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,
1-(4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-carboxamida,
- 5 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)benzamida,
N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida,
N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5-fenilfuran-2-carboxamida,
- 10 (R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
(R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(metilsulfonamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
- 15 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)pirrolidin-1-il)benzamida,
(R)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)benzamida,
- 20 (R)-1-(4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de metilo,
N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida,
- 25 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)quinoxalin-6-carboxamida,
N-(4-aminobifenil-3-il)quinoxalin-6-carboxamida,
4-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenilcarbamoil)encilcarbamato de piridin-3-ilmetilo,
- 30 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida,
N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida,
- 35 (Z)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(E)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-11-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamida,
(E)-N-(4-aminobifenil-3-il)-11-(4-metilpiperazin-1-il)ibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamida,
- 40 (S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-hidroxietilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
N-(4-aminobifenil-3-il)-5-metoxipicolinamida,
- 45 N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(morfolinometil)tiofen-2-carboxamida,
(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
(R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
- 50 (R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-il)benzamida,
N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(hidroximetil)benzamida,
- 55 (R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)benzamida,
N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida,
(S)-8-(1-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilamino)-8-oxooctanoato de metilo,
- 60 N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida,
1-óxido de 4-(4-amino-3-(4-metoxibenzamido)fenil)piridina,
- 65 N-(4-aminobifenil-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-carboxamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxamida,

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida,

5 N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(2,3-dihidroxiopropilamino)benzamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,

10 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida,

15 N-(4-aminobifenil-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(2,3-dihidroxiopropilamino)benzamida,

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzamida,

20 N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida,

(S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida,

25 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida,

N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida,

30 4-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida,

35 N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida,

N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida,

40 (S)-N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida,

N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida,

N-(4-aminobifenil-3-il)-7-metoxi-5-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida,

45 N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-aminopiperidin-1-il)benzamida,

(S)-N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida,

50 N-(4-aminobifenil-3-il)pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida,

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-7-metoxi-5-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida y

N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(4-cianofenil)benzofuran-2-carboxamida.

55 En realizaciones preferidas de la presente invención, la invención comprende los siguientes compuestos:

4-(4-amino-4'-cloro-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

60 clorhidrato de 4-(4-amino-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4',5'-diclorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo ,

4-(4-amino-4',5'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

65 4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-morfolinoetilo,

4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(dimetilamino)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-cianobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-cianobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-etoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4',5'-trimetoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4,4'-diaminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo;

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo;

4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo; y

4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo.

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, la invención comprende los siguientes compuestos:

4-(4-amino-4',5'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo y

4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo.

En otras realizaciones preferidas de la presente invención, la invención comprende los siguientes compuestos:

(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida;

(R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida;

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzamida; y

(S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxirolidin-1-il)benzamida.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la invención comprende los siguientes compuestos:

N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida;

N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida; y

N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida.

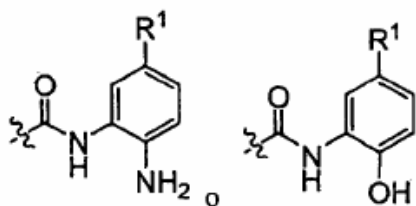
También se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto según la presente invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la histona desacetilasa, comprendiendo el método poner en contacto la histona desacetilasa con un compuesto según la presente invención, o con una composición tal como se describió anteriormente. La inhibición de la histona desacetilasa puede ser en una célula o en un organismo multicelular. Si es en un organismo multicelular, el método comprende administrar al organismo un compuesto según la presente invención o una composición descrita anteriormente. Preferiblemente, el organismo es un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

Los datos presentados en el presente documento demuestran los efectos antitumorales de los inhibidores de HDAC de la invención. Publicaciones recientes que informan sobre ensayos clínicos en seres humanos con inhibidor de HDAC sugieren que estos inhibidores pueden tratar eficazmente cáncer o tumores sólidos humanos (de pulmón, colon, próstata, estómago, mama, leucemia), incluyendo remisiones completas de linfoma transformado (SAGA, ASCO Abstract N.º 2321, 2003) y linfoma de células T periféricas (depsipéptido / FR901228 ASCO Abstract N.º. 88, 2002). Junto con los datos presentados en el presente documento que demuestran la sorprendente eficacia en la inhibición de HDAC-1 y la inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*, estos datos conducen a que se espere de manera razonable que los inhibidores de la invención sean útiles no sólo para la inhibición de HDAC, sino también como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer.

Todos los compuestos en esta solicitud se nombraron usando el software Chemdraw Ultra versión 9 ó 10, que está disponible a través de CambridgeSoft.co, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140.

Se ha encontrado inesperadamente que cuando inhibidores de HDAC que incluyen dentro de los mismos el resto benzamida:



están sustituidos en el anillo de anilina o fenol en la posición 5 (en para con respecto al grupo -NH₂ u -OH) con un anillo o sistema de anillos sustancialmente plano (arilo o heteroarilo), la actividad inhibidora de HDAC del compuesto (tal como se mide mediante el ensayo de inhibición de HDAC-1 humana descrito anteriormente) aumenta en desde 3 hasta 10 veces o más en comparación con compuestos similares en los que el anillo de anilina o fenol no está sustituido o está sustituido con un resto más pequeño, no plano, o si el resto plano está en otra posición distinta a la posición 5 del anillo de anilina o fenol. Adicionalmente, se ha encontrado que el propio resto plano puede estar sustituido. Por consiguiente, R¹ en los compuestos de la invención es un resto arilo o heteroarilo mono, bi, o triccíclico, resto que está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones preferidas R¹ no está sustituido adicionalmente. En otras realizaciones preferidas, R¹ está sustituido con un resto de desde 1 hasta 5 átomos, por ejemplo, metilo, hidroximetilo, halometilo, halo, hidroxilo, amino, etc. En otras realizaciones, R¹ está sustituido con un resto más grande, por ejemplo, de desde 6 hasta 25 átomos.

Esto es sorprendente en vista de T. Suzuki *et. al.*, J. Med Chem, 1999, 42, 3001-3003, que enseñan que el patrón de sustitución en el anillo de anilina del fragmento de benzamida de HDAC conocidas (en las que el grupo amino está en orto con respecto al nitrógeno de la amida) es altamente sensible a las sustituciones. Sustituyentes tales como Me y OMe en orto o meta en relación con el grupo amino son perjudiciales para la actividad inhibidora de HDAC, provocando la pérdida completa de la potencia de HDAC. El mismo tipo de sustituyentes en la posición para en

relación con el grupo amino no provocaron una caída significativa de la potencia, lo que permitió suponer que sólo podrían tolerarse sustituyentes pequeños tales como Me, MeO, F, Cl.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que la actividad inhibidora de HDAC de tales compuestos (es decir, compuestos que comprenden el resto químico del párrafo [00687] y que tienen un anillo o sistema de anillos sustancialmente plano en la posición 5 del anillo de anilina) es sustancialmente independiente de la identidad del resto químico unido al carbonilo de la amida en el párrafo [00687].

Los siguientes son ejemplos representativos de los compuestos según las realizaciones descritas anteriormente.

Composiciones farmacéuticas

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de histona desacetilasa según la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención pueden formularse mediante cualquier método bien conocido en la técnica y pueden prepararse para su administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otras determinadas realizaciones preferidas, la administración puede realizarse preferiblemente por la vía oral.

Las características del portador dependerán de la vía de administración. Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del/de los principio(s) activo(s). Por tanto, las composiciones descritas en el presente documento pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Tal como se usa en el presente documento, el término sales farmacéuticamente aceptables se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o ausencia de los mismos. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+ + Z^-$, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, $-O$ -alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato). Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" también pretende abarcar complejos, tales como con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin producir efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todos los estados mencionados anteriormente está en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosificación tópica típica oscilará desde el 0,01 hasta el 3% p/p en un portador adecuado. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del compuesto original que va a administrarse. Si el derivado muestra actividad por sí mismo, la dosificación eficaz puede estimarse como anteriormente usando el peso del derivado, o mediante otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

Inhibición de histona desacetilasa

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la histona desacetilasa en una célula, que comprende poner en contacto una célula en la que se desea la inhibición de histona desacetilasa con un inhibidor de histona desacetilasa según la invención. Puesto que los compuestos de la invención inhiben la histona desacetilasa, son herramientas de investigación útiles para el estudio *in vitro* de histona desacetilasas y su papel en procesos biológicos. Además, los compuestos de la invención inhiben selectivamente determinadas isoformas de HDAC.

La medición de la actividad enzimática de una histona desacetilasa puede lograrse usando metodologías conocidas. Por ejemplo, Yoshida *et al.*, J. Biol. Chem., 265: 17174-17179 (1990), describen la evaluación de la actividad enzimática de la histona desacetilasa mediante la detección de histonas acetiladas en células tratadas con

tricostatina A. Taunton *et al.*, Science, 272: 408-411 (1996), describen de manera similar métodos para medir la actividad enzimática de la histona desacetilasa usando HDAC-1 endógena y recombinante.

En algunos métodos preferidos, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con y reduce la actividad de todas las histona desacetilasas en la célula. En algunos otros métodos preferidos, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con y reduce la actividad de menos de todas las histona desacetilasas en la célula. En determinados métodos preferidos, el inhibidor interacciona con y reduce la actividad de una histona desacetilasa (por ejemplo, HDAC-1), pero no interacciona con ni reduce las actividades de otras histona desacetilasas (por ejemplo, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7 y HDAC-8). Tal como se comenta a continuación, determinados inhibidores de histona desacetilasa particularmente preferidos son los que interaccionan con y reducen la actividad enzimática de una histona desacetilasa que está implicada en tumorigénesis. Otros determinados inhibidores de histona desacetilasa preferidos interaccionan con y reducen la actividad enzimática de una histona desacetilasa fúngica.

Preferiblemente, el método descrito en el presente documento provoca una inhibición de la proliferación celular de las células en contacto. La expresión "inhibición de la proliferación celular" se usa para indicar una capacidad de un inhibidor de histona desacetilasa para retardar el crecimiento de células en contacto con el inhibidor en comparación con células no en contacto. Puede realizarse una evaluación de la proliferación celular contando las células en contacto y no en contacto usando un contador de células Coulter (Coulter, Miami, FL) o un hemocitómetro. Cuando las células están en crecimiento sólido (por ejemplo, un tumor sólido u órgano), una evaluación de este tipo de la proliferación celular puede realizarse midiendo el crecimiento con calibradores y comparando el tamaño del crecimiento de las células en contacto con el de las células no en contacto.

Preferiblemente, el crecimiento de las células en contacto con el inhibidor se retarda en al menos el 50% en comparación con el crecimiento de las células no en contacto. Más preferiblemente, la proliferación celular se inhibe en el 100% (es decir, las células en contacto no aumentan en número). Lo más preferiblemente, la expresión "inhibición de la proliferación celular" incluye una reducción en el número o el tamaño de las células en contacto, en comparación con las células no en contacto. Por tanto, un inhibidor de histona desacetilasa según la invención que inhibe la proliferación celular en una célula en contacto puede inducir que la célula en contacto experimente retardo del crecimiento, experimente detención del crecimiento, experimente muerte celular programada (es decir, que experimente apoptosis) o experimente muerte celular necrótica.

La capacidad de inhibición de la proliferación celular de los inhibidores de histona desacetilasa según la invención permite la sincronización de una población de células en crecimiento de manera asincrónica. Por ejemplo, los inhibidores de histona desacetilasa de la invención pueden usarse para detener una población de células no neoplásicas hechas crecer *in vitro* en la fase G1 o G2 del ciclo celular. Una sincronización de este tipo permite, por ejemplo, la identificación del gen y/o los productos génicos expresados durante la fase G1 o G2 del ciclo celular. Una sincronización de este tipo de células en cultivo también puede ser útil para someter a prueba la eficacia de un nuevo protocolo de transfección, donde la eficacia de la transfección varía y depende de la fase particular del ciclo celular de la célula que va a transfectarse. El uso de los inhibidores de histona desacetilasa de la invención permite la sincronización de una población de células, ayudando de ese modo a la detección de la eficacia de transfección mejorada.

En algunos métodos preferidos, la célula en contacto es una célula neoplásica. El término "célula neoplásica" se usa para indicar una célula que muestra crecimiento celular aberrante. Preferiblemente, el crecimiento celular aberrante de una célula neoplásica es crecimiento celular aumentado. Una célula neoplásica puede ser una célula hiperplásica, una célula que muestra falta de inhibición por contacto del crecimiento *in vitro*, una célula de tumor benigno que no puede experimentar metástasis *in vivo* o una célula cancerosa que puede experimentar metástasis *in vivo* y que puede sufrir recidiva tras el intento de eliminación. El término "tumorigénesis" se usa para indicar la inducción de proliferación celular que conduce al desarrollo de un crecimiento neoplásico. En algunas realizaciones, el inhibidor de histona desacetilasa induce diferenciación celular de la célula en contacto. Por tanto, una célula neoplásica, cuando entra en contacto con un inhibidor de histona desacetilasa puede inducirse a que se diferencie, dando como resultado la producción de una célula hija no neoplásica que es filogenéticamente más avanzada que la célula en contacto.

En algunos métodos preferidos, en células neoplásicas, puede evaluarse la actividad antitumoral de un inhibidor de HDAC analizando la expresión de determinados genes supresores de tumores, tales como p21^{WAF1/Cip1}. Los inhibidores de HDAC inducen la expresión de p21^{WAF1/Cip1} en células cancerosas humanas, lo que conduce a retardo de la proliferación celular.

En algunos métodos preferidos, la célula en contacto está en un animal. Por tanto, se describe un método para tratar una enfermedad o estado proliferativo celular en un animal, que comprende administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de histona desacetilasa de la invención. Preferiblemente, el animal es un mamífero, más preferiblemente un mamífero domesticado. Lo más preferiblemente, el animal es un ser humano.

El término “enfermedad o estado proliferativo celular” pretende referirse a cualquier estado caracterizado por crecimiento celular aberrante, preferiblemente proliferación celular anómalamente aumentada. Los ejemplos de tales enfermedades o estados proliferativos celulares incluyen, pero no se limitan a, cáncer, reestenosis y psoriasis. En particular, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular neoplásica en un animal que comprende

5 administrar a un animal que tiene al menos una célula neoplásica presente en su cuerpo una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de histona desacetilasa de la invención.

Se contempla que algunos compuestos de la invención tienen actividad inhibidora frente a una histona desacetilasa de una fuente protozoaria. Por tanto, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad o infección

10 protozoaria, que comprende administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de histona desacetilasa de la invención. Preferiblemente, el animal es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, el inhibidor de histona desacetilasa usado inhibe una histona desacetilasa protozoaria en un mayor grado que inhibe histona desacetilasas de mamífero, particularmente histona desacetilasas humanas.

Además, se describe un método para tratar una enfermedad o infección fúngica que comprende administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de histona desacetilasa de la invención. Preferiblemente, el animal es un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, el inhibidor de histona desacetilasa usado inhibe una histona desacetilasa fúngica en un mayor grado que inhibe

20 histona desacetilasas de mamífero, particularmente histona desacetilasas humanas.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende indicar una cantidad que provoca el efecto terapéutico deseado, por ejemplo, una dosificación suficiente para provocar la inhibición de la actividad histona desacetilasa en las células del sujeto, o una dosificación suficiente para inhibir la proliferación celular o para inducir diferenciación celular en el sujeto. El efecto terapéutico depende de la enfermedad que esté tratándose y de los resultados deseados. Como tal, el efecto terapéutico puede ser una disminución en la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad y/o inhibición (parcial o completa) de la progresión de la enfermedad. La cantidad necesaria para provocar la respuesta terapéutica puede determinarse basándose en la edad, la salud, el tamaño y el sexo del paciente. También pueden determinarse cantidades óptimas basándose en la monitorización de la respuesta del

25 paciente al tratamiento. La administración puede ser por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinados métodos particularmente preferidos, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otros determinados métodos preferidos, la administración puede realizarse preferiblemente por vía oral.

Cuando se administra de manera sistémica, el inhibidor de histona desacetilasa se administra preferiblemente a una dosificación suficiente para lograr un nivel en sangre del inhibidor de desde aproximadamente 0,01 μM hasta aproximadamente 100 μM , más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 μM hasta aproximadamente 50 μM , todavía más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mM hasta aproximadamente 25 μM y aún todavía más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 μM hasta aproximadamente 25 μM . Para la administración localizada, pueden ser eficaces concentraciones mucho más bajas que éstas y pueden tolerarse concentraciones mucho más altas. Un experto en la técnica apreciará que la dosificación de inhibidor de histona desacetilasa necesaria para producir un efecto terapéutico puede variar considerablemente dependiendo del tejido, el órgano o el animal o paciente particular que va a tratarse.

35 Preferiblemente, el método comprende además poner en contacto la célula con un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de una histona desacetilasa. El uso combinado de un inhibidor al nivel del ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido antisentido) y un inhibidor al nivel de proteínas (es decir, inhibidor de la actividad enzimática de histona desacetilasa) da como resultado un efecto inhibidor mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de los inhibidores requeridas para obtener un efecto inhibidor dado en comparación con las cantidades necesarias cuando se usa cualquiera individualmente. Los oligonucleótidos antisentido son complementarios a las regiones de ARN o ADN bicatenario que codifican para HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y/o HDAC-11 (véase por ejemplo, número de registro de GenBank U50079 para HDAC-1, número de registro de GenBank U31814 para HDAC-2 y número de registro de GenBank U75697 para HDAC-3).

50 Para los fines de esta descripción, el término “oligonucleótido” incluye polímeros de dos o más desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos o residuos de ribonucleósido sustituidos en 2', o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, tales oligonucleótidos tienen desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 100 residuos de nucleósido, más preferiblemente desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 50 residuos de nucleósido y lo más preferiblemente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 30 residuos de nucleósido. Los residuos de nucleósido pueden acoplarse entre sí mediante cualquiera de los numerosos enlaces entre nucleósidos conocidos. Tales enlaces entre nucleósidos incluyen sin limitación enlaces entre nucleósidos de fosforotioato, fosforoditioato, alquilfosfonato, alquilfosfonotioato, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboximetiléster, acetamidato, carbamato, tioéter, fosforamidato con puente, metilénfosfonato con puente, fosforotioato con puente y sulfona. En determinadas realizaciones preferidas, estos enlaces entre nucleósidos pueden ser enlaces fosfodiéster; fosfotriéster, fosforotioato o fosforamidato, o combinaciones de los mismos. El

término oligonucleótido también engloba polímeros tales que tienen bases o azúcares químicamente modificados y/o que tienen sustituyentes adicionales, incluyendo sin limitación grupos lipofílicos, agentes de intercalación, diaminas y adamantano

- 5 Para los fines de esta descripción, el término “ribonucleósido sustituido en 2'” incluye ribonucleósidos en los que el grupo hidroxilo en la posición 2' del resto pentosa está sustituido para producir un ribonucleósido 2'-O-sustituido. Preferiblemente, tal sustitución es con un grupo alquilo inferior que contiene 1-6 átomos de carbono saturados o insaturados, o con un grupo arilo o alilo que tiene 2-6 átomos de carbono, en los que tal grupo alquilo, arilo o alilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, por ejemplo, con grupos halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, acilo, aciloxilo, alcoxilo, carboxilo, carbalcoxilo o amino. El término ribonucleósido sustituido en 2' también incluye ribonucleósidos en los que el grupo 2'-hidroxilo está reemplazado por un grupo amino o con un grupo halo, preferiblemente flúor.

- 15 Los oligonucleótidos antisentido particularmente preferidos utilizados en el presente documento incluyen oligonucleótidos quiméricos y oligonucleótidos híbridos.

- 20 Para los fines de esta descripción, un “oligonucleótido quimérico” se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de enlace entre nucleósidos. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido quimérico de este tipo es un oligonucleótido quimérico que comprende una región de fosforotioato, fosfodiéster o fosforoditioato, preferiblemente que comprende desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 nucleótidos, y una región de alquilfosfonato o alquilfosfonotioato (véase por ejemplo, Pederson *et al.*, patentes estadounidenses n.ºs 5.635.377 y 5.366.878). Preferiblemente, tales oligonucleótidos quiméricos contienen al menos tres enlaces entre nucleósidos consecutivos seleccionados de enlaces fosfodiéster y fosforotioato, o combinaciones de los mismos.

- 25 Para los fines de esta descripción, un “oligonucleótido híbrido” se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de nucleósido. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido híbrido de este tipo comprende una región de ribonucleótido o ribonucleótido sustituido en 2', preferiblemente que comprende desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 nucleótidos sustituidos en 2', y una región de desoxirribonucleótido. Preferiblemente, un oligonucleótido híbrido de este tipo contiene al menos tres desoxirribonucleósidos consecutivos y también contiene ribonucleósidos, ribonucleósidos sustituidos en 2', preferiblemente ribonucleósidos 2'-O-sustituidos, o combinaciones de los mismos (véase por ejemplo, Metelev y Agrawal, patente estadounidense n.º 5.652.355).

- 35 La secuencia de nucleótidos y la estructura química exactas de un oligonucleótido antisentido utilizado en el presente documento pueden variarse, siempre que el oligonucleótido mantenga su capacidad para inhibir la expresión del gen de interés. Esto se determina fácilmente sometiendo a prueba si el oligonucleótido antisentido particular es activo. Los ensayos útiles para este fin incluyen cuantificar el ARNm que codifica para un producto del gen, un ensayo de análisis de inmunotransferencia de tipo Western para el producto del gen, un ensayo de actividad para un producto génico enzimáticamente activo, o un ensayo de crecimiento en agar blando, o un ensayo de constructo de gen indicador, o un ensayo de crecimiento tumoral *in vivo*, todos los cuales se describen en detalle en esta memoria descriptiva o en Ramchandani *et al.* (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 684-689.

- 45 Los oligonucleótidos antisentido utilizados en el presente documento pueden sintetizarse convenientemente sobre un soporte sólido adecuado usando enfoques químicos bien conocidos, incluyendo química de H-fosfonato, química de fosforamidita o una combinación de química de H-fosfonato y química de fosforamidita (es decir, química de H-fosfonato para algunos ciclos y química de fosforamidita para otros ciclos). Los soportes sólidos adecuados incluyen cualquiera de los soportes sólidos convencionales usados para la síntesis de oligonucleótidos en fase sólida, tales como vidrio de poro controlado (CPG) (véase, por ejemplo, Pon, R.T. (1993) Methods in Molec. Biol. 20: 465-496).

- 50 Oligonucleótidos particularmente preferidos tienen secuencias de nucleótidos de desde aproximadamente 13 hasta aproximadamente 35 nucleótidos. Oligonucleótidos particularmente preferidos todavía adicionales tienen secuencias de nucleótidos de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 26 nucleótidos.

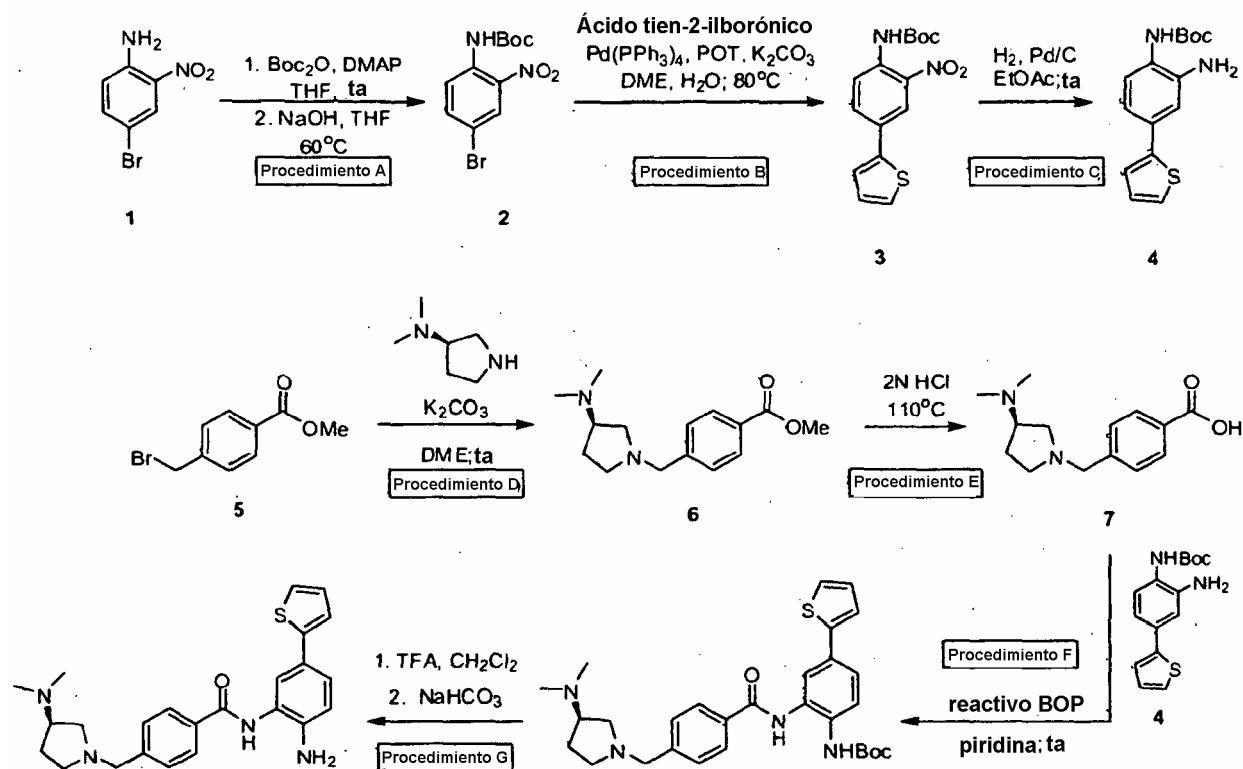
- Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren adicionalmente determinadas realizaciones preferidas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

55 Ejemplos

Ejemplo 1a

- 60 (R)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (9)

Esquema 1



9: Ejemplo 1a

8

Etapa 1: 4-Bromo-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (2)

- 5 A una disolución de 4-bromo-2-nitroanilina 1 (10,0 g; 46,1 mmol) y anhídrido de Boc (20,11 g, 92,2 mmol) en THF (100 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP). Se permitió agitar la mezcla de reacción durante 90 min., se eliminó el disolvente a vacío y se secó el residuo a vacío para producir un aceite incoloro. Se disolvió el aceite en THF (46 ml), se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 46 ml) y se calentó hasta 65°C durante 18 h. Se añadió hidróxido de sodio sólido (1,8 g, 46,1 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento durante 4 h; entonces se eliminó el THF a vacío y precipitó un sólido amarillo en la disolución acuosa. Se filtró el sólido, se lavó con H₂O y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título 2 (15 g, rendimiento >99%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,05 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: 2-Nitro-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (3)

- 20 Se trató una suspensión de ácido 2-tiofenoborónico (3,93 g, 30,7 mmol), bromoareno 2 (7,31 g, 23,1 mmol), tri-*o*-tolil-fosfina (2,16 g, 7,1 mmol) y carbonato de potasio (9,81 g, 70,9 mmol) en etilenoglicol-dimetil éter (DME) (120 ml) desgasificado y H₂O (40 ml) con tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,78 g, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla en un baño de aceite precalentado a 80°C durante 18 h, se diluyó con AcOEt (200 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. O bien se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 10% en hexano) o bien se trituró en una mezcla de AcOEt:hexano (10:1, 100 ml) para dar el compuesto del título 3 (6,74 g, rendimiento del 90%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,12 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J= 8,6, 2,3 Hz, 1H), de 7,62 a 7,59 (m, 2H), de 7,59 a 7,52 (m, 1H), 7,15 (dd, J= 4,9, 3,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

- 30 Etapa 3: 2-amino-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (4)

Se suspendió el compuesto 3 en AcOEt y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno; entonces se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica). Se colocó la mezcla de reacción a vacío durante unos pocos min., entonces se abrió bajo un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiental durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a

través de Celite® y se concentró para dar el compuesto 4 (0,393 g, rendimiento del 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,33 (s, 1H), 7,42 (dd, J= 4,9, 0,98 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,06 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J= 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

5 Etapa 4: (R)-4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzoato de metilo (6)

Se agitaron 4-(bromometil)benzoato de metilo 5 (0,5 g, 2,2 mmol), (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,523 g, 4,6 mmol) y carbonato de potasio (0,392 g, 2,8 mmol) a temperatura ambiente durante 18 h en etilenoglicol-dimetil éter (3 ml) entonces se diluyeron con DCM (20 ml), se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título 6 (0,57 g, rendimiento del 96%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (abq, J= 44,0, 13,5 Hz, 2H), de 2,69 a 2,61 (m, 2H), de 2,58 a 2,50 (m, 1H), de 2,48 a 2,39 (m, 1H), de 2,26 a 2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), de 1,85 a 1,81 (m, 1H), de 1,62 a 1,56 (m, 1H).

15 Etapa 5: Ácido (R)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzoico (7)

Se calentó el compuesto 6 (0,55 g, 2,1 mmol) hasta 110°C en ácido clorhídrico acuoso 2 N (7 ml) durante 18 h, entonces se enfrió hasta -78°C y se liofilizó para dar el compuesto 7 como un sólido gris (0,65 g, rendimiento del 97%). EMBR: 248,2 (calc.), 249,0 (obs.).

20 Etapa 6: (R)-2-(4-((3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (8)

Se agitó una disolución de ácido 7 (0,20 g, 0,62 mmol), amina 4 (0,164 g, 0,56 mmol) y reactivo BOP (0,30 g, 0,68 mmol) en piridina (4 ml) durante 18 h, se concentró, se diluyó con AcOEt, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (NaHCO₃), salmuera, se secó sobre MSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente: 1:1 MeOH: AcOEt con trietilamina al 1%) dio el compuesto 8 (0,198 g, rendimiento del 67%).

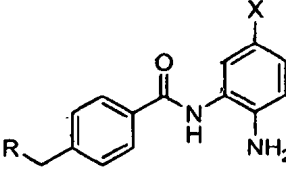
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,92 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 1,2 Hz, 1H), de 7,46 a 7,43 (m, 3H), 7,11 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 3,64 (abq, J= 40,5, 13,3 Hz, 2H), de 2,84 a 2,75 (m, 1H), de 2,67 a 2,63 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,13 (s, 6H), de 1,99 a 1,88 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (m, 1H).

30 Etapa 7: (R)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (9)

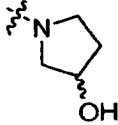
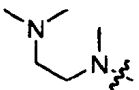
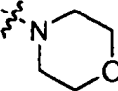
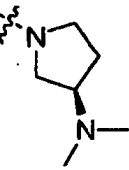
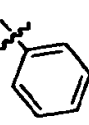
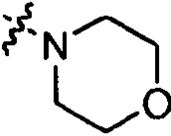
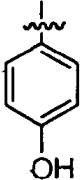
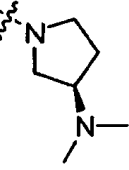
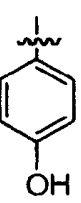
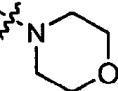
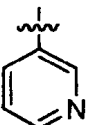
A una disolución de compuesto 8 (0,198 g, 0,38 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético puro (1 ml). Se permitió agitar la disolución a temperatura ambiente durante 90 min., se concentró (sin calentamiento), se llevó a AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 9 (0,038 g, rendimiento del 24%).

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm) 9,69 (s, 1H), 7,94 (s, J= 7,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J= 8,0 Hz, 3H), 7,34 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J= 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,63 (q, J= 36,8, 14,1 Hz, 2H), de 2,67 a 2,63 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 2H), de 2,33 a 2,19 (m, 7H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (m, 1H).

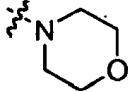
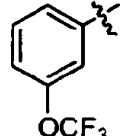
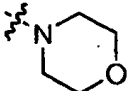
Tabla 1: Caracterización de compuestos preparados según el esquema 1

					
Comp.	Ej.	R	X	Nombre	Caracterización

10	1b			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((bis(2-metoxifenil)amino)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,40 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 3,20 (s, 6H), 2,63 (t, J = 6,1 Hz, 4H). EMBR: 439,19 (calc.) 440,2 (obs.)
11	1c			(R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,52 (abq, J = 36,8 Hz, 13,3 Hz, 2H), de 3,44 a 3,43 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 11,3 Hz, 1H), de 1,87 a 1,69 (m, 3H), de 1,62 a 1,58 (m, 1H), de 1,45 a 1,39 (m, 1H), de 1,06 a 1,04 (m, 1H). EMBR: 407,17 (calc.) 408,0 (obs.)
12	1d			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1 H), 9,34 (s, 1H), 8,07 (s, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,1 Hz, 2H), de 3,39 a 3,31 (m, 2H), de 3,39 a 3,31 (m, 2H), de 2,93 a 2,86 (m, 2H), 1,83 (d, J = 14,1 Hz, 2H), de 1,71 a 1,57 (m, 3H), de 1,38 a 1,34 (m, 1H). EMBR: 391,17 (calc.) 392,1 (obs.)
13	1e			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1 3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,38 (m, 9H). EMBR: 450,21 (calc.) 451,1 (obs.)
14	1f			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((etil(metil)amino)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), de 7,45 a 7,42 (m, 4H), 7,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H). EMBR: 356,16 (calc.) 336,0 (obs.)
15	1g			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), de 2,31 a 1,97 (m, 8H), 0,98 (m, 6H). EMBR: 434,60 (calc.) 435,1 (obs.)
16	1h			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4(ciclopentilpiperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,31 (m, 9H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). EMBR: 460,23 (calc.) 461,23 (obs.)

17	1i			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4- ((3(hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1 H), 7,93 (m, 2H), 7,42 (t, J = 9,2 Hz, 3H), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 5,1 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,62 (q, J = 23,7, 13,3 HZ, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,55 (m, 1H). EMBR: 393,15 (calc.) 394,1 (obs.)
18	1j			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)benzamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,62-2,55 (m, 8H), 2,30 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). EMBR: 408,57 (calc.) 409,2 (obs.)
19	1k			N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,97 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,57-7,48 (mult., 5H), 7,37 (t, 3H, J = 2,2 Hz), 7,24 (td, 1H, J = 1,2 y 7,2 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,71 (t, 4H, J = 4,3 Hz), 3,62 (s, 2H), 2,50 (s, 4H). EMBR: 387,47 (calc.) 388,3 (obs.)
20	1l			(R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-((3-(diemtilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), de 7,43 a 7,35 (m, 4H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,61 (abq, J = 41,9, 13,3 Hz, 2H), de 2,65 a 2,53 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), de 1,89 a 1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,21 (m, 1H). EMBR: 414,24 (calc.) 415,2 (obs.)
21	1m			N-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1 H), 9,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,60 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), de 2,47 a 2,35 (m, 4H). EMBR: 403,19 (calc.) 404,1 (obs.)
22	1n			(R)-N-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-il)-4-((3-(diemtilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,68 (s, 1 H), 9,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,61 (abq, J = 40,5, 13,1 Hz, 2H), de 2,65 a 2,61 (m, 2H), de 2,57 a 2,53 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), de 1,97 a 1,86 (m, 1H). EMBR: 430,24 (calc.) 431,2 (obs.)
23	1o			N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,72 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (dt, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (dt, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,35 (m, 4H). EMBR: 388,19 (calc.) 389,0 (obs.)

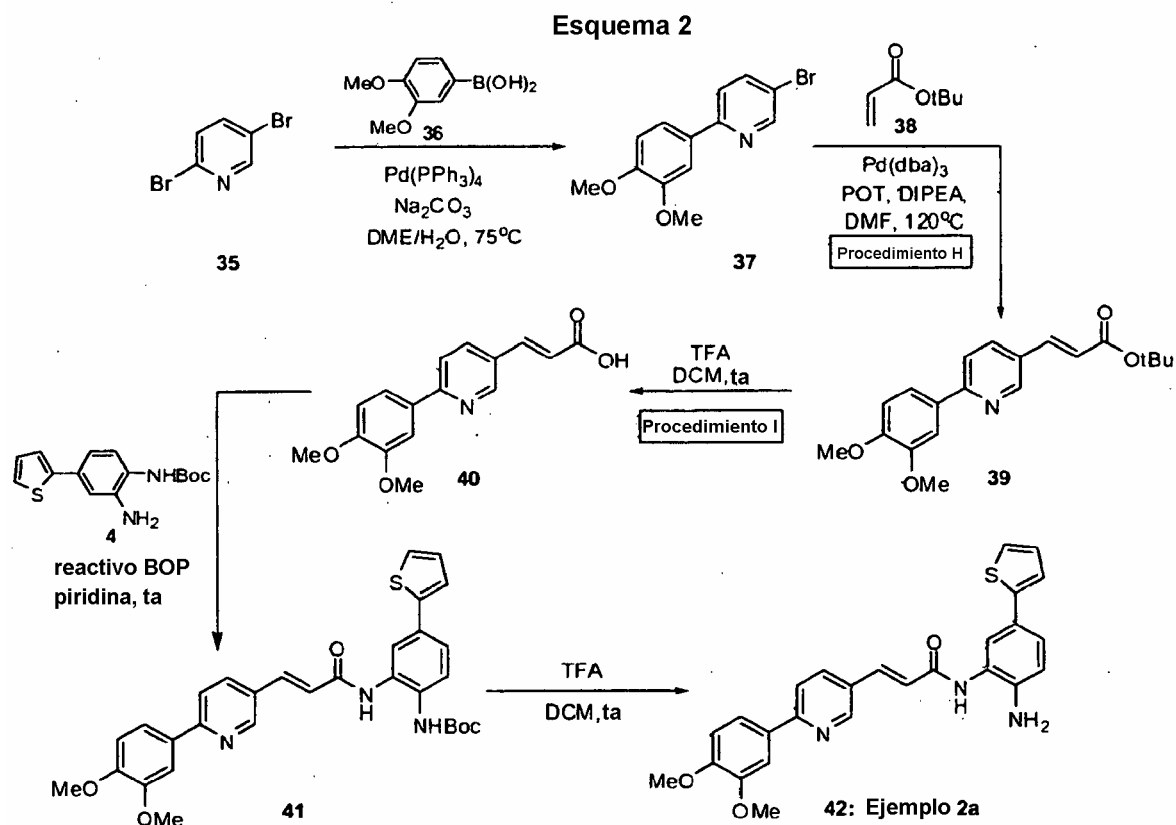
24	1p			(R)-N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,94 (s, 1 H), 9,82 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,58 (d, J = 5,1, Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,4 2,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,65 (m, 2H), de 2,53 a 2,51 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), de 2,31 a 2,30 (m, 2H). EMBR: 415,24 (calc.) 416,2 (obs.)
25	1q			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,73 (s, 1 H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,37 (m, 4H). EMBR: 388,2 (calc.) 389,1 (obs.)
26	1r			N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,74 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), de 7,58 a 7,57 (m, 1H), 7,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,37 (m, 4H). EMBR: 393,2 (calc.) 394,1 (obs.)
27	1s			(R)-N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,72 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), de 7,58 a 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), de 7,43 a 7,41 (m, 1H), de 7,43 a 7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,62 (abq, J = 42,6, 13,5 Hz, 2H), 2,73 (m, 1H), de 2,67 a 2,63 (m, 1H), de 2,61 a 2,55 (m, 1H), de 2,47 a 2,43 (m, 1H), de 2,30 a 2,26 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), de 1,92 a 1,82 (m, 1H), de 1,66 a 1,58 (m, 1H). EMBR: 420,2 (calc.) 421,1 (obs.)
28	1t			N-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,34 (s, 1 H), 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 5H), 3,58 (s, 1H), 2,43 (s, 5H). EMBR: 406,45 (calc.) 407,1 (obs.)
29	1u			N-(2-amino-5-(5-cianotiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7,92 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,39 (m, 4H). EMBR: 418,51 (calc.) 419,2 (obs.)
30	1v			N-(2-amino-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 7,89 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 20,0, 8,2 Hz, 2H), 6,01 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,78 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,61 (s, 1H). EMBR: 431,48 (calc.) 432,2 (obs.)
31	1w			N-(2-amino-5-(5-metiltiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,71 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (m, 3H). EMBR: 407,17 (calc.) 408,1 (obs.)

32	1x			N-(4-amino-5'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,71 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,48 (m, 3H), 1,61 (s, 1H). EMBR: 471,47 (calc.) 472,2 (obs.)
33	1y			(E)-N-(2-amino-5-(3-metoxiprop-1-enil)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): de 7,89 a 7,84 (m, 3H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,11 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 6,3, 1,4 Hz, 2H), 3,82 (sa, 2H), 3,72 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,45 (t, J = 4,5 Hz, 4H). EMBR: 381,2 (calc.) 381,2 (obs.)

Ejemplo 2a

(E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamida (42)

5



Etapa 1: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)piridina (37)

- 10 A una disolución desgasificada de 2,5-dibromopiridina 35 (0,50 g, 2,11 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico 36 (0,50 g, 2,74 mmol) y carbonato de sodio (0,67 g, 6,3 mmol) en etilenglicol-dimetil éter (7 ml) y H₂O (2 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,16 g, 0,14 mmol) y se agitó la disolución a 75°C durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción, se concentró, se diluyó con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente:hexano:AcOEt 3:1) proporcionó el compuesto del título 37 (0,47 g, rendimiento del 76%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), de 7,65 a 7,61 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

20 Etapa 2: (E)-3-(6-(3,4-Dimetoxifenil)piridin-3-il)acrilato de terc-butilo (39)

A una disolución desgasificada de bromuro 37 (0,47 g, 1,6 mmol), acrilato de terc-butilo 38 (1,12 ml, 7,7 mmol), POT

(0,34 g, 1,1 mmol) y base de Hunig (1,11 ml, 6,4 mmol) en DMF (8 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,124 g, 0,16 mmol). Se colocó la disolución en un baño de aceite precalentado a 120°C, se agitó durante 18 h y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente:hexano:AcOEt 3:1) proporcionó el compuesto del título 39 (0,45 g, rendimiento del 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,84 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,6 Hz, 1H), de 7,72 a 7,69 (m, 2H), 7,59 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Etapas 3: Compuesto de ácido (E)-3-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)acrílico con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (40)

A una disolución de éster terc-butílico 39 (0,45 g, 1,3 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético puro (1,7 ml). Se permitió agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se concentró; se trituró el residuo con dietil éter, para dar el compuesto del título 40 (0,376 g, rendimiento del 92%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Etapas 4: (E)-2-(3-(6-(3,4-Dimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (41)

Se agitó una disolución de ácido 40 (0,10 g, 0,25 mmol), amina 4 (72,7 mg, 0,25 mmol) y reactivo BOP (0,133 g, 3,0 mmol) en piridina (2 ml) 18 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: hexano:AcOEt 1:1) para dar el compuesto del título 41 (0,14 g, rendimiento del 61%).

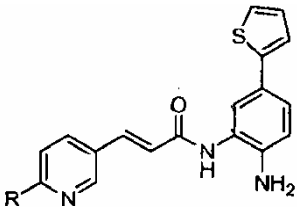
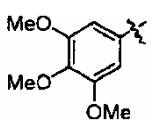
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,05 (t, J= 12,9 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), de 7,75 a 7,73 (m, 2H), 7,70 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), de 7,48 a 7,46 (m, 1H), 7,42 (dd, J= 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Etapas 5: (E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamida (42)

A una disolución de compuesto 41 (85,2 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético puro (0,7 ml). Se permitió que se agitase la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró, se diluyó con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 42 (38 mg, rendimiento del 54%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, J= 2,3 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,35 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), de 7,08 a 7,02 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Tabla 2: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 2

				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
43	2b		(E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-(3,4,5-trimetoxifenil)piridin-3-il)acrilamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,52 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, J= 3,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), de 7,26 a 7,23 (m, 1H), 7,21 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), de 7,05 a 7,00 (m, 2H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,72 (s, 3H). EMBR: 487,16 (calc.) 488,3 (obs.).
44	2c		(E)-3-(2,3'-bipiridin-5-il)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)acrilamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,64 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,68 (t, J= 3,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (dd, J= 8,2, 4,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 4,9, 0,98 Hz, 1H), de 7,26 a 7,24 (m, 1H), 7,22 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (t, J= 3,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H). EMBR: 398,12 (calc.) 399,2 (obs.).

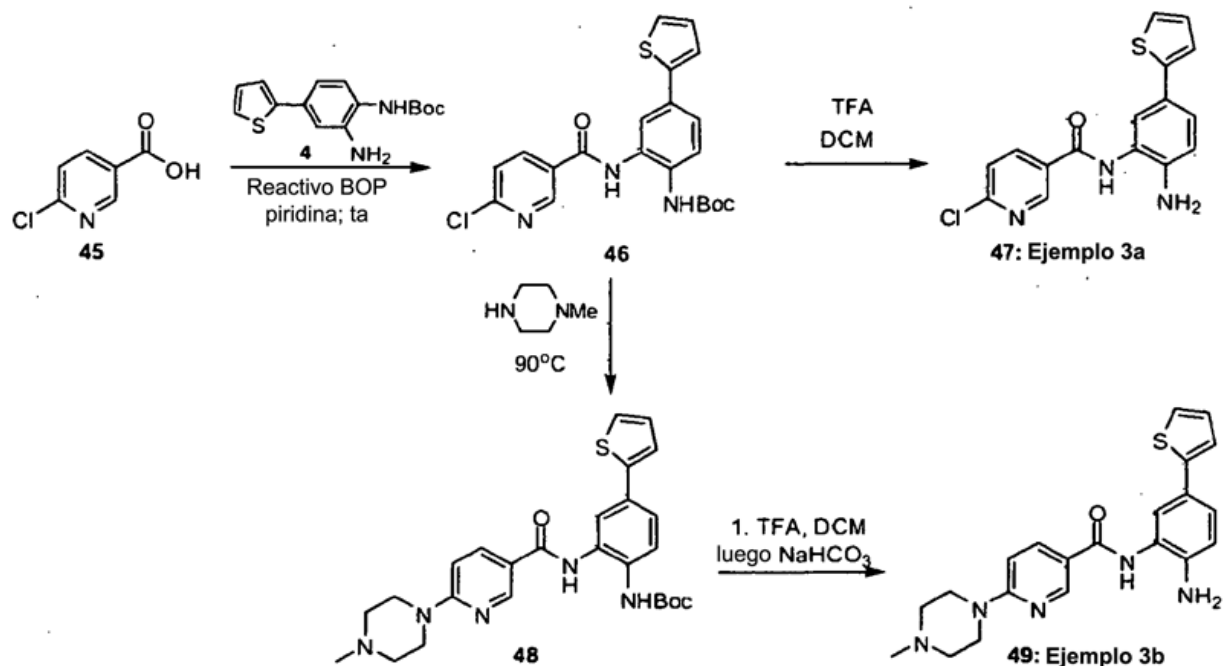
Ejemplo 3a

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-cloronicotinamida (47)

Ejemplo 3b

5 N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida (49)

Esquema 3



Etapa 1: 2-(6-Cloronicotinamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (46)

10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 6 (esquema 1) pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 45, se obtuvo el compuesto del título 46 (rendimiento del 75%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 10,08 (s, 1H), 8,97 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (dd, J= 8,4, 2,5 Hz, 1H), de 7,75 a 7,68 (m, 3H), 7,52 (dd, J= 6,1, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J= 2,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=5,1, 3,7Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-cloronicotinamida (47)

20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 46, se obtuvo el compuesto del título 47 (rendimiento del 21%).

25 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 8,97 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J= 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J= 3,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H).

Etapa 3: 2-(6-(4-Metilpiperazin-1-il)nicotinamido)-4-(tiofen-2il)fenilcarbamato de terc-butilo (48)

30 Se calentó una mezcla de cloruro 46 (0,15 g, 0,35 mmol) y N-metilpiperazina (0,5 ml, 4,5 mmol) hasta 90°C en un tubo sellado durante 18 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt:hexano 2:1) para proporcionar el compuesto del título 48 (65 mg, rendimiento del 38%).

35 ¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,6 Hz, 1H), de 7,51 a 7,46 (m, 2H), 7,43 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J= 3,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

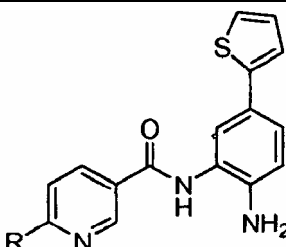
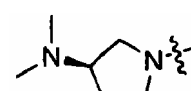
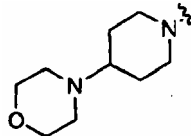
Etapa 4: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)nicotinamida (49)

40 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 7, pero sustituyendo el compuesto 8 por el

compuesto 48, se obtuvo el compuesto del título 49 (rendimiento del 19%).

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,49 (s, 1H), 8,72 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J= 9,5 Hz, 1H), de 7,04 a 7,02 (m, 1H), 6,89 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,62 (s, 4H), de 2,44 a 2,38 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).

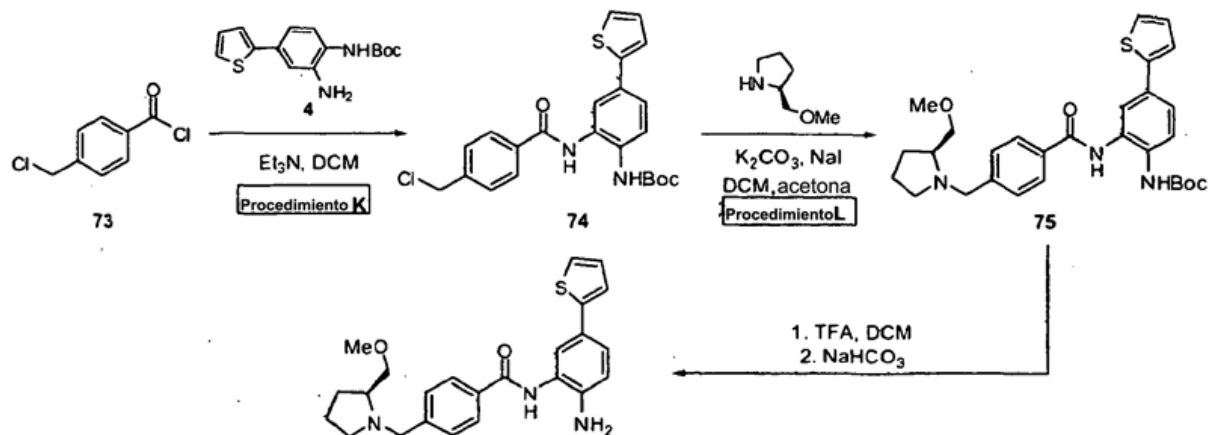
Tabla 3: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 3

				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
50	3c		(R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,72 (d, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, J= 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=9,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), de 3,37 a 3,35 (m, 1H), de 3,19 a 3,12 (m, 2H), de 2,80 a 2,74 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), de 2,18 a 2,12 (m, 1H), de 1,85 a 1,78 (m, 1H). EMBR: 407,18 (calc.) 408,2 (obs.).
30	3d		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(4-morfolinopiperidin-1-il)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,75 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, J1=9,0 Hz, J2=2,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,2 Hz, 1), 7,21 (ddd, J1=9,6 Hz, J2=5,1 Hz, J3=1,0 Hz, 2H), 7,01 (dd, J1=5,1 Hz, J2=3,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, Hz, J2=5,1 Hz, 2H), 4,55 (d, J=14 Hz, 2H), 3,73 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,96 (td, J1=13 Hz, J2=2,2 Hz, 2H), 2,69 (sa, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,04 (d, J=12 Hz, 2H), 1,49 (qd, J1=12 Hz, J2=3,7 Hz, 2H). EMBR: 463,2 (calc.) 464,1 (obs.).

Ejemplo 6a

10 (S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (76)

Esquema 6



76: ejemplo 6a

Etapas 1: 2-(4-(Clorometil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamoato de terc-butilo (74)

A una suspensión de amina 4 (0,45 g, 1,55 mmol) en DCM (6,84 ml), enfriada hasta -20°C, se añadió trietilamina (0,65 ml, 4,65 mmol) seguido por una disolución de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo 73 (0,322 g, 1,71 mmol) en DCM (2,28 ml) por medio de una cánula. Entonces se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se recristalizó el material en bruto en AcOEt al 30% en hexano para dar el compuesto del título 74 (0,431 g, rendimiento del 63%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, J= 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J= 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 5,3, 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 3,7, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapla 2: (S)-2-(4-((2-(Metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (75)

A una disolución de cloruro 74 (0,30 g, 0,68 mmol) en DCM (7 ml) se añadió (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (86 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (0,31 g, 2,24 mmol) y NaI (12 mg, 0,075 mmol). Se añadió acetona (3 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 días, luego se concentró. Se llevó el residuo a AcOEt, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 75 (0,323 g, rendimiento del 91%).

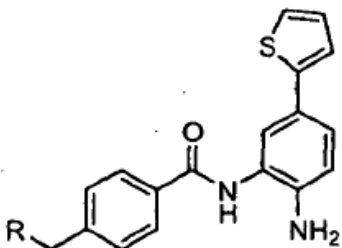
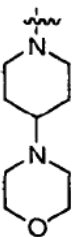
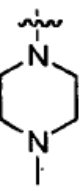
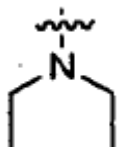
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J= 3,7, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 12,5 Hz, 1H), 3,39 (q, J= 5,7 Hz, 1H), de 2,79 a 2,75 (m, 1H), de 2,73 a 2,67 (m, 1H), 2,15 (q, J= 7,6 Hz, 1H), 1,86 (dq, J= 11,9, 7,8 Hz, 1H), de 1,66 a 1,58 (m, 1H), de 1,54 a 1,46 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapla 3: (S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (76)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el 75, se obtuvo el compuesto del título 76 (rendimiento del 82%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,33 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=4,9, 3,5 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H).

Tabla 6: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 6

				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
77	6b		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,05-3,82 (m, 2H), 3,76-3,60 (m, 2H), 3,60-3,27 (m, 5H), 3,06-2,87 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H). EMBR: 476,6 (calc.) 477,1 (obs.)
78	6c		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,52-2,31 (m, 4H), 2,22-2,17 (m, 4H), 2,07 (s, 3H). EMBR: 406,6 (calc.) 407,1 (obs.)
79	6d		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((dietilamino)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,14 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,45 (q, J=7,2 Hz, 4H), 0,97 (t, J=6,7 Hz, 6H). EMBR: 379,5 (calc.) 380,1 (obs.)

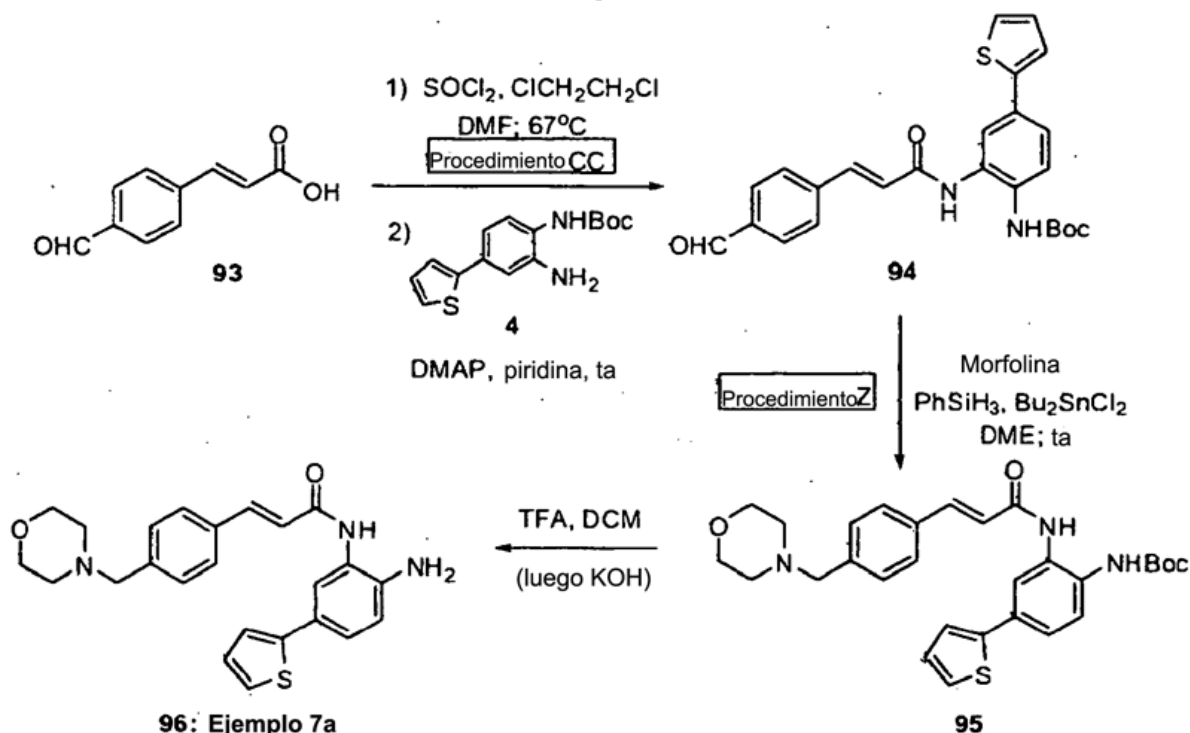
80	6e		4-((4-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)piperazin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,65 (2, 1H), 7,45 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 4,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,04 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,59 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,47-2,38 (m, 8H). EMBR: 486,6 (calc.) 487,1 (obs.)
81	6f		(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,66 (d, J=13,4 Hz, 1H), 3,55 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H). EMBR: 420,6 (calc.) 421,1 (obs.)
82	6g		(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 2H), 2,72-2,36 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,99 (sext., J=6,8 Hz, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H). EMBR: 395,5 (calc.) 394,10 (obs.)
83	6h		(R)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 1,99 (sext., J=7,2 Hz, 1H), 1,59-1,52 (m, 1H). EMBR: 393,5 (calc.) 394,1 (obs.)
84	6i		(R)-4-((3-acetamidopirrolidin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,00 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,64 (d, J=13,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,28 (dd, J=9,4, 4,3 Hz, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,60-1,50 (m, 1H). EMBR: 434,6 (calc.) 435,1 (obs.)
85	6j		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 8,13 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=4,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,36-3,28 (m, 8H). EMBR: 469,6 (calc.) 470,1 (obs.)
86	6k		(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((2-pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,13 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,33-3,20 (m, 5H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,78-1,63 (m, 3H). EMBR: 460,6 (calc.) 461,2 (obs.)
87	6l		(S)-4-((3-acetamidopirrolidin-1-il)metil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,99 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,64 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,39 (q, J=8,6 Hz, 1H), 2,28 (dd, J=9,2, 4,1 Hz, 1H), 2,33-2,03 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,55 (sext., J=6,8 Hz, 1H). EMBR: 434,6 (calc.) 435,1 (obs.)

88	6m		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,3, 3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,09 (s, 3H). EMBR: 476,6 (calc.) 477,1 (obs.)
89	6n		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 8,08 (dd, J=4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J=6,5, 4,9, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,48-2,45 (m, 4H). EMBR: 469,6 (calc.) 470,2 (obs.)
90	6o		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 3H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=9,3, 0,78 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,65 (sa, 2H), 2,47 (sa, 4H), 1,72 (sa, 4H). EMBR: 377,5 (calc.) 378,1 (obs.)
91	6p		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,53, (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,48-2,37 (m, 8H). EMBR: 482,7 (calc.) 483,1 (obs.)
92	6q		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,18 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,34 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=5,3, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,87 (sa, 2H), 3,93 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,67 (d, J=12,5, 1H), 3,05 (sa, 2H), 2,05 (sa, 2H), 1,38 (sa, 2H), 0,99 (sa, 6H). EMBR: 405,6 (calc.) 406,1 (obs.)

Ejemplo 7a

(E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)acrilamida (96)

Esquema 7



Etapa 1: (E)-2-(3-(4-Formilfenil)acrilamido)-4-(tiofen-2-il)fenil-carbamato de terc-butilo (94)

- 5 Se trató una suspensión de ácido (E)-3-(4-formilfenil)acrilico 93 (1,046 g, 5,94 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) con cloruro de tionilo (SOCl_2) puro (0,9 ml, 12,3 mmol) y se agitó a 67°C , entonces se añadió lentamente dimetilformamida (0,3 ml); y se permitió agitar la mezcla de reacción a 67°C durante 30 min., se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con benceno seco (40 ml) y se concentró de nuevo. Se almacenó el residuo amarillo a vacío durante 3 h, entonces se suspendió en piridina (25 ml) y se trató con amina 4 (1,113 g, 3,83 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (156 mg). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 3 días, se diluyó con H_2O (10 ml), entonces se agitó durante 5 h adicionales. Se diluyó la disolución con DCM, se lavó con KHSO_4 al 5%, NaHCO_3 saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 94 (0,415 g, rendimiento del 24%) tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt a del 30% al 50% en hexanos). EMBR: 448,2 (calc.) 471,0 (M+Na, obs.)

Etapa 2: (E)-2-(3-(4-(Morfolinometil)fenil)acrilamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (95)

- 20 Se suspendió una mezcla de aldehído 94 (0,205 g, 0,458 mmol) y dicloruro de dibutil-litio (87 mg, 0,28 mmol) en etilenoglicol-dimetil éter (1,5 ml) y se agitó durante 15 minutos, entonces se trató con fenilsilano (0,15 ml, 1,18 mmol) y se agitó la suspensión amarilla a temperatura ambiente durante 15 h. Se extinguió la mezcla de reacción con MeOH, se agitó durante 3 h, se concentró, entonces se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: isopropanol al 5% en DCM) seguido por trituración con una mezcla de dietil éter y pentano para proporcionar el compuesto del título 95 (0,124 g, rendimiento del 100%). EMBR: 519,2 (calc.) 520,1 (obs.)

Etapa 3: (E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-(morfolinometil)fenil)-acrilamida (96)

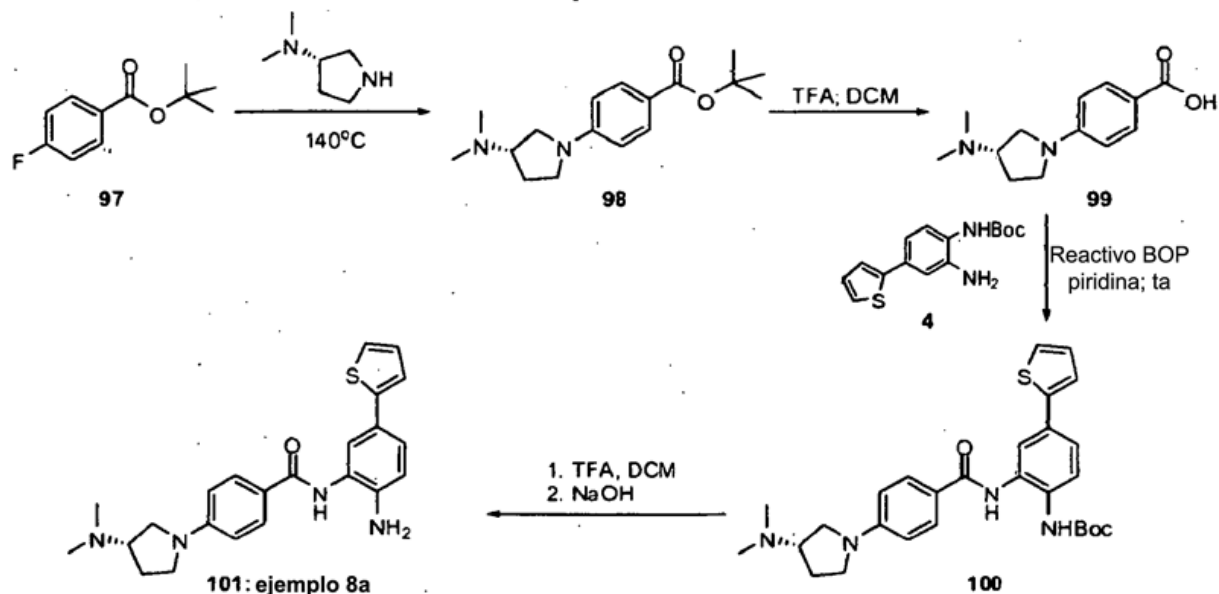
- 25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 95, se obtuvo el compuesto del título 96 (0,161 g, rendimiento del 67%).

- 30 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,46 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), de 7,60 a 7,55 (m, 3H), de 7,40 a 7,35 (m, 3H), de 7,26 a 7,22 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,36 (m, 4H). EMBR: 419,2 (calc.) 420,0 (obs.)

Ejemplo 8a

- 35 (S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (101)

Esquema 8

Etapla 1: (S)-4-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (98)

5 Se agitó una mezcla de fluoruro 97 (2,196 g, 11,2 mmol) y (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (1,369 g, 11,99 mmol) a 140°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 h, entonces se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 50% en DCM, luego isopropanol al 50% en DCM con trietilamina al 0,1%) para dar el compuesto del título 98 (1,36 g, rendimiento del 42%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,67 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 3,50 (dd, J= 9,8, 7,2 Hz, 1H), de 3,45 a 3,39 (m, 1H), de 3,30 a 3,24 (m, 1H), 3,06 (t, J= 8,2 Hz, 1H), de 2,83 a 2,75 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), de 2,17 a 2,14 (m, 1H), de 1,86 a 1,76 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapla 2: Ácido (S)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzoico (99)

15 Se agitó una disolución de éster terc-butílico 98 (0,595 g, 2,05 mmol) en ácido trifluoroacético:DCM 1:1 (6 ml) a temperatura ambiente durante 3 h, entonces se concentró para dar el compuesto del título 99 (usado como tal en la siguiente reacción). EMBR: 234,14 (calc.) 235,1 (obs.)

Etapla 3: (S)-2-(4-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (100)

20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 6 ((esquema 1) y usando el compuesto 4 pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 99, se obtuvo el compuesto del título 100 (0,407 g, rendimiento del 68%) tras cromatografía ultrarrápida (eluyente: isopropanol al 10% en DCM con trietilamina al 0,1%).

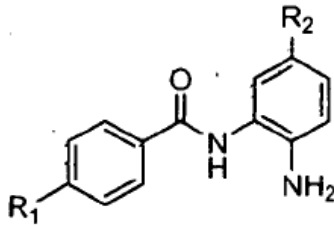
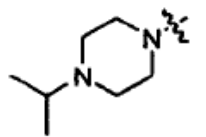
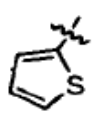
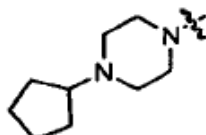
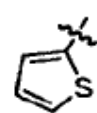
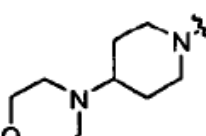
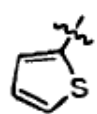
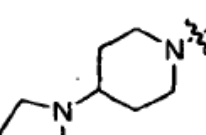
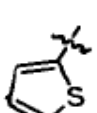
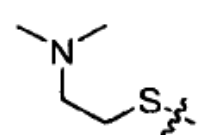
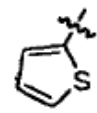
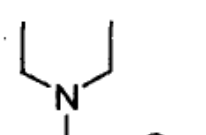
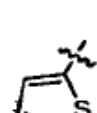
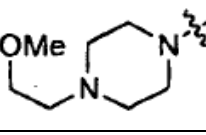
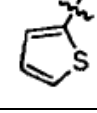
25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 2,2 Hz, 1H), de 7,45 a 7,42 (m, 1H), de 7,12 a 7,09 (m, 1H), 6,60 (d, J= 9,0 Hz, 2H), de 3,56 a 3,52 (m, 1H), 3,46 (t, J= 8,8 Hz, 1H), de 3,92 a 3,27 (m, 1H), de 3,16 a 3,04 (m, 1H), de 2,83 a 2,76 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (m, 1H), de 1,87 a 1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapla 4: (S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (101)

35 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1a, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 100, se obtuvo el compuesto del título 101 (0,229 g, rendimiento del 70%). [Se trituró el producto en bruto con diel éter mientras que se concentraron las aguas madres y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: isopropanol a del 5% al 10% en DCM)].

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,41 (s, 1H), 7,86 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J= 5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), de 7,04 a 7,02 (m, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), de 3,56 a 3,51 (m, 1H), 3,46 (t, J= 8,4 Hz, 1H), de 3,32 a 3,27 (m, 1H), 3,09 (t, J= 8,2 Hz, 1H), de 2,84 a 2,76 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), de 2,19 a 2,16 (m, 3H), de 1,88 a 1,78 (m, 1H). EMBR: 406,1 (calc.), 407,1 (obs.).

Tabla 7: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 8

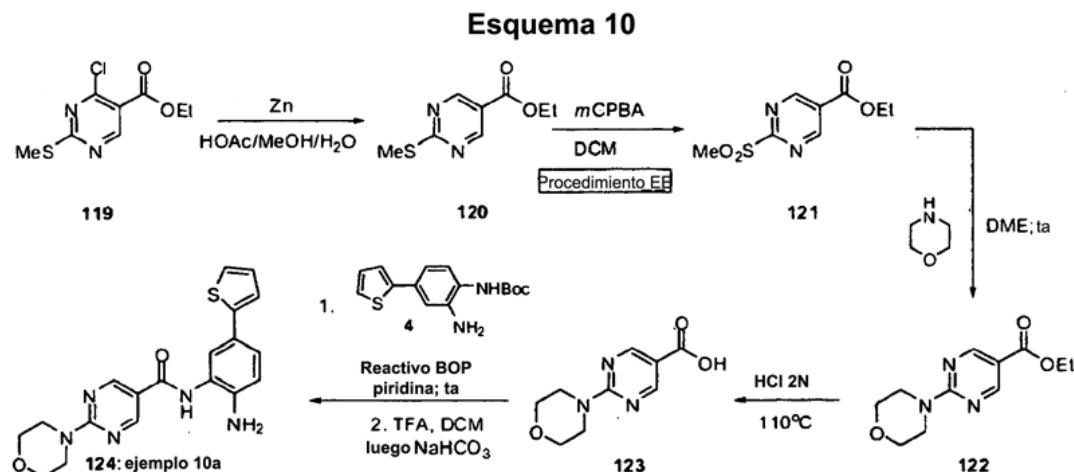
					
Comp.	Ej.	R ₁	R ₂	Nombre	Caracterización
102	8b			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), de 3,28 a 3,26 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 1,01 (d, J=6,5 Hz, 6H). EMBR: 420,2 (calc.) 421,2 (obs.).
103	8c			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), de 3,31 a 3,28 (m, 4H), de 2,55 a 2,52 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), de 1,37 a 1,34 (m, 2H). EMBR: 446,2 (calc.) 447,2 (obs.).
104	8d			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,49 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,92 (d, J=13,7 Hz, 2H), 3,57 (t, J=4,3 Hz, 4H), 2,81 (t, J=11,3 Hz, 2H), de 2,48 a 2,46 (m, 4H), de 2,36 a 2,32 (m, 1H), de 1,87 a 1,84 (m, 2H), de 1,49 a 1,41 (m, 2H). EMBR: 462,2 (calc.) 463,2 (obs.).
105	8e			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-pirrolidinopiperidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,49 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), de 3,31 a 3,28 (m, 2H), 2,87 (t, J=11,0 Hz, 2H), de 2,67 a 2,66 (m, 1H), de 2,46 a 2,45 (m, 1H), de 2,33 a 2,32 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), de 1,49 a 1,47 (m, 2H). EMBR: 446,2 (calc.) 447,2 (obs.).
106	8f			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(2-(dimetilamino)etiltilio)benzamida	¹ H-RMN (Acetona-d ₆) δ (ppm): 9,33 (sa, 1H), 8,14 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,48 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,99 (sa, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,87 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H). EMBR: 397,56 (calc.) 398,1 (obs.).
107	8g			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(2-(dietilamino)etiltilio)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,12 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,48 (q, J=7,2 Hz, 4H), 0,94 (t, J=7,0 Hz, 6H). EMBR: 425,62 (calc.) 426,1 (obs.).
108	8h			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (Acetona-d ₆) δ (ppm): 8,01 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,95 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 8H). EMBR: 436,58 (calc.) 437,1 (obs.).

109	8i			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,55, (s, 1H), 8,22 (d, J=6,1 Hz, 2H), 7,93 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), de 7,07 a 7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,61 (t, J=4,3 Hz, 4H), de 3,49 a 3,46 (m, 4H). EMBR: 455,1 (calc.) 456,0 (obs.).
110	8j			N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,20 (d, J=6,3 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J=3,9 Hz, 1H), de 7,08 a 7,05 (m, 3H), 6,90 (d, J=6,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), de 3,53 a 3,50 (m, 4H), de 3,46 a 3,44. EMBR: 490,2 (calc.) 490,0 y 492,0 (obs.).

Ejemplo 10a

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-morfolinopirimidin-5-carboxamida (124)

5

Etapas 1: 2-(Metiltio)pirimidin-5-carboxilato de metilo (120)

- 10 Se trató una disolución de cloruro 119 (1,51 g, 6,5 mmol) en ácido acético (5 ml) con polvo de Zn (0) (0,969 g, 14,82 mmol). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h, entonces se diluyó con DCM, se filtró a través de Celite® y se concentró. Se llevó el residuo a DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 120 (0,424 g, rendimiento del 33%).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,00 (s, 1H), de 4,36 a 4,29 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,35-1,32 (m, 3H).

Etapas 2: 2-(Metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (121)

- 20 Se trató una disolución de sulfuro 120 (0,424 g, 2,14 mmol) en DCM (9 ml) con una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (2,0 g) en DCM (9 ml), entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 100 min., se extinguió con una disolución de Na₂S₂O₃ en H₂O, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 121 (0,374 g, rendimiento del 76%).

- 25 EM: 230,1 (calc.) 230,9 (obs.)

Etapas 3: 2-Morfolinopirimidin-5-carboxilato de etilo (122)

- 30 Se trató una disolución de sulfona 121 (0,184 g, 0,80 mmol) en etilenoglicol-dimetil éter (5 ml) con morfolina pura (0,3 ml, 3,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado en salmuera, se secó sobre MSO₄, se filtró, se concentró y se almacenó a vacío para dar el producto intermedio 122 (0,205 g, rendimiento >99%).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,78 (s, 2H), 4,26 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,83 (t, J= 4,7 Hz, 4H), 3,66 (t, J= 5,1 Hz, 4H), 1,30 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

Etapas 4: Ácido 2-morfolinopirimidin-5-carboxílico (123)

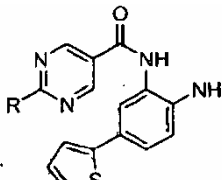
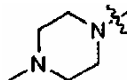
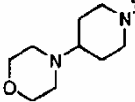
Se agitó una disolución de éster 122 (0,205 g, 0,86 mmol) en HCl 2 N en H₂O (10 ml) a 110°C en un recipiente de presión durante 6 h, se enfrió hasta -78°C y se liofilizó durante 2 días. Se secó adicionalmente el sólido amorfo resultante usando una mezcla de acetonitrilo seco (10 ml) y benceno seco (10 ml) seguido por concentración (se repitió esto tres veces) para dar el compuesto 123 (0,193 g, rendimiento del 92%). EMBR: 209,1 (calc.) 210,0 (obs.).

Etapas 5 y 6: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-morfolinopirimidin-5-carboxamida (124)

Siguiendo los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 1a, etapas 6 y 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 123, se obtuvo el compuesto del título 124 (etapa 5: rendimiento del 66%, etapa 6: rendimiento del 58%).

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,45 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 4,9, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), de 3,84 a 3,82 (m, 4H), de 3,69 a 3,67 (m, 4H). EMBR: 381,1 (calc.), 382,0 (obs.).

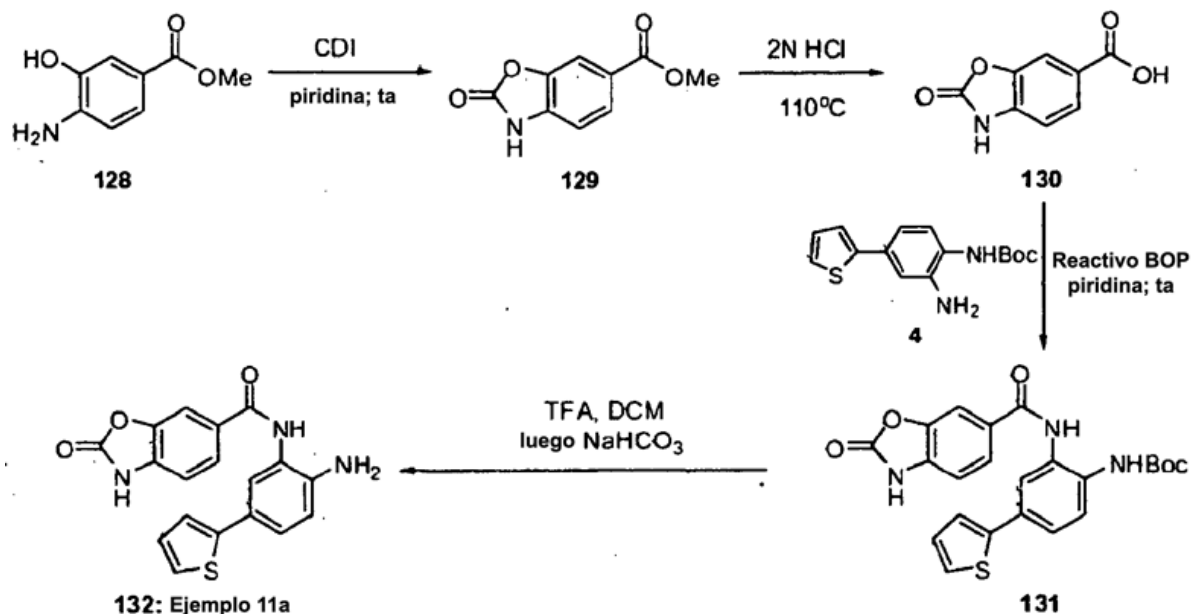
Tabla 9: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 10

				
Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
125	10b		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,45 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), de 3,93 a 3,92 (m, 4H), de 3,11 a 3,05 (m, 4H), 2,41 (s, 3H). EMBR: 394,1 (calc.) 395,1 (obs.).
126	10c		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(4-morfolinopiperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,56 (s, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,44 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 4,9, 0,98 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,75 (d, J= 13,3 Hz, 2H), 3,56 (t, J= 4,1 Hz, 4H), 3,00 (t, J= 11,3 Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), de 2,34 a 2,32 (m, 1H), de 1,91 a 1,87 (m, 2H), de 1,37 a 1,28 (m, 2H). EMBR: 464,20 (calc.) 465,2 (obs.).
127	10d		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-etoxipirimidin-5-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 7,46 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,45 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J= 6,8 Hz, 3H). EMBR: 340,10 (calc.) 341,17 (obs.).

Ejemplo 11a

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida (132)

Esquema 11



Etapa 1: 2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (129)

5 Se agitó una disolución de hidroxianilina 1,28 (1,085 g, 6,49 mmol) y carbonildiimidazol (1,409 g, 8,69 mmol) en piridina (3 ml) a temperatura ambiente durante 36 h, entonces se diluyó con AcOEt, se lavó con KHSO₄ al 5% (pH=2), NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 129 (1,19 g, rendimiento del 95%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): de 7,80 a 7,78 (m, 1H), de 7,74 a 7,73 (m, 1H), de 7,18 a 7,16 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 2: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxílico (130)

15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 10a, etapa 4 (esquema 10), pero sustituyendo el compuesto 122 por el compuesto 129, se obtuvo el ácido 130 (cuantitativo).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,78 (dd, J= 8,0 Hz, 1H), de 7,72 a 7,71 (m, 1H), 7,16 (d, J= 8,0 Hz, 1H).

Etapa 3: 2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (131)

20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 130, se obtuvo el producto intermedio 131 (rendimiento del 99%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,87 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J= 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 1H), de 7,52 a 7,50 (m, 1H), 7,49 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 4: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxamida (132)

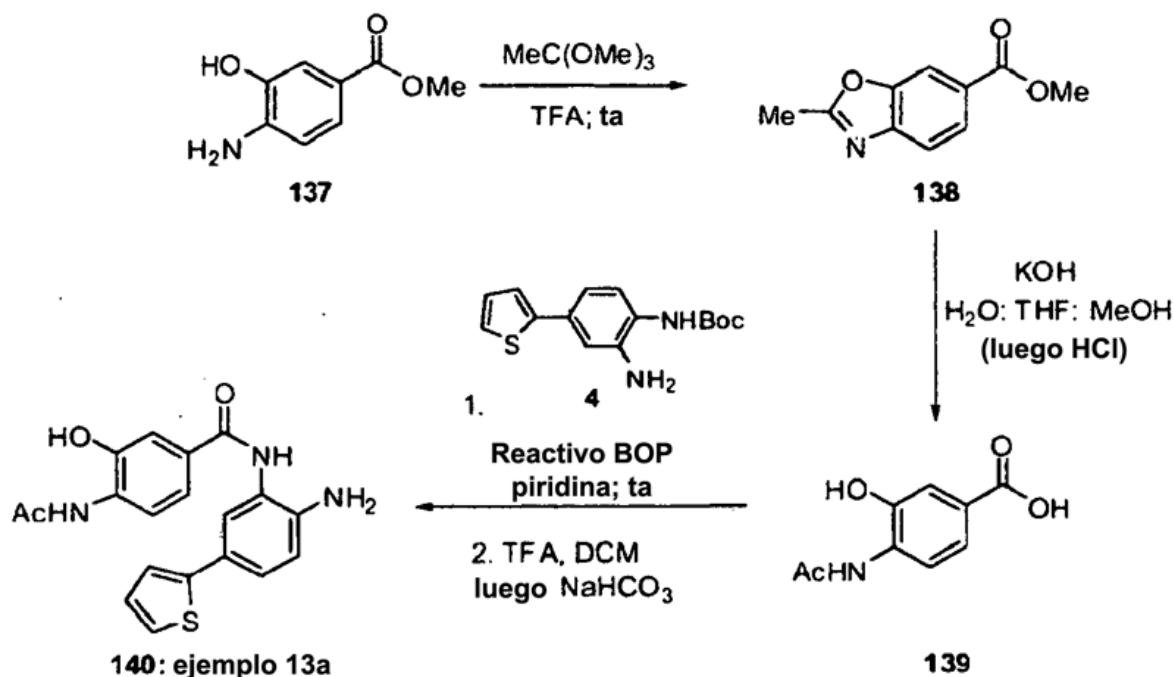
30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 131, se obtuvo el compuesto del título 132 (rendimiento del 89%).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,95 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H). EMBR: 351,4 (calc.) 352,1 (obs.).

Ejemplo 13a

40 4-Acetamido-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida (140)

Esquema 13



Etapa 1: 2-Metilbenzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (138)

5 Se disolvió una disolución de hidroxilamina 137 (0,805 g, 4,815 mmol) en ortoacetato de trimetilo (MeC(OMe)_3) (10 ml, 78,55 mmol) y se trató con TFA (0,6 ml, 7,8 mmol), entonces se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar el compuesto 138 (0,911 g, rendimiento del 99%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,19 (s, $J = 0,98$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Etapa 2: Ácido 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxílico (139)

15 Se trató una disolución de compuesto 138 (920 mg, 4,815 mmol) en THF:MeOH (30 ml de una disolución 1:1) con una disolución de hidróxido de potasio (0,698 g, 17,86 mmol) en H_2O (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 65 min. a temperatura ambiente, entonces se extinguió con HCl 1 N (18 ml, 18,6 mmol) (pH final de 2,5), se eliminó el THF a presión reducida y se enfrió la disolución acuosa restante hasta -78°C y se liofilizó para dar el compuesto 139 (940 mg, cuantitativo).

20

Etapas 3 y 4: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida (140)

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas 6 y 7 (esquema 1) pero sustituyendo los compuestos 7 por los compuestos 139, se obtuvo el compuesto del título 140 en un rendimiento del 48% (combinado para las etapas 2-4).

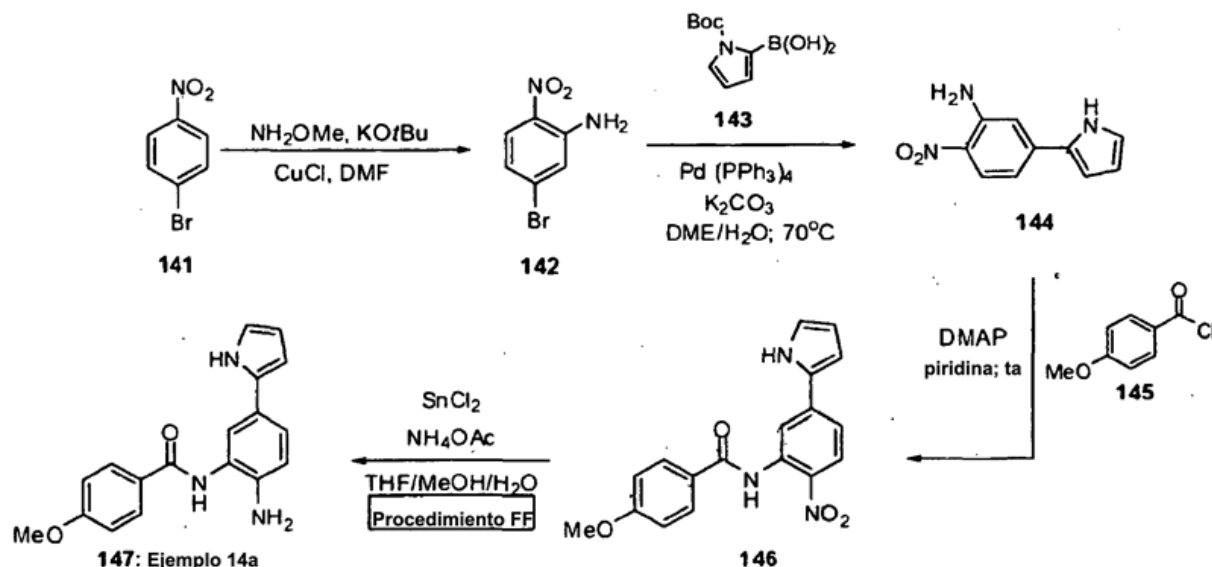
30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 10,16 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), de 7,46 a 7,44 (m, 3H), 7,34 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 3,5, 1,2$ Hz, 1H), de 7,05 a 7,02 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,34 (s, 3H). EMBR: 367,4 (calc.) 368,1 (obs.).

30

Ejemplo 14a

N-(2-Amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida (147)

Esquema 14



Etapa 1: 5-Bromo-2-nitrobenzenamina (142)

- 5 A una disolución de terc-butoxido de potasio (21,92 g, 195 mmol) y cloruro de cobre (I) (2,36 g, 23,8 mmol) en etilenoglicol-dimetil éter (170 ml), agitada a 0°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-4-nitrobenceno (141, 8,69 g, 43,0 mmol) en DMF (45 ml) a lo largo de 50 min. Tras la adición completa, se retiró el baño de enfriamiento y se permitió agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con DCM, se lavó con NH₄Cl acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 142 (7,85 g, rendimiento del 84%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 7,98 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J= 9,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,12 (sa, 2H).

15 Etapa 2: 2-Nitro-5-(1H-pirrol-2-il)benzenamina (144)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 2 por el compuesto 142 y ácido 2-tiofenoborónico por el compuesto 143, se obtuvo el compuesto 144 en un rendimiento del 10%.

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,54 (s, 1H), 7,93 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,11 (d, J= 1,8 Hz, 1H), de 6,98 a 6,96 (m, 1H), 6,92 (dd, J= 9,2, 1,9 Hz, 1H), de 6,6 a 6,59 (m, 1H), de 6,19 a 6,17 (m, 1H).

25 Etapa 3: 4-Metoxi-N-(2-nitro-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)benzamida (146)

- Se agitó una disolución de cloruro de 4-metoxibenzoílo (145, 0,175 g, 1,0 mmol), anilina 144 (79,2 mg, 0,39 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (cantidad catalítica) a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se trató con NaHCO₃ saturado, se agitó durante 3 h y se diluyó con AcOEt. Se recogió la fase orgánica, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 146 (0,133 g, rendimiento del 100%).

EM: 337,33 (calc.) 338,0 (obs.)

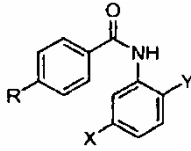
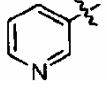
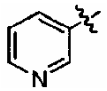
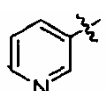
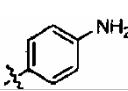
35 Etapa 4: N-(2-Amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida (147)

- Se trató una disolución de compuesto nitro 146 (0,1326 g, 0,39 mmol) en una mezcla 8,5:5:1 de THF:MeOH:H₂O (14,5 ml) con cloruro de estaño (II) dihidratado (0,602 g, 2,67 mmol) y acetato de amonio (0,818 g, 10,6 mmol), entonces se calentó hasta 55°C durante 60 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, se lavó con KHSO₄ al 5%, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título 147 tras purificación mediante cromatografía (14,7 mg, rendimiento del 12%, eluyente: AcOEt al 50% en hexano).

Método alternativo. Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3 (esquema 1) pero sustituyendo el compuesto 3 por el compuesto 146, puede obtenerse el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ

(ppm): 10,94 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J= 8,4 Hz, 1H), de 6,69 a 6,67 (m, 1H), de 6,23 a 6,21 (m, 1H), de 6,02 a 6,00 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). EMBR: 307,3 (calc.) 308,3 (obs.).

Tabla 10: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 14

						
Comp.	Ej.	R	X	Y	Nombre	Caracterización
148	14b			NH ₂	N-(2-amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,96 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,98 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, J= 4,7, 1:6 Hz, 1H), de 8,19 a 8,16 (m, 1H), 8,12 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J= 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (dd, J= 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 8,2 Hz, 1H), de 6,69 a 6,68 (m, 1H), de 6,23 a 6,01 (m, 1H), 4,92 (s, 2H). EMBR: 354,4 (calc.) 355,2 (obs.).
149	14c			NH ₂	N-(2-amino-5-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,99 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,63 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, J= 0,6 Hz, 1H), de 8,20 a 8,17 (m, 1H), 8,14 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 8,2 Hz, 2H), de 7,56 a 7,52 (m, 1H), 6,89 (d, J= 2,0 Hz, 1H), de 6,85 a 6,83 (m, 1H), 6,53 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 1,04 (d, J= 6,0 Hz, 1H). EMBR: 355,4 (calc.) 356,3 (obs.).
150	14d			NH ₂	N-(4,4'-diaminobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,98 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 8,60 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), de 8,18 a 8,16 (m, 1H), 8,12 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 2H), de 7,54 a 7,50 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,18 (dd, J= 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (d, 2H). EMBR: 380,44 (calc.) 381,2 (obs.).

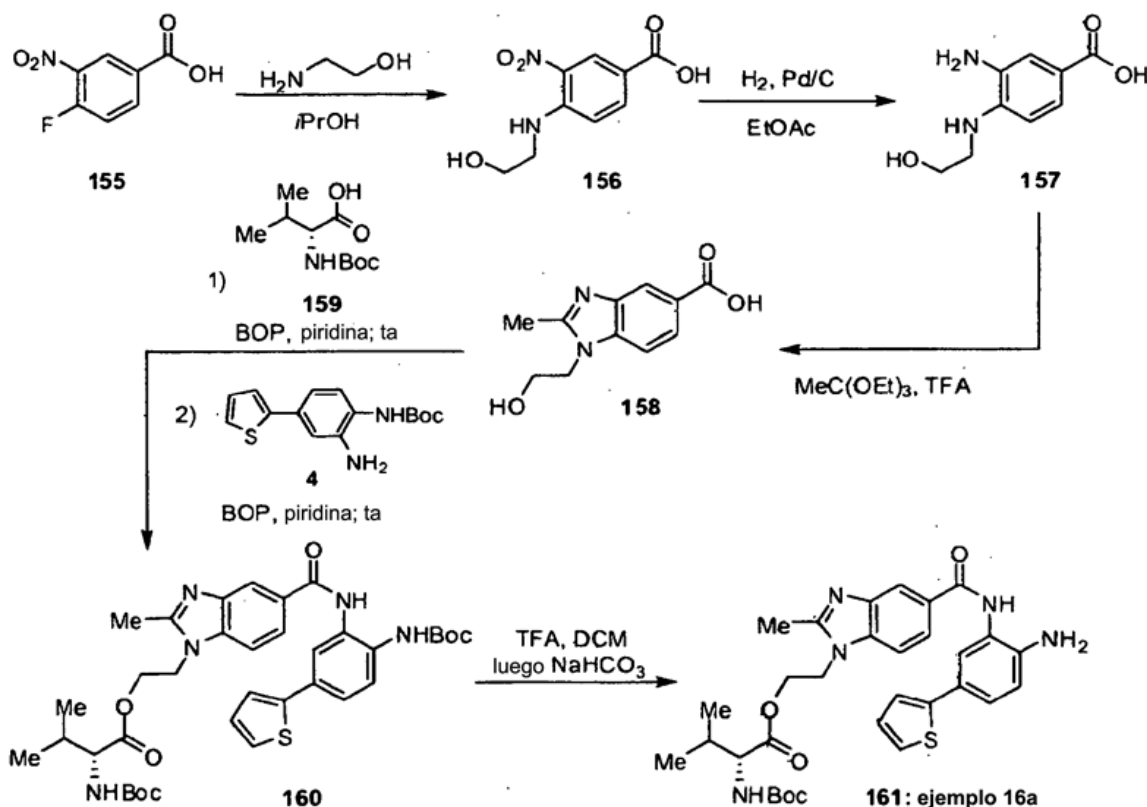
5

Ejemplo 16a

(S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 2-(5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilo (161)

10

Esquema 16



Etapa 1: Ácido 4-(2-hidroxiethylamino)-3-nitrobenzoico (156)

- 5 Se trató una disolución de fluoruro 155 (1,13 g, 6,08 mmol) en isopropanol (12 ml) con etanolamina pura (3,0 ml, 49,7 mmol) añadida gota a gota, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se suspendió la mezcla de reacción en AcOEt y se lavó con KHSO₄ al 5%, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto intermedio 156 (1,334 g, rendimiento del 97%).

10 EMBR: 226,2 (calc.) 225,1 (obs, M-H)

Etapa 2: Ácido 3-amino-4-(2-hidroxiethylamino)benzoico (157)

- 15 Se agitó una disolución de producto intermedio 156 (1,33 g, 5,9 mmol) en AcOEt/MeOH bajo H₂ en presencia de paladio al 10% sobre carbono durante 18 h, se filtró a través de Celite®, se concentró y entonces se trituro con DCM para dar el compuesto 157 (1,18 g, rendimiento >99%).

EMBR: 196,2 (calc.) 197,1 (obs.)

Etapa 3: Ácido 1-2-hidroxiethyl-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (158)

- 25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 13, etapa 1 (esquema 13), pero sustituyendo el compuesto 137 por el compuesto 157, se obtuvo el compuesto del título 158 (0,701 g, rendimiento del 53%) tras purificación mediante HPLC preparativa [Gilson, columna aquasil C18 (5M), 250 x 21,2 mm; gradiente MeOH a del 10% al 80% en agua, detección UV].

Etapas 4 y 5: (R)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 2-(5-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilo (160)

- 30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 4 por compuesto 158 y el compuesto 7 por compuesto 159, se obtuvo un producto intermedio de éster (estructura no mostrada en el esquema 16). Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el producto intermedio de éster mencionado anteriormente, se obtuvo el compuesto 160 (rendimiento del 19% a lo largo de dos etapas) tras purificación mediante cromatotrón (eluyente: iso-PrOH al 5% en DCM).
- 35

EMBR: 691,84 (calc.) 692,5 (obs.).

Etapla 6: (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de 2-(5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)etilo (161)

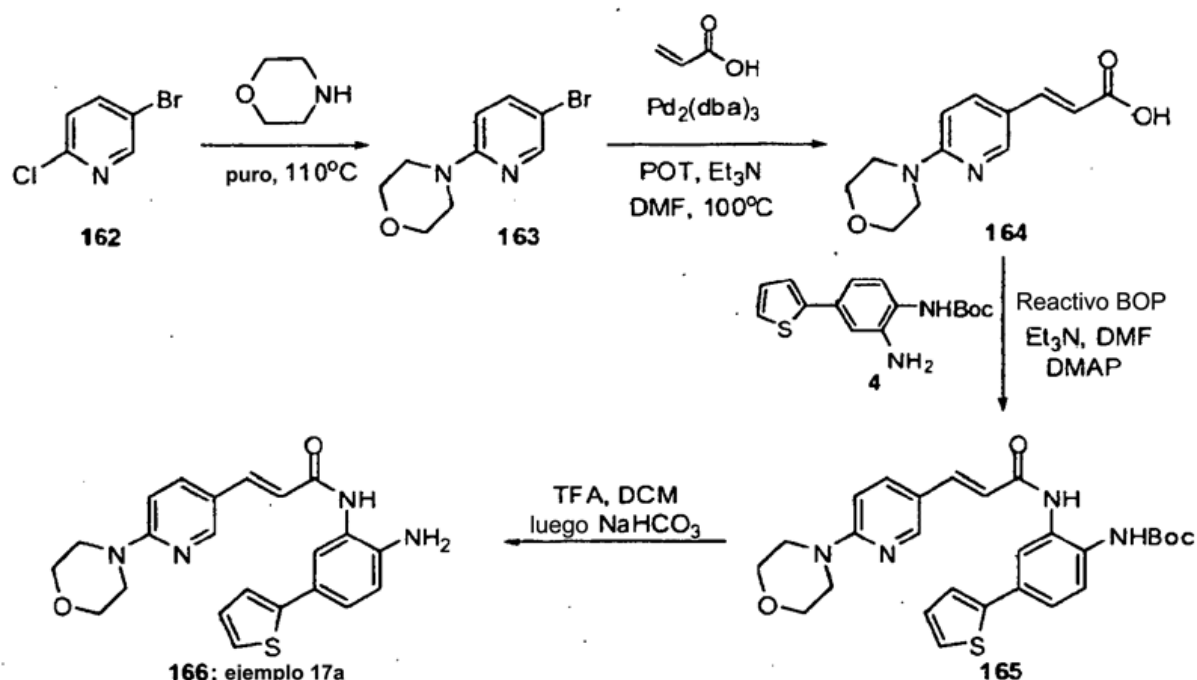
5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 160, se obtuvo el compuesto del título 161 (rendimiento del 84%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 5,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 3,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), de 1,68 a 1,63 (m, 2H), 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,64 d, $J = 6,8$ Hz, 3H). EMBR: 491,6 (calc.) 492,4 (obs.).

15 Ejemplo 17a

(E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)acrilamida (166)

Esquema 17



20

Etapla 1: 4-(5-Bromopiridin-2-il)morfolina (163)

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3 (esquema 3), pero sustituyendo N-metilpiperazina por morfolina y el compuesto 46 por el compuesto 162, se obtuvo el compuesto del título 163 en un rendimiento del 57%.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H); 3,45 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H). EMBR: 243,10 (calc.) 243,0/245,0 (obs.).

30 Etapla 2: Ácido (E)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)acrílico (164)

35 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2 (esquema 2), pero sustituyendo el compuesto 37 por el compuesto 163 y el compuesto 38 por ácido acrílico, se obtuvo el compuesto del título 164 (rendimiento del 41%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,14 (sa, 1H), 8,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), de 3,67 a 3,65 (m, 4H), de 3,54 a 3,52 (m, 4H). EMBR: 234,27 (calc.) 235,1 (obs.).

40 Etapla 3: (E)-2-(3-(6-Morfolinopiridin-3-il)acrilamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbomato de terc-butilo (165)

A una disolución de 164 (0,275 g, 1,17 mmol) en DMF (10 ml) se añadió trietilamina (0,168 ml, 1,21 mmol) y reactivo BOP (0,563 g, 1,27 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se añadieron amina 4 (0,309 g, 1,06 mmol) y trietilamina en exceso (0,443 ml, 3,18 mmol) y se permitió agitar la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Entonces se añadió 4-(dimetilamino)piridina (cantidad catalítica) y se calentó la mezcla de reacción hasta 50-60°C durante 24 h. Se concentró la disolución, se diluyó con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se trituró el sólido amarillo resultante en etil éter para dar el compuesto 165 (0,435 g, rendimiento del 81%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 8,58 (sa, 1H), 8,35 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 15,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 9,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 15,4 Hz, 1H), de 4,02 a 3,97 (m, 4H), de 3,69 a 3,67 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). EMBR: 506,62 (calc.) 507,1 (obs.).

Etapa 4: (E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(6-morfolinopiridin-3-il)acrilamida (166)

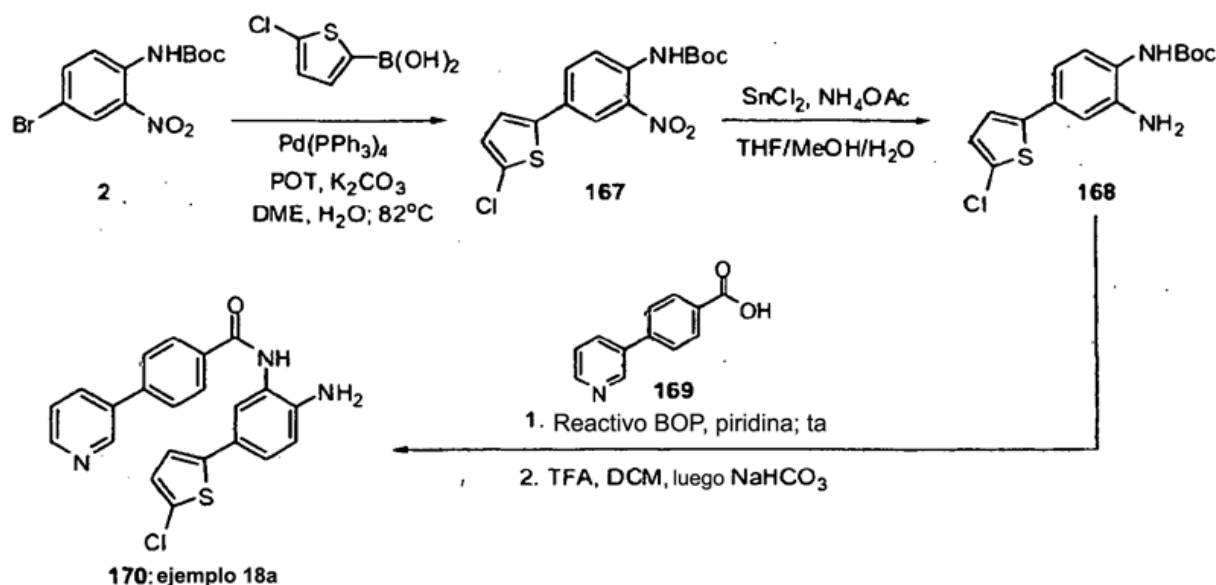
Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 165, se obtuvo el compuesto del título 166 en un rendimiento del 92%.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,33 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=15,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J=15,7 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 4H). EMBR: 406,51 (calc.) 407,1 (obs.).

Ejemplo 18a

N-(2-Amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida (170)

Esquema 18



Etapa 1: 4-(5-Clorotiofen-2-il)-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (167)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo ácido 2-tiofenoborónico por ácido 5-cloro-2-tiofenoborónico, se obtuvo el compuesto del título 167 tras purificación mediante cromatografía en columna (rendimiento del 45%, eluyente: isopropanol al 5% en DCM).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,10 (s, J= 2,2 Hz, 1H), de 7,88 a 7,85 (m, 1H), 7,64 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). EMBR: 354,04 (calc.) 377,0 (obs. M+Na).

Etapa 2: 2-Amino-4-(5-clorotiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (168)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14, etapa 4 (esquema 14), pero sustituyendo el compuesto 146 por el compuesto 167, se obtuvo el compuesto del título 168 en rendimiento cuantitativo.

EMBR: 268,01 (calc. M-tBu) 269,0 (obs. M-tBu).

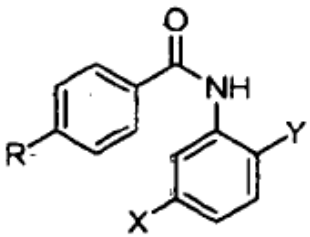
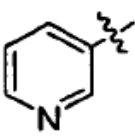
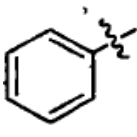
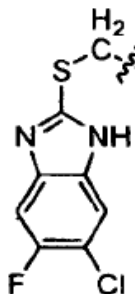
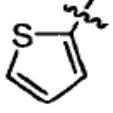
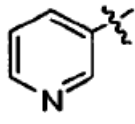
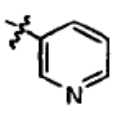
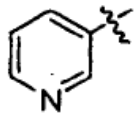
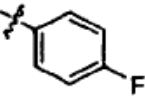
Etapas 3 y 4: N-(2-Amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida (170)

5

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas 6 y 7 (esquema 1), pero sustituyendo los compuestos 4 y 7 por los compuestos 168 y 169 respectivamente, se obtuvo el compuesto del título 170 en un rendimiento del 76% (purificado mediante cromatografía en columna, eluyente: isopropanol a del 5 al 10% en DCM).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,98 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, J= 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (dt, J= 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J= 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H). EMBR: 405,1 (calc.) 406,1 (obs.).

Tabla 11: Caracterización del compuesto preparado según el esquema 18

						
Comp.	Ej.	R	X	Y	Nombre	Caracterización
171	18b			NH ₂	N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J=5,1 Hz), 8,52 (d, 1H, J=7,8 Hz), 8,26 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,98 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,80 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,62 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,51 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (t, 2H, J=7,4 Hz), 7,32 (t, 2H, J=7,2 Hz). EMBR: 365,43 (calc.) 366,3 y 183,6 (obs.).
172	18c			CO ₂ H	ácido 2-(4-((6-cloro-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-iltio)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)benzoico	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,91 (d, J= 12,5 Hz, 1H), 12,33 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Hz, 2H), de 7,74 a 7,51 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 4,65 (s, 2H). EMBR: 537,04 (calc.), 538,2 (obs.).
173	18d			NH ₂	N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,94 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (dd, J=8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J=0,4 Hz, 2H), EMBR: 366,42 (calc.) 367,3 (obs.).
174	18e			NH ₂	N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(piridin-3-il)benzamida	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,98 (d, J=1,57 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,62 (m, 6H), 7,30 (dd, J=10,6, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,02 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H). EMBR: 383,42 (calc.) 384,2 (obs.).

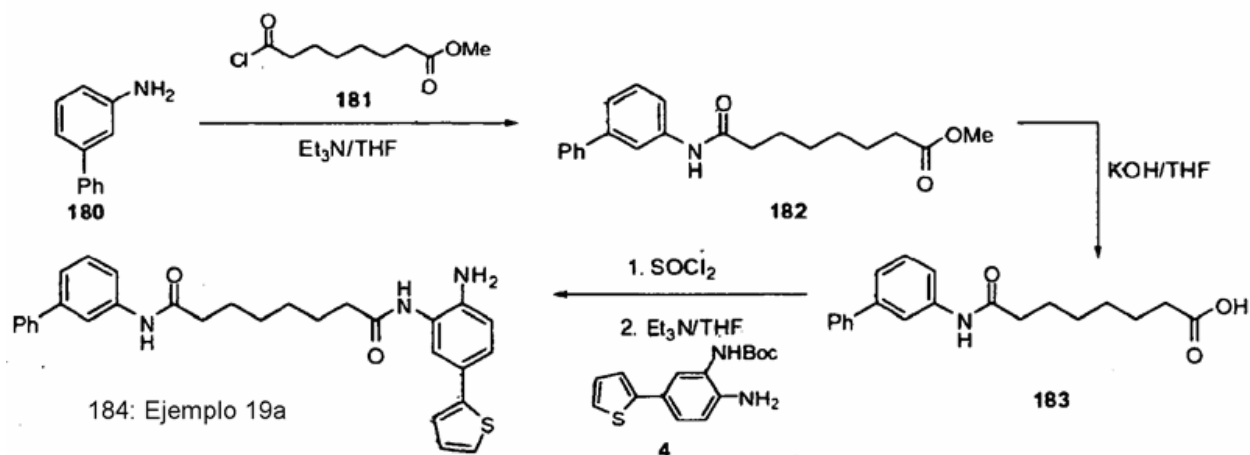
175	18f			NH ₂	N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 7,88 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,28 (t, J= 4,7 Hz, 4H), 2,45 (t, J= 4,9 Hz, 4H), 2,22 (s, 3H). EMBR: 426,1 (calc.) 427,0 (obs.).
176	18g			NH ₂	N-(2-amino-5-(furan-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,22 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,91 (b, 2H), 3,72 (t, J=5,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), J=5,2 Hz, 4H), 1,62 (s, 1H). EMBR: 377,4 (calc.) 378,1 (obs.).
177	18h			NH ₂	N-(4-amino-4'-clorobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 7,88 (m, 3H), 7,42 (m, 6H), 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (t, J=5,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,42 (t, J=5,1 Hz, 4H), 1,64 (s, 1H). EMBR: 421,1 (calc.) 422,1 (obs.).
178	18i			NH ₂	N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07 (dd, J=23,0, 4,1 Hz, 2H), 6,81 (J=9,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,58 (t, J=3,4 Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,70 (s, 4H). EMBR: 427,95 (calc.) 428,0 (obs.).
179	18j			NH ₂	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1'1'-dioxotiomorfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 9,76 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,15 (sa, 4H), 2,93 (sa, 4H). EMBR: 441,57 (calc.) 442,0 (obs.).

Ejemplo 19a

N1-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-N8-(bifenil-3-il)octanodiamida (184)

5

Esquema 19



Etapas 1: 8-(Bifenil-3-ilimino)-8-oxooctanoato de metilo (182)

10 Se enfrió una disolución de bifenil-3-amina (180) (0,171 g, 1,01 mmol) en THF (3 ml) hasta 0°C, entonces se trató con 8-cloro-8-oxooctanoato de metilo (181) y se agitó durante 2 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con

AcOEt, se lavó con NH_4Cl saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt a del 30 al 40% en hexano), para proporcionar el compuesto del título 182 (0,212 g, rendimiento del 69%).

5 EMBR: 339,18 (calc.) 340,3 (obs.).

Etapa 2: Ácido 8-(bifenil-3-ilamino)8-oxooctanoico (183)

10 Se trató una disolución de compuesto 182 (0,212 g, 0,62 mmol) en THF (10 ml) con hidróxido de potasio (5 ml de una disolución acuosa al 3,5%) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, entonces se concentró, se diluyó con dietil éter y se acidificó con ácido cítrico. Se extrajo la mezcla ácida con AcOEt, se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 183 (0,182 g, rendimiento del 90%).

15 EMBR: 325,17 (calc.) 326,1 (obs.).

Etapa 3: N1-(2-Amino-5-itiófen-2-il)fenil)-N8-(bifenil-3-il)octanodiamida (184)

20 Se agitó ácido 183 (0,103 g, 0,32 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) con algunas gotas de DMF a temperatura ambiente durante 15 min., entonces se concentró, se diluyó con THF seco (10 ml), se enfrió hasta 0°C entonces se trató con amina 4 (0,12 g, 0,41 mmol) y trietilamina (0,086 ml, 0,61 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min., entonces se extinguió con NH_4Cl acuoso, se extrajo con AcOEt, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 50% en hexano) para dar el compuesto del título 184 (0,111 g, rendimiento del 52%).

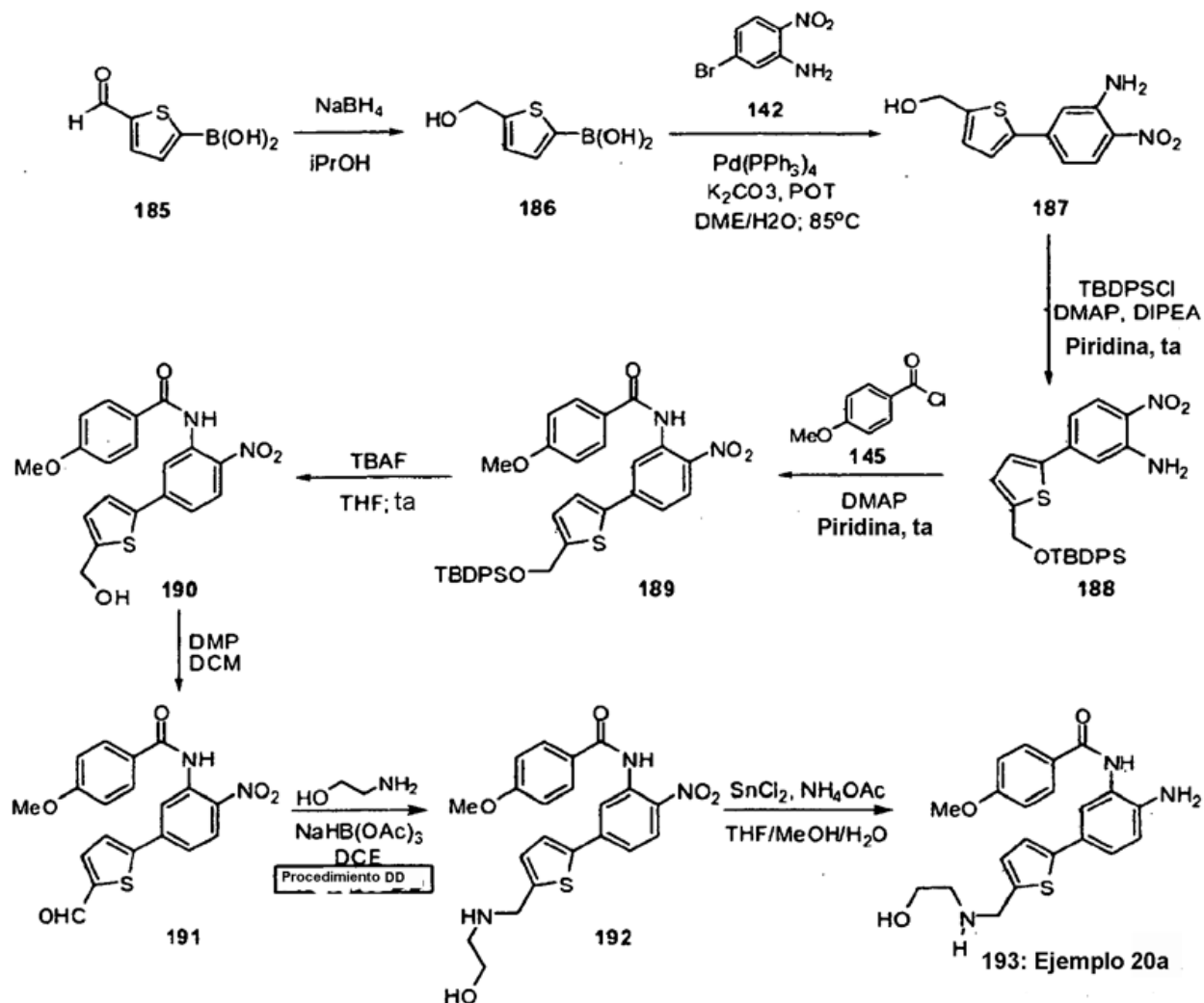
25 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), de 7,59 a 7,55 (m, 3H), de 7,48 a 7,43 (m, 3H), de 7,38 a 7,30 (m, 4H), de 7,21 a 7,17 (m, 2H), 7,01 (dd, $J=5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,32 (t, $J=7,6$ Hz, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,35 (m, 4H). EMBR: 497,21 (calc.) 498,4 (obs.).

Ejemplo 20a

30

N-(2-Amino-5-(5-((2-hidroxietilamino)metil)tiófen-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida (193)

Esquema 20



Etapas 1: Ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico (186)

- 5 Se agitó una suspensión de ácido 5-formiltiofen-2-ilborónico 185 (1,096 g, 7,03 mmol) en isopropanol (10 ml), a 0°C, se trató con borohidruro de sodio sólido (0,336 g, 8,88 mmol) se añadió en porciones a 0°C, entonces se agitó durante 75 min. Se extinguió la reacción con acetona y se concentró para dar el compuesto 186 (usado directamente en la etapa 2).

- 10 EMBR: 158,0 (calc.) 159,1 (obs.).

Etapas 2: (5-(3-Amino-4-nitrofenil)tiofen-2-il)MeOH (187)

- 15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo ácido 2-tiofenborónico por ácido 5-(hidroximetil)tiofen-2-ilborónico (186) y bromoareno 2 por 5-bromo-2-nitrobenzenamina (142), se obtuvo el producto intermedio 187 tras purificación mediante cromatografía en columna (rendimiento del 84%, eluyente: AcOEt a del 40 al 60% en hexano).

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,96 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,44 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dt, J= 3,7, 0,98 Hz, 1H), 6,94 (dd, J= 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,61 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J= 5,7, 0,78 Hz, 2H).

EMBR: 250,3 (calc.) 251,0 (obs.).

Etapas 3: 5-(5-((Terc-butildifenilsililo)metil)tiofen-2-il)-2-nitrobenzenamina (188)

- 25 Se trató una disolución de alcohol 187 (1,217 g, 4,86 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y diisopropiletilamina (1 ml) en piridina (10 ml) con cloruro de terc-butildifenilsililo puro (1,5 ml, 5,74 mmol) y se agitó la mezcla bajo atmósfera de

nitrógeno durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, entonces se lavó con KHSO₄ al 5%, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto 188 (1,75 g, rendimiento del 74%).

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 4H), de 7,51 a 7,50 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 7H), 7,24 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,05 (s, 9H). EMBR: 488,7 (calc.) 489,2 (obs.).

Etapas 4: N-(5-(5-((Terc-butildifenilsililo)metil)tiofen-2-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida (189)

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14a, etapa 3 (esquema 14), pero sustituyendo el compuesto 144 por el compuesto 188, se obtuvo el compuesto del título 189 (rendimiento del 97%).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 8,11 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,67-7,64 (m, 5H), 7,58 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 6H), 7,10 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

Etapas 5: N-(5-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida (190)

- 20 Se agitó una disolución de compuesto 189 (0,673 g, 1,08 mmol) en una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,5 ml, 1,5 mmol) durante 90 min. a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, se lavó con KHSO₄ al 5%, agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un material sólido que se trituró con DCM, para proporcionar el compuesto del título 190 (0,805 g, rendimiento del 75%). Se recogió el sobrenadante, se evaporó y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: AcOEt al 50% en DCM) para proporcionar cantidad adicional de 190 (0,161 g, rendimiento del 15%).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 8,17 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,63 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 9,0 Hz, 2H), de 7,04 a 7,03 (m, 1H), 5,65 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,67 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H). EMBR: 384,41 (calc.) 407,1 (obs. M+Na).

- 30 Etapas 6: N-(5-(5-Formiltiofen-2-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida (191)

- 35 Se trató una suspensión de alcohol 190 (0,178 g, 0,463 mmol) en DCM (5,0 ml) con peryodinato de Dess-Martin sólido (0,399 g, 0,94 mmol) y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. Se extinguió la mezcla de reacción con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃, se agitó durante 60 min., se diluyó con mezcla de DCM/MeOH, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 191 (0,155 g, rendimiento del 88%).

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,75 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,25 (d, J= 2,0 Hz, 1H), de 8,11 a 8,08 (m, 2H), 7,95 (dd, J= 8,8, 1,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, J= 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J= 8,6, 2,2 Hz, 1H), de 7,12 a 7,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). EMBR: 382,39 (calc.) 381,0 (obs. M-H).

Etapas 7: N-(5-(5-((2-Hidroxietilamino)metil)tiofen-2-il)-2-nitrofenil)-4-metoxibenzamida (192)

- 45 Se trató una disolución de aldehído 191 (0,155 g, 0,41 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 ml) con etanolamina (0,06 ml, 1 mmol) y se permitió agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Se trató entonces la mezcla con NaHB(OAc)₃ sólido (0,354 g, 1,67 mmol), más 1,2-dicloroetano (3 ml) y se agitó 17 h adicionales a temperatura ambiente. Se trató la mezcla con K₂CO₃ acuoso al 10%, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: isopropanol a del 5 al 10% en DCM con trietilamina al 1%, entonces MeOH a del 5 al 10% en DCM con trietilamina al 1%, para dar el compuesto del título 192 (77,5 mg, rendimiento del 44%).

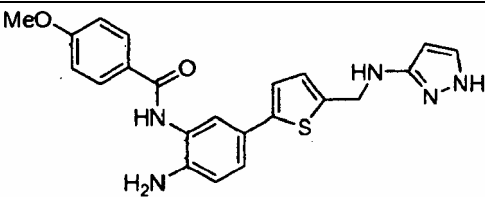
- 55 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,74 (s, 1H), 8,21 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 9,0 Hz, 2H), de 7,66 a 7,61 (m, 2H), de 7,17 a 7,10 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), de 4,13 a 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55 (q, J= 5,5 Hz, 2H), 2,78 (m, 2H). EMBR: 427,47 (calc.) 428,3 (obs.).

Etapas 8: N-(2-Amino-5-(5-((2-hidroxietilamino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida (193)

- 60 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14, etapa 4 (esquema 14) pero sustituyendo el compuesto 146 por el compuesto 192, se obtuvo el compuesto del título 193 tras cromatografía en columna (rendimiento del 46%, eluyente: MeOH al 50% en DCM con trietilamina al 1%).

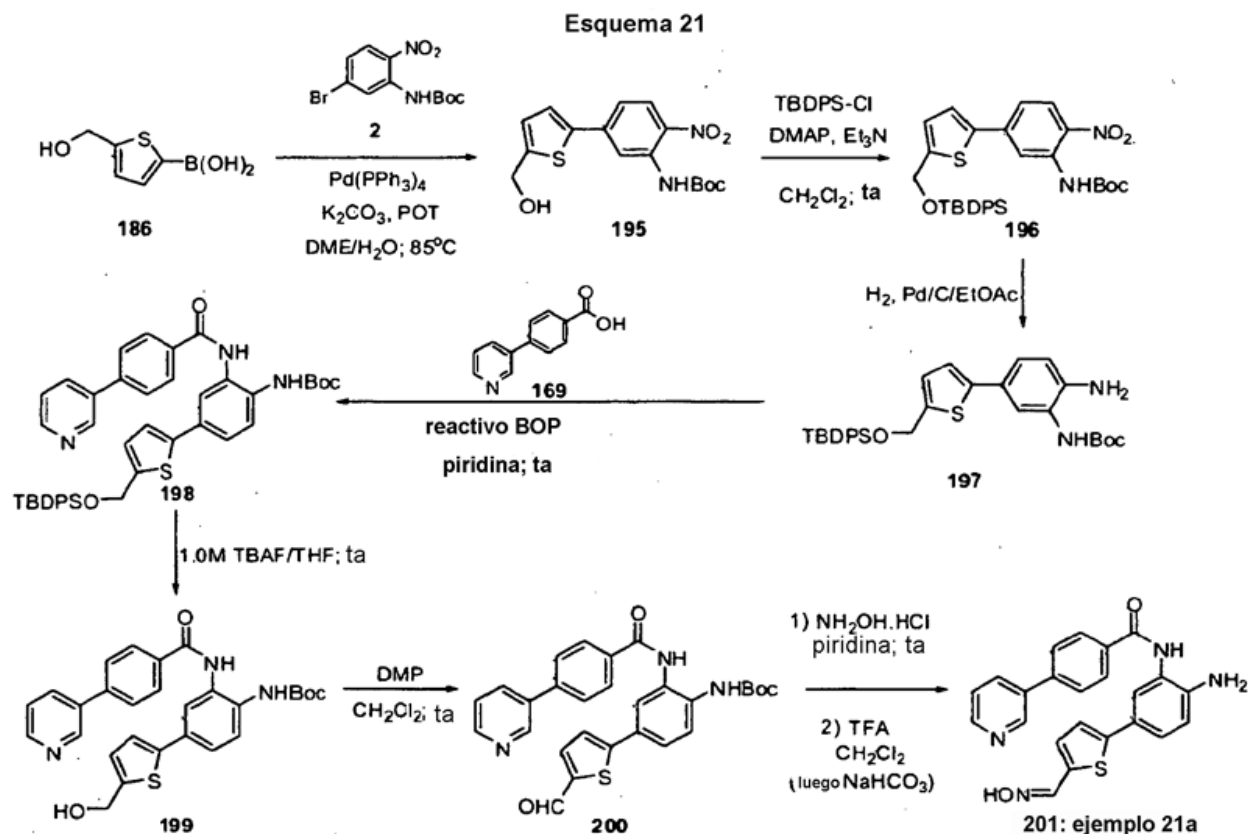
- 65 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,58 (s, 1 H), 7,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 1,8 Hz, 1H), de 7,23 a 7,21 (m, 1H), de 7,05 a 7,02 (m, 3H), 6,86 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,47 (q, J= 5,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J= 5,5 Hz, 2H). EMBR: 397,4 (calc.) 795,5 (obs. para 2M+H).

Tabla 12: Caracterización del compuesto 194 preparado según el esquema 20

 194			
Comp.	Ej.	Nombre	Caracterización
194	20b	N-(5-(5-((1H-pirazol-5-ylamino)metil)tiofen-2-il)-2-aminofenil)-4-metoxibenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,52 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,96 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), de 7,04 a 7,01 (m, 3H), 6,87 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,64 (sa, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,33 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). EMBR: 419,50 (calc.) 420,2 (obs.).

Ejemplo 21a

- 5 N-(2-Amino-5-(5-((hidroxiimino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida (201)

Etapa 1: 5-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (195)

10

Siguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo ácido 2-tiofenborónico por el compuesto 186, se obtuvo el compuesto del título 195 con un rendimiento del 48% [tras cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt a del 20 al 50% en hexano)].

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,62 (s, 1H), 8,08 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J= 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 5,57 (t, J= 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). EMBR: 350,09 (calc.) 373,1 (obs. M+Na).

Etapa 2: 5-(5-((Terc-butildifenilsiloxi)metil)tiofen-2-il)-2-nitrofenilcarbamato de terc-butilo (196)

20

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa 3 (esquema 20), pero sustituyendo el compuesto 187 por el compuesto 195, diisopropiletilamina por trietilamina y piridina por DCM, se obtuvo el compuesto del título 196 tras cromatografía en columna (rendimiento del 94%, eluyente: DCM al 50% en hexano).

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 8,09 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 7,89 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), de 7,66 a 7,63 (m, 5H), de 7,49 a 7,42 (m, 7H), 6,94 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (s, 9H). EMBR: 588,21 (calc.) 587,3 (obs. M-H).

Etapa 3: 2-Amino-5-(5-((terc-butildifenilsililoxi)metil)tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (197)

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 3 por el compuesto 196, se obtuvo el compuesto del título 197 (rendimiento del 98%).

EMBR: 502,17 (calc. M-tBu) 503,4 (obs. M-tBu).

- 15 Etapa 4: 4-(5-((Terc-butildifenilsililoxi)metil)tiofen-2-il)-2-(4-(piridin-3-il)benzamido)fenilcarbamato de terc-butilo (198)

- 20 Siguiendo el mismo procedimiento resumido en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 169 y el compuesto 4 por el compuesto 197, y usando una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, se obtuvo el compuesto del título 198 con un rendimiento del 76% [tras cromatografía en columna (eluyente: AcOEt al 50% en hexano)].

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 8,99 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,61 (dd, J= 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,10 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 5H), 7,54-7,41 (m, 8H), 7,29 (d, J= 3,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,04 (s, 9H). EMBR: 739,29 (calc.) 740,3 (obs.).

Etapa 5: 4-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)-2-(4-(piridin-3-il)benzamido)-fenilcarbamato de terc-butilo (199)

- 30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa 5 (esquema 20) pero sustituyendo el compuesto 189 por el compuesto 198, se obtuvo el compuesto del título 199 con un rendimiento del 90% [tras cromatografía en columna (eluyente: AcOEt al 25% en DCM)].

- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,97 (s, 1H), 8,99 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (dq, J= 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,4 Hz, 1H), de 7,54 a 7,51 (m, 1H), 7,47 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 5,51 (t, J= 5,9 Hz, 1H), 4,62 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). EMBR: 501,17 (calc.) 502,1 (obs.).

Etapa 6: 4-(5-Formiltiofen-2-il)-2-(4-(piridin-3-il)benzamido)fenilcarbamato de terc-butilo 200

- 40 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa 6 (esquema 20), pero sustituyendo el compuesto 190 por el compuesto 199, se obtuvo el compuesto del título 200 con un rendimiento del 24% [tras cromatografía en columna (eluyente: isopropanol al 5% en DCM)].

- 45 EMBR: 499,2 (calc.) 500,1 (obs.).

Etapas 7 y 8: N-(2-Amino-5-(5-((hidroxiimino)metil)tiofen-2-il)fenil)-4-(piridin-3-il)benzamida (201)

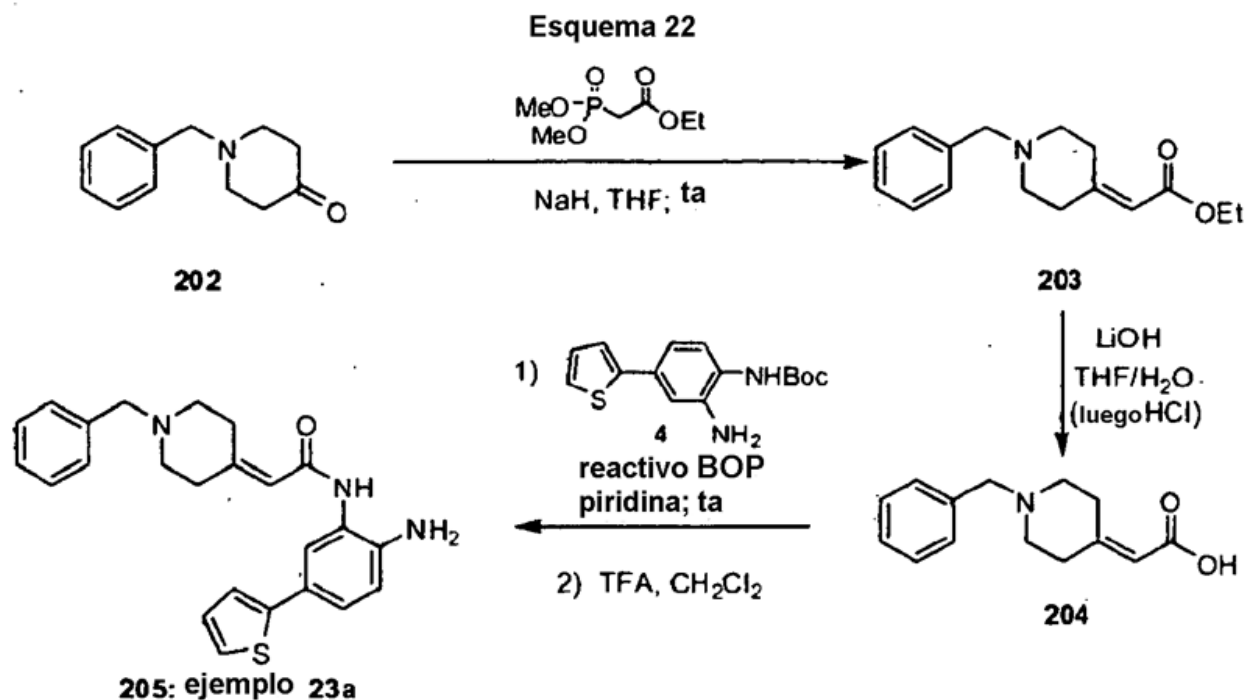
- 50 Se trató una disolución de aldehído 200 (20,4 mg, 0,41 mmol) en piridina (4 ml) con clorhidrato de hidroxilamina sólido (0,344 g, 4,95 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (eluyente: MeOH al 5% en DCM) para proporcionar un material sólido (25 mg, estructura no mostrada en el esquema 21). EMBR: 514,2 (calc.) 515,2 (obs.).

- 55 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el material mencionado anteriormente, se obtuvo el compuesto del título 201 con un rendimiento del 62% [tras cromatografía en columna (eluyente: isopropanol al 10% en DCM)].

- 60 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,77 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,98 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J= 4,7, 1,6 Hz, 1H), de 8,18 a 8,16 (m, 1H), 8,12 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), de 7,56 a 7,51 (m, 2H), 7,36 (q, J= 3,9 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H). EMBR: 414,1 (calc.), 414,9 (obs.).

Ejemplo 22a

- 65 N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)acetamida (205)



Etapas 1: 2-(1-Bencilpiperidin-4-iliden)acetato de etilo (203)

- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (4,8 g, 121 mmol) en THF (300 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de etilo (24,3 ml, 1,21,2 mmol) en THF (60 ml) durante 30 min. Tras la adición completa, se agitó la disolución durante 10 min., entonces se añadió gota a gota una disolución de cetona 202 (15,3 g, 80,8 mmol) en THF (80 ml) durante 20 min. Tras 60 min. de agitación a temperatura ambiente, se extinguió la mezcla de reacción con H₂O, se extrajo con dietil éter. Se lavó la fase orgánica con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt a del 30 al 40% en hexano) para dar el compuesto del título 203 (20,4 g, rendimiento del 98%).

EMBR: 259,20 (calc.) 260,1 (obs.).

15 Etapas 2: Ácido 2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)acético (204)

- 20 A una disolución de éster 203 (8,06 g, 31,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió una disolución acuosa de LiOH (1,96 g, 46,6 mmol) en agua (30 ml) y se permitió agitar la mezcla de reacción a 45°C durante 60 min. Entonces se añadió más LiOH (0,5 g, 11,9 mmol) a la disolución en calentamiento. Tras calentamiento adicional durante 8 h, se concentró la mezcla de reacción, se extrajo con AcOEt. Se concentró el extracto y se combinó el residuo con el sólido blanco que se recogió mediante filtración de la fase acuosa. Se disolvieron los materiales sólidos combinados en DCM, se trataron con HCl 2 N en dietil éter (10 ml) y se diluyó la mezcla con benceno, se evaporó y se secó a vacío para dar (presumiblemente) sal de mono-clorhidrato del ácido 204 (8,23 g, rendimiento del 99%).

- 25 ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): de 7,58 a 7,54 (m, 2H), de 7,51 a 7,48 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), de 3,35 a 3,13 (m, 6H), de 2,66 a 2,63 (m, 2H). EMBR: 231,13 (calc.) 232,1 (obs.).

Etapas 3 y 4: N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)acetamida (205)

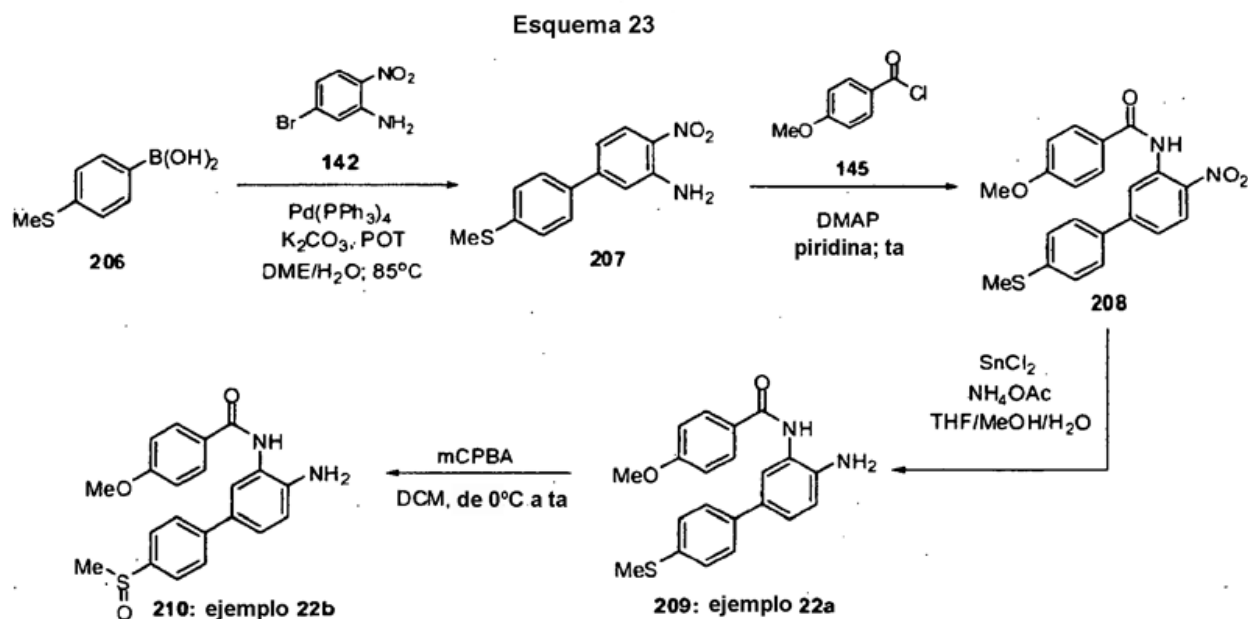
- 30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas 6 y 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 204, se obtuvo el compuesto del título 205 (etapa 3: rendimiento del 34%, etapa 4: rendimiento del 33%).

- 35 ¹H RMN (MeOH-d₄) δ (ppm): 7,44 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 6H), 7,22 (dd, J = 5,2, 0,8Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 3,6, 1,2Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 5,2, 3,6Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,40 (t, J = 5,6Hz, 2H) EMBR: 403,5 (calc.) 404,2 (obs.).

Ejemplo 23a

- 40 N-(4-Amino-4'-(metiltio)bifenil-il)-4-metoxibenzamida (209) y Ejemplo 23b

N-(4-Amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-il)-4-metoxibenzamida (210)



5 Etapa 1: 4'-(metiltio)-4-nitrobifenil-3-amina (207)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo ácido 2-tiofenborónico por el compuesto 206 y el compuesto 2 por el compuesto 142, se obtuvo el compuesto del título 207 con un rendimiento del 100% [tras cromatografía en columna (eluyente: AcOEt a del 20 al 50% en hexano)].

¹H RMN: (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,01 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J= 6,7, 2,0 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,36 (dd, J= 6,7, 2,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 9,0, 2,0 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

15 Etapa 2: 4-Metoxi-N-(4'-(metiltio)-4-nitrobifenil-3-il)benzamida (208)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14, etapa 3 (esquema 14), pero sustituyendo el compuesto 144 por el compuesto 207, se obtuvo el compuesto del título 208 (rendimiento del 66%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,70 (s, 1H), 8,17 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J= 6,8, 1,8 Hz, 2H), 7,71 (dd, J= 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,66 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

20 Etapa 3: 4-Metoxi-N-(4'-(metiltio)-4-nitrobifenil-3-il)benzamida (209)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14, etapa 4 (esquema 14), pero sustituyendo el compuesto 146 por el compuesto 208, se obtuvo el compuesto del título 209 con un rendimiento del 54% [tras cromatografía en columna (eluyente: isopropanol al 5% en DCM) y tritución en pentano/dietil éter].

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,8 Hz, 2H), de 7,52 a 7,48 (m, 3H), de 7,32 a 7,27 (m, 3H), 7,06 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). EMBR: 364,1 (calc.), 365,1 (obs.).

25 Etapa 4: N-(4-Amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-il)-4-metoxibenzamida (210)

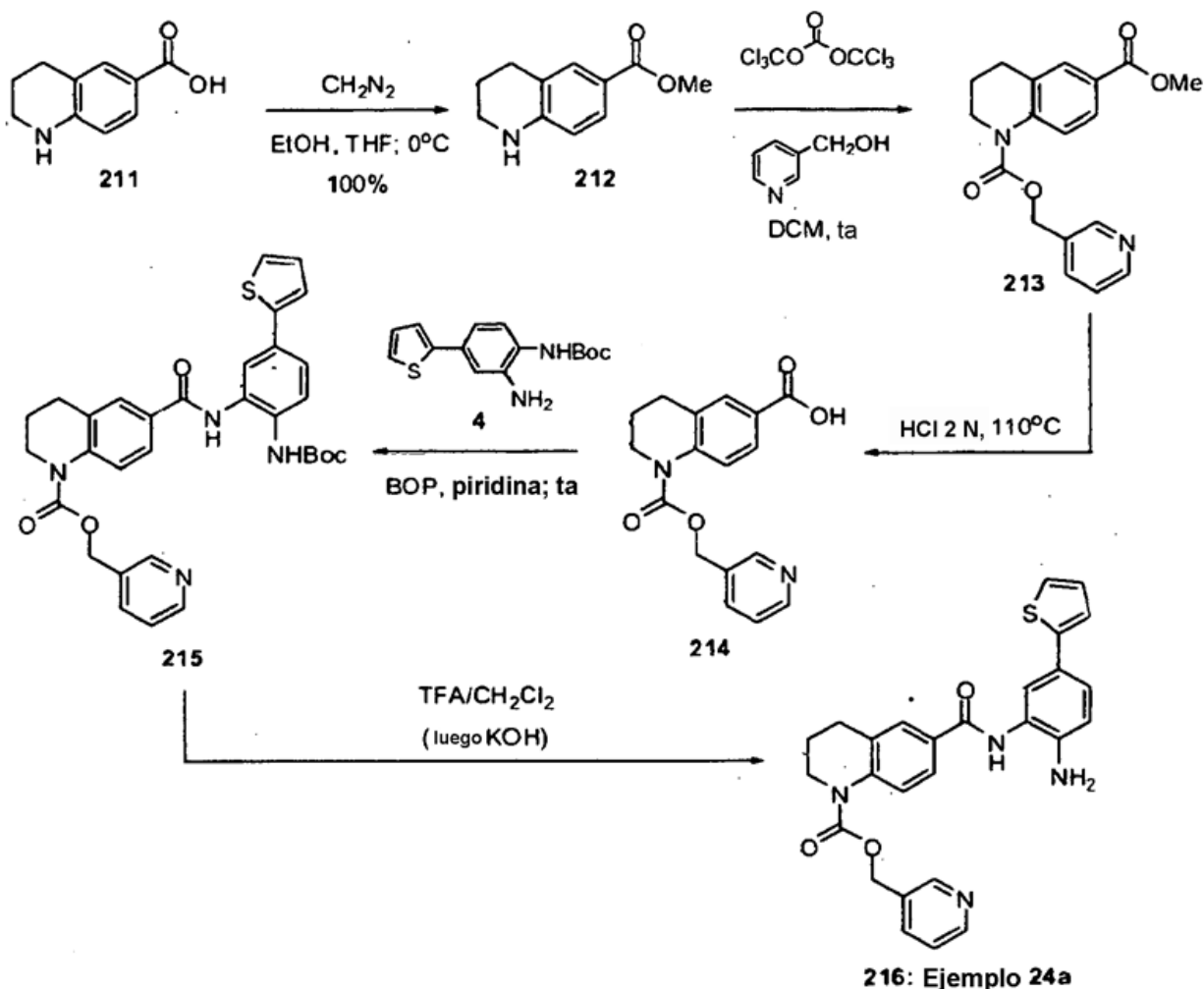
Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa 2 (esquema 10), pero sustituyendo el compuesto 120 por el compuesto 209, se obtuvo el compuesto del título 210 con un rendimiento del 57% [tras cromatografía en columna (isopropanol al 5% en DCM)].

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,64 (s, 1H), 8,00 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 7,69 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). EMBR: 380,1 (calc.), 380,9 (obs.).

40 Ejemplo 24a

6-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxilato de piridin-3-ilmetilo (216)

Esquema 24



5 Etapas 1: 1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-6-carboxilato de metilo (212)

Se agitó una mezcla de hidróxido de potasio al 50% en H₂O (30 ml) y dietil éter (100 ml), a 0°C, se trató en porciones con N-nitroso-N-metil-urea sólida (33,0 g, 29,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min., entonces se transfirió a un embudo de separación, se descartó la fase acuosa y se enfrió la fase etérea amarilla (disolución de diazometano) hasta -78°C en un matraz Erlenmeyer. A una disolución de ácido 211 (1,0 g, 5,65 mmol) en THF (100 ml), agitada a 0°C, se añadió gota a gota la disolución etérea de diazometano (mantenida a -78°C). Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró para dar el compuesto del título 212 como un sólido rojizo (rendimiento del 100%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): de 7,47 a 7,45 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,42 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,67 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H).

Etapas 2: 3,4-dihidroquinolin-1,6(2H)-dicarboxilato de 6-metilo y 1-piridin-3-ilmetilo (213)

Se trató una disolución de trifosgeno (0,489g, 1,61 mmol) en DCM (5 ml) con compuesto 212 (0,286 g, 1,50 mmol) y se agitó la disolución bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 18 h. Se eliminó el DCM a presión reducida, se disolvió el residuo en piridin-3-il-metanol (1,0 ml, 10,3 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 8 h, entonces se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 213 (0,527g, rendimiento del 100%).

EMBR: 326,1 (calc.) 327,1 (obs.)

Etapas 3: Ácido 1-((piridin-3-ilmetoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico (214)

Se agitó una disolución de éster 213 (0,489 g, 1,50 mmol) en HCl 2 N (10 ml) a 110°C durante 3 h, entonces se concentró, se suspendió en acetonitrilo seco (20 ml), se agitó durante 2 h, se diluyó con benceno seco (20 ml) y se agitó durante 6 h. Se concentró la suspensión, luego se resuspendió en acetonitrilo y benceno 1:1 (20 ml). Se recogió el material sólido mediante filtración para proporcionar el compuesto del título 214 (0,460 g, rendimiento del 88%).

[0100] EMBR: 312,1 (calc.) 313,1 (obs.)

10 Etapa 4: 6-(2-(Terc-butoxicarbonilamino)-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de piridin-3-ilmetilo (215)

15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (ejemplo 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 214, se obtuvo el compuesto del título 215 con un rendimiento del 55% [tras cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 50% en DCM)].

EMBR: 584,2 (calc.) 484,16 (M-tBoc, obs.)

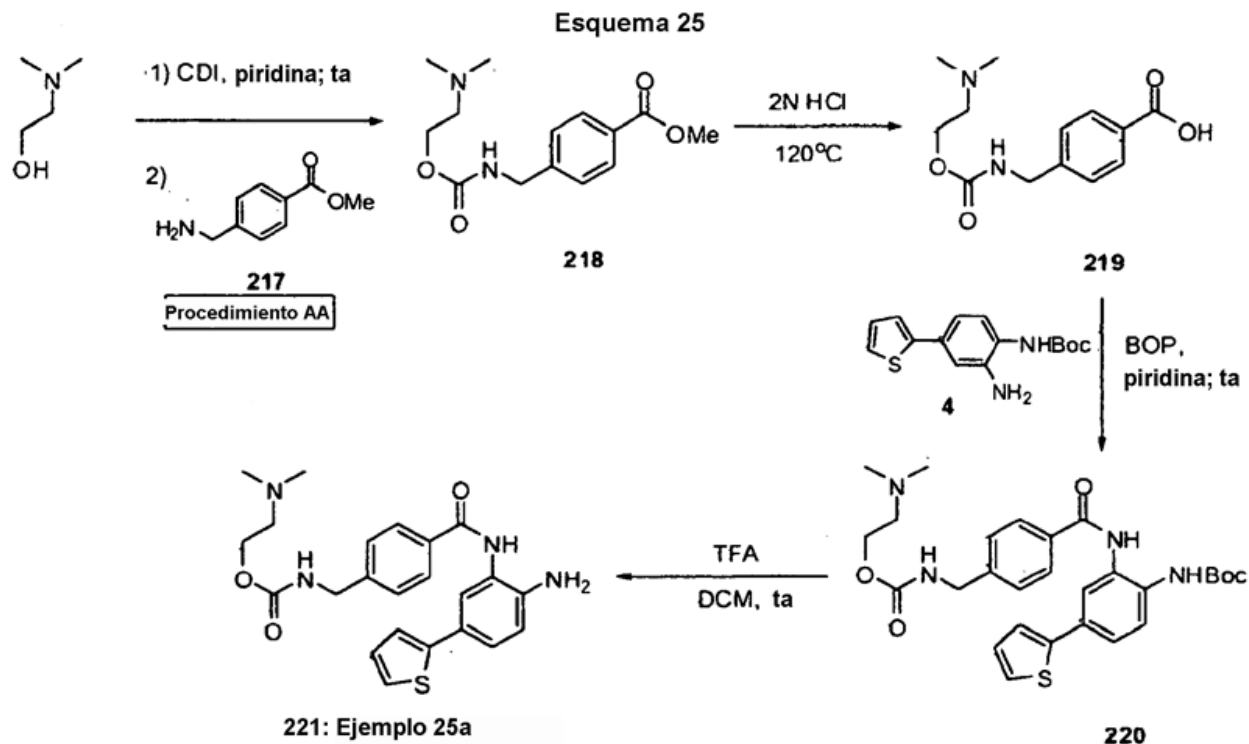
20 Etapa 5: 6-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-carboxilato de piridin-3-ilmetilo (216)

25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 215 y NaHCO₃ por KOH, se obtuvo el compuesto del título 216 con un rendimiento del 89%.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,67 (s, 1H), 8,67 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,56 (dd, J= 4,9, 1,8 Hz, 1H), de 7,89 a 7,86 (m, 1H), de 7,82 a 7,79 (m, 3H), de 7,46 a 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 3,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,78 (t, J= 6,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J= 6,4 Hz, 2H), de 1,91 a 1,88 (m, 2H). EMBR: 484,16 (calc.) 485,2 (obs.).

30 Ejemplo 25a

4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamatato de 2-(dimetilamino)etilo (221)



35 Etapa 1: 4-(((2-(Dimetilamino)etoxi)carbonilamino)metil)benzoato de metilo (218)

Se trató una disolución de carbonildiimidazol (CDI) (609 mg, 3,76 mmol) en piridina (5 ml) con dimetilaminoetanol puro (400 µl, 3,98 mmol) y se agitó la mezcla durante 15 h a temperatura ambiente. Se añadió entonces clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (217) (794 mg, 3,82 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 7 h

adicionales, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título 218 como un sólido blanco (1,16 g, rendimiento > del 100%, en bruto, usado sin purificación adicional).

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): de 7,93 a 7,90 (m, 2H), 7,38 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 4,25 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 4,04 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (t, J= 5,9 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Etapa 2: Acido 4-(((2-(dimetilamino)etoxi)carbonilamino)metil)benzoico (219)

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 6 por el compuesto 218, se obtuvo el compuesto del título 219 con un rendimiento del 100%.

EMBR: 266,1 (calc.) 267,1 (obs.)

- 15 Etapa 3: 4-(2-Terc-butoxicarbonil-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo (220)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 219, se obtuvo el compuesto del título 220 (rendimiento del 40%).

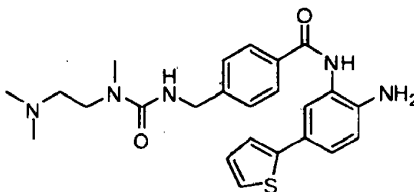
- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,83 (d, J= 2,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,4 Hz, 1H), de 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J= 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,13 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J= 6,1 Hz, 2H); 4,07 (t, J= 5,9 Hz, 2H), de 2,48 a 2,47 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 4: 4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)bencilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo (221)

- 25 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 220, se obtuvo el compuesto del título 221 con un rendimiento del 78%.

- 30 ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,96 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,82 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 4,06 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,45 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). EMBR: 438,2 (calc.) 439,1 (obs.)

Tabla 13: Caracterización del compuesto 222 preparado según el esquema 25

 222: Ejemplo 25b			
Comp.	Ej.	Nombre	Caracterización
222	25b	N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 2,0 Hz, 1H), de 7,39 a 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,30 (d, J= 5,9 Hz, 2H), 3,31 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,36 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: 451,2 (calc.) 452,3 (obs.)

- 35 Ejemplo 26a

Acido (E)-3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)acrílico (226)

Ejemplo 26b

- 40 (E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)benzamida (227)

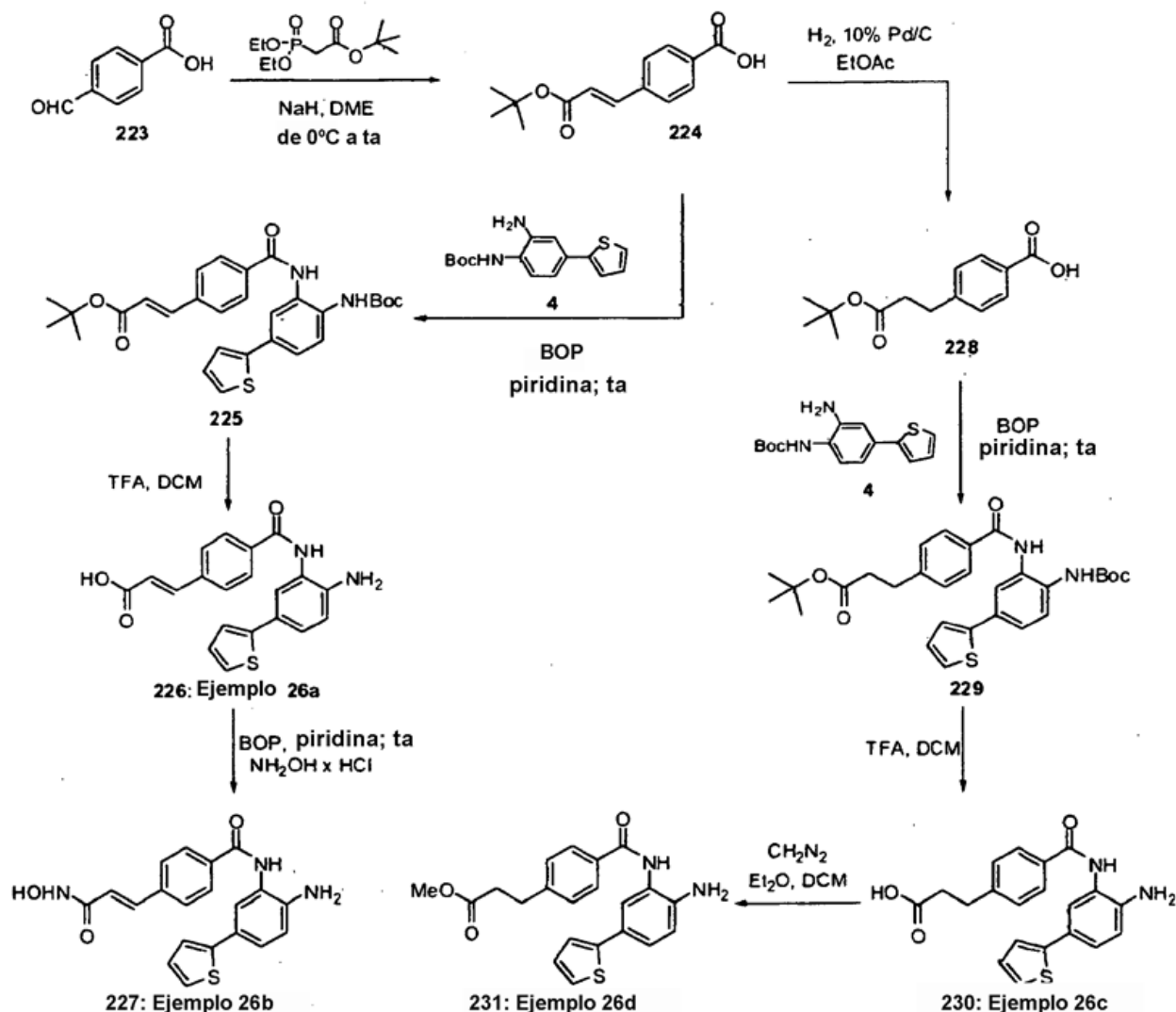
Ejemplo 26c

- 45 Acido 3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoico (230)

Ejemplo 26d

3-(4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo (231)

Esquema 26



5 Etapa 1: Ácido (E)-4-(3-terc-butoxi-3-oxoprop-1-enil)benzoico (224)

Se agitó una disolución de ácido 4-formilbenzoico (223) (306 mg, 2,04 mmol) y 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (0,8 ml, 3,23 mmol) en etilenglicol-dimetil éter (15 ml) a 0°C , entonces se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 312 mg, 7,8 mmol), se agitó adicionalmente durante 1 h entonces a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetona, se agitó 10 min., entonces se trató con KHSO_4 al 5% acuoso, se extrajo con DCM. Se secó el extracto sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 224 como un sólido blanco (811,5 mg, rendimiento > del 100%, en bruto, usado en la siguiente etapa sin purificación adicional).

EMBR: 248,10 (calc.) 247,0 (M-H)

15 Etapa 2: (E)-3-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)acrilato de terc-butilo (225)

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 224, se obtuvo el compuesto del título 225 con un rendimiento del 42% (a lo largo de 2 etapas partiendo del ácido 223).

EMBR: 520,20 (calc.) 543,1 (M+Na)

25 Etapa 3: Trifluoroacetato de ácido (E)-3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)acrílico (1:1) (226)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 225, se obtuvo el compuesto del título 226 como un sólido blanco en rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 4,7, 0,98 Hz, 1H), 7,38 (dd, J= 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J= 16,0 Hz, 1H). EMBR: 364,1 (calc.) 364,9 (obs.)

Etapa 4: (E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(hidroxiamino)-3-oxoprop-1-enil)benzamida (227)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 4 por sal de clorhidrato de N-hidroxilamina y el compuesto 7 por el compuesto 226, se obtuvo el compuesto del título 227 como un sólido amarillento con un rendimiento del 79% [purificado mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH a del 5% al 66% en DCM)].

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 2,0 Hz, 2H), 7,36 (dd, J= 4,9, 0,78 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5, 0,78 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 16,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H). EMBR: 379,0 (calc.) 380,0 (obs.).

Etapa 5: Ácido 4-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)benzoico (228)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 3 por el compuesto 224, se obtuvo el compuesto del título 228 en rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,85 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,46 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa 6: 3-(4-(2-(Terc-butoxicarbonilamino)-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoato de terc-butilo (229)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 228, se obtuvo el producto intermedio 229 (rendimiento del 88%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,6 Hz, 1H), de 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J= 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,13 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 2,90 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Etapa 7: Ácido 3-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoico (230)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el producto intermedio 229, se obtuvo el compuesto del título 230 como su sal de ácido trifluoroacético (rendimiento del 88%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 7,92 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 2,2 Hz, 1H), de 7,39 a 7,35 (m, 3H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,90 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, J= 7,4 Hz, 2H).

Etapa 8: 3-(4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil)propanoato de metilo (231)

Se agitó una mezcla de hidróxido de potasio al 50% en H₂O (30 ml) y dietil éter (100 ml) a 0°C, se trató en porciones con N-nitroso-N-metil-urea sólida (3,0 g, 29,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min., entonces se transfirió a un embudo de separación, se descartó la fase acuosa y se enfrió la fase etérea amarilla (disolución de diazometano) hasta -78°C en un matraz Erlenmeyer. Se trató una suspensión del ácido 230 (20 mg, 0,055 mmol) en DCM (2 ml) con la disolución de diazometano en dietil éter (3 ml) y se agitó la disolución amarilla a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: isopropanol al 2% en DCM) para proporcionar el compuesto del título 231 (19,7 mg, rendimiento del 94%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,92 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 2,0 Hz, 1H), de 7,38 a 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,93 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J= 7,4 Hz, 2H). EMBR: 380,12 (calc.) 381,2 (obs.).

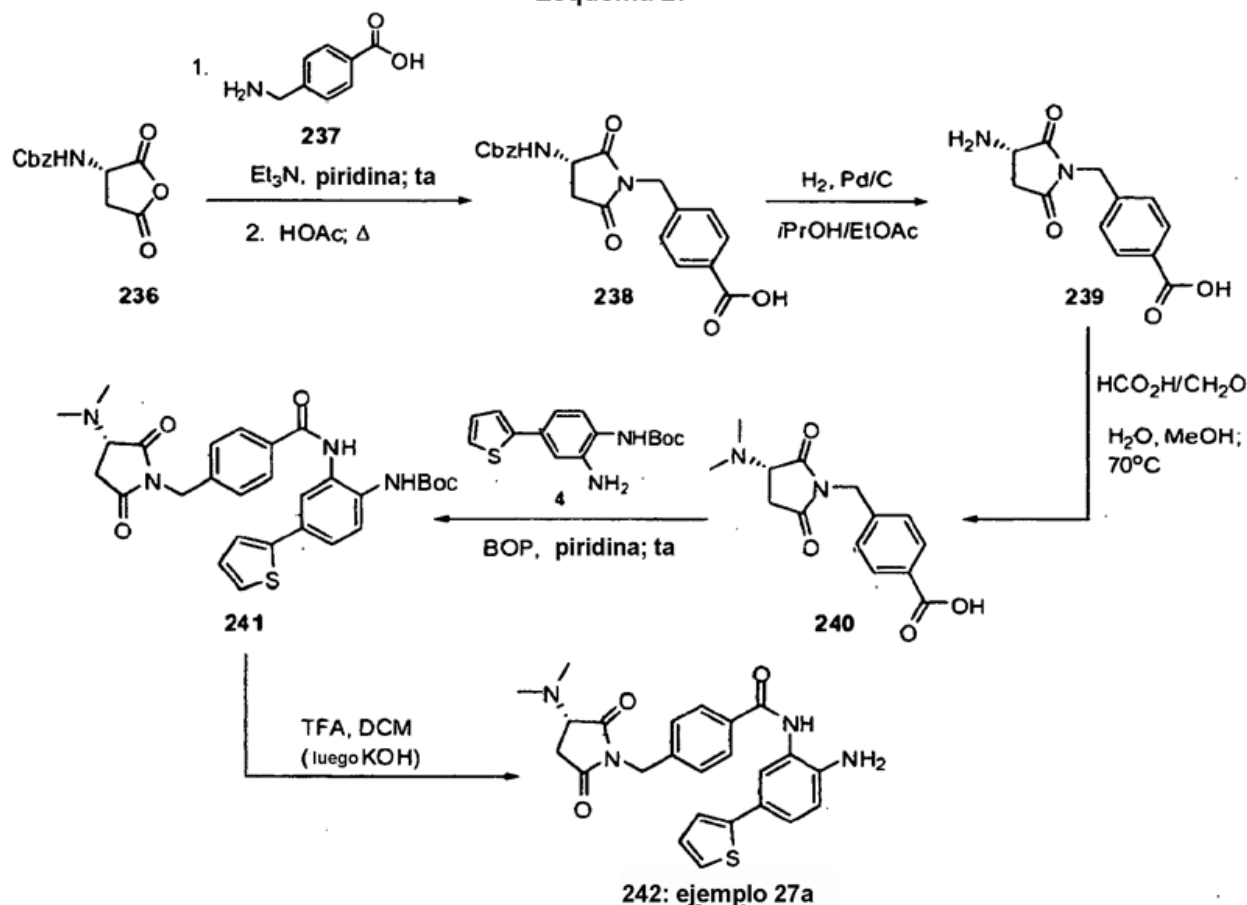
Tabla 14: Caracterización de los compuestos 232-235 preparados según el esquema 26

 232-235					
Comp.	Ej.	R ₁	R ₂	Nombre	Caracterización
232	26e		H	ácido 3-(3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil) propanoico	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,48 a 7,46 (m, 2H), 7,44 a 7,41 (m, 2H), 7,39 (dd, J= 8,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J= 3,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 2,92 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J= 7,6 Hz, 2H). EMBR: 366,10 (calc.) 367,1 (obs.)
233	26f	H		ácido 2,2,2-trifluoroacético compuesto con 4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)benzoico (1:1)	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 8,09 (q, J= 8,6 Hz, 4H), 7,51 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 4,9, 0,98 Hz, 1H), 7,37 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J= 3,3, 0,78 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 8,4 Hz, 1H). EMBR: 338,1 (calc.) 339,0 (obs.)
234	26g	H		N1-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-N4-hidroxitereftalamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 8,06 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H). EMBR: 353,1 (calc.) 354,0 (obs.)
235	26h	H		4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 8,11 (q, J= 8,4 Hz, 4H), 7,47 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J= 5,1, 0,98 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). EMBR: 352,1 (calc.) 353,0 (obs.)

Ejemplo 27a

(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)benzamida (242)

Esquema 27



Etapas 1: Ácido (S)-4-((3-(benzyloxycarbonylamino)-2,5-dioxopiperidin-1-yl)methyl)benzoico (238)

- 5 Se suspendió una mezcla de anhídrido N-carbobenciloxi-L-aspartico (236) (546 mg, 2,19 mmol) y clorhidrato de ácido 4-(aminometil)benzoico (237) (383 mg, 2,53 mmol) en piridina (8 ml) y se trató con trietilamina (1 ml). Se agitó la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 9 h, entonces se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido acético y se agitó a 83°C durante 24 h, se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con una disolución acuosa de KHSO₄ y H₂O, entonces se concentró. Se diluyó el residuo otra vez con benceno, se concentró y se trituró el sólido amarillo restante con MeOH/H₂O (1:1) para dar el compuesto del título 238 (471 mg, rendimiento del 56%).

EMBR: 382,1 (calc.) 383,0 (M+H)

- 15 Etapas 2: Ácido (S)-4-((3-amino-2,5-dioxopiperidin-1-yl)methyl)benzoico (239)

Seguendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3 (esquema 1), pero sustituyendo AcOEt por una mezcla de isopropanol-acetato de etilo 2:1, se obtuvo el compuesto del título 239 en rendimiento cuantitativo.

- 20 EMBR: 248,1 (calc.) 249,0 (M+H)

Etapas 3: Ácido (S)-4-((3-(dimetilamino)-2,5-dioxopiperidin-1-yl)methyl)benzoico (240)

- 25 A una disolución del aminoácido 239 (305 mg, 1,23 mmol) en ácido fórmico al 96% (30 ml), MeOH (15 ml) y H₂O (5 ml) se añadió formaldehído sólido (77,2 mg, 25,7 mmol) y se agitó la mezcla a 70°C durante 3,5 h, entonces se añadió más formaldehído (579 mg, 19,3 mmol) y se agitó la reacción adicionalmente a 70°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 40°C, se agitó a vacío durante 20 h y se evaporó a presión reducida. Se suspendió el residuo en MeOH seco/benceno y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se repitió el procedimiento de suspensión-evaporación dos veces más, para proporcionar el compuesto del título 240 (339 mg, rendimiento cuantitativo). Se usó el material sin purificación adicional en la siguiente etapa.

EMBR: 276,1 (calc.) 277,0 (M+H)

Etapas 4: (S)-2-(4-((3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (241)

5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 240, se obtuvo el compuesto del título 241 con un rendimiento del 17% (a lo largo de dos etapas).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,93 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,6 Hz, 1H), de 7,54 a 7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,13 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,95 (dd, J= 8,6, 4,7 Hz, 1H), de 2,89 a 2,69 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).

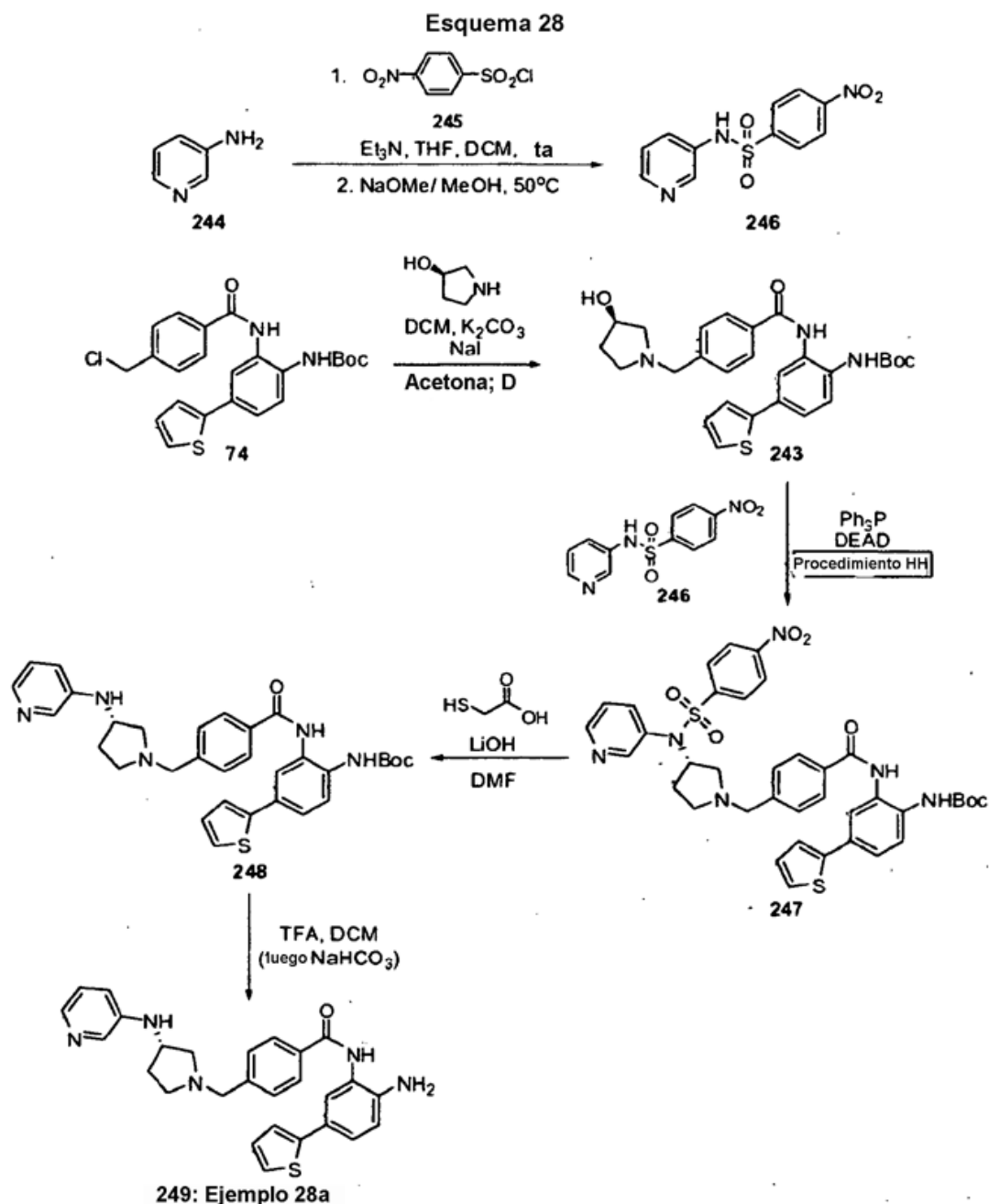
Etapas 5: (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)-2,5-dioxopirrolidin-1-il))metil)benzamida (242)

15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 241, se obtuvo el compuesto del título 242 (rendimiento del 81%).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,95 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 2,2 Hz, 1H), de 7,38 a 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,95 (dd, J= 8,6, 4,7 Hz, 1H), de 2,89 a 2,82 (m, 1H), de 2,74 a 2,68 (m, 1H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 28a

(S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (249)



Etapa 1: (R)-2-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (**243**)

- 5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 6, etapa 2 (esquema 6), pero sustituyendo (S)-2-(metoximetil)pirrolidina por (R)-pirrolidin-3-ol (0,173 g, 1,99 mmol), se obtuvo el compuesto **243** en rendimiento cuantitativo.

EMBR: 493,2 (calc.) 494,2 (obs.)

10

Etapa 2: 4-Nitro-N-(piridin-3-il)bencenosulfonamida (**246**)

- 15 A una disolución de 3-aminopiridina **244** (3,03 g, 32,23 mmol) en THF (70 ml) y DCM (135 ml) se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo **245** (1,5 g, 67,68 mmol), trietilamina (7,17 g, 70,9 mmol) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). Se permitió agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, entonces se concentró. Se llevó el residuo a MeOH (200 ml), entonces se añadió metóxido de sodio sólido (20 g) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 h, se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N hasta pH 7. Se recogió el precipitado formado mediante filtración para dar el compuesto del título **246** (7,67 g, rendimiento del 85%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,88 (s, 1H), 8,36 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,28 (dd, J=6,1, 1,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J=8,4, 2,7, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=8,2, 4,7, 0,8 Hz, 1H).

Etapa 3: (S)-2-(4-((3-(4-nitro-N-(piridin-3-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (247)

A una disolución de 243 (0,98 g, 1,81 mmol) en THF (10 ml) a 0°C, se añadió el compuesto 246 (0,61 g, 2,17 mmol), trifenilfosfina (0,76 g, 2,89 mmol) y azodicarboxilato de dimetilo (DEAD) (0,51 g, 2,90 mmol), se retiró el baño de hielo y se permitió agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O, se recogió fase orgánica, se lavó sucesivamente con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón claro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: de AcOEt al 50% en hexanos a AcOEt al 100%) para dar el producto intermedio 247 (0,65 g, rendimiento del 47%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (dd, J=4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,30 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J=2,2 Hz, 1H), no se puede evaluar esta región debido a la presencia de Ph₃PO residual (7,63-7,51), 7,48 (dd, J=9,2, 4,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,85 (sa, 1H), 3,49 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,39 (d, J=13,7 Hz, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,43-1,40 (m, 1H).

Etapa 4: (S)-2-(4-((3-(pirridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (248)

A una disolución de 247 (0,65 g, 0,86 mmol) en DMF (5 ml) se añadió ácido mercaptoacético (0,103 g, 1,12 mmol) seguido por hidróxido de litio sólido (0,108 g, 2,58 mmol). Se permitió agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y luego a 70°C durante 4h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con AcOEt y se extrajo con H₂O, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyentes: 100% de EtOAc, luego 2,5% de MeOH/1% de Et₃N/96,5% de EtOAc y finalmente, 5% de MeOH/1% de Et₃N/94% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 248 (0,333 g, rendimiento del 68%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,43 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,3, 4,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,72 (d, J=13,3 Hz, 1H), 3,63 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,79 (dd, J=9,2, 7,0 Hz, 1H), 2,66 (d, J=5,9 Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,37 (dd, J=9,2, 4,1 Hz, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H).

Etapa 5: (S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-((3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)metil)benzamida (249)

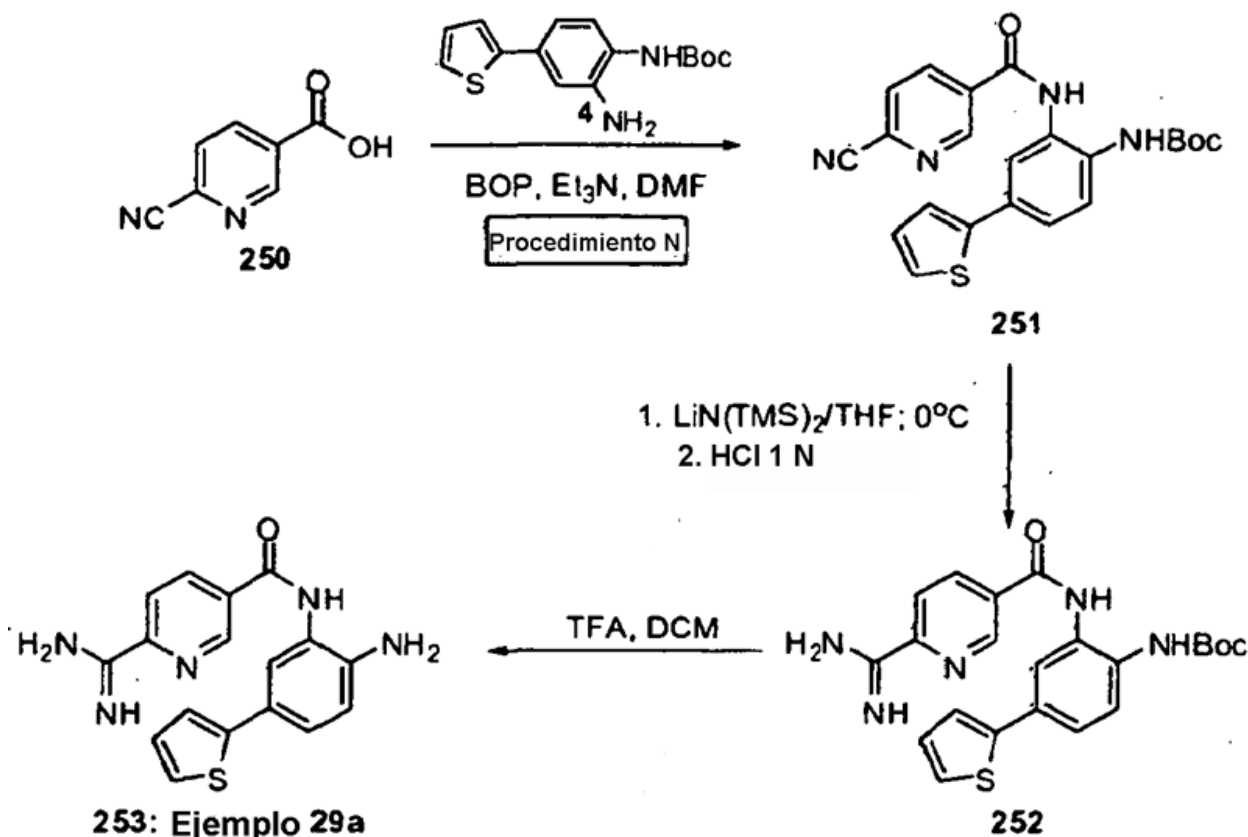
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 248, se obtuvo el compuesto del título 249 (0,14 g, rendimiento del 51%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,92 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,33 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,85 (ddd, J=8,2, 2,7, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,00 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,70 (d, J=13,5 Hz, 1H), 3,62 (d, J=13,5 Hz, 1H), 2,80 (t, J=8,4 Hz, 1H), 2,65 (q, J=5,5 Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,37 (dd, J=10,0, 4,5 Hz, 1H), 2,23 (sext., J=8,0 Hz, 1H), 1,59 (sext., J=6,3 Hz, 1H).

Ejemplo 29a

N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-carbamimidobenzamida (253)

Esquema 29



Etapa 1: 2-(6-Cianonicotinamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (251)

- 5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 250, y piridina por trietilamina y DMF, se obtuvo el compuesto del título 251 (rendimiento del 41%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,22 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,53 (dd, J= 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,43 (dd, J= 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J= 5,2, 3,6, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: 2-(6-Carbamimidoilnicotinamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (252)

15 A una disolución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (0,076 ml, 0,76 mmol) a 0°C se añadió el compuesto 251 (0,10 g, 0,24 mmol). Se permitió calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 18 h, se enfrió hasta 0°C, se trató con HCl 1 N (15 ml), se agitó durante 30 min. y se concentró. Se diluyó el residuo con AcOEt y se extrajo con H₂O. Se recogió la fase acuosa, se neutralizó con NaOH 1 N, se extrajo con AcOEt, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se trituro el sólido marrón resultante con dietil éter para dar el producto intermedio 252 (50 mg, rendimiento del 48%).

20 EMBR: 437,5 (calc.) 438,0 (obs.)

Etapa 3: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-carbamimidoilnicotinamida (253)

- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 252, se obtuvo el compuesto del título 253 con un rendimiento del 5% [tras purificación mediante HPLC prep. (eluyente: de MeOH al 30% a MeOH al 70% en agua).

30 ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 9,37 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J=8,0, 2,0, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,25 (dd, J=5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=4,8, 3,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 30a

Acetato de 4-(2-amino-5-(3-oxociclopent-1-enil)fenilcarbamoil)fenilo (260)

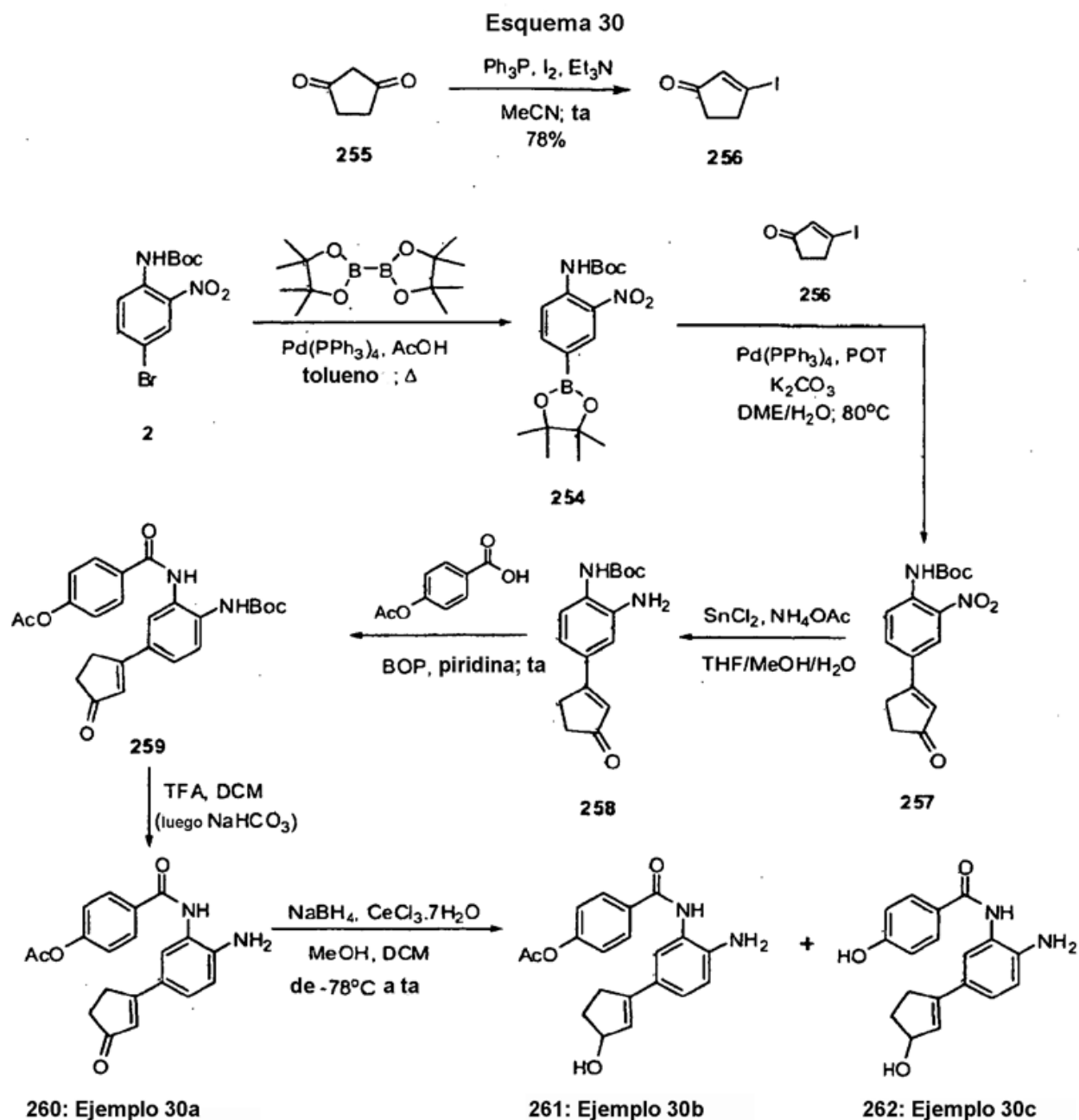
Ejemplo 30b

5

Acetato de 4-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenilcarbamoil)fenilo (261)

Ejemplo 30c

10 N-(2-Amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenil)-4-hidroxibenzamida (262)



Etapas 1: 2-Nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamoato de terc-butilo (254)

15

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,34 (s, 12H). EMBR: 364,16 (calc.) 387,1 (M + Na, obs.).

Etapas 2: 3-Yodociclopent-2-enona (256)

Se agitó una disolución de yodo (6,2 g, 24,5 mmol) y trifenilfosfina (6,6 g, 26,5 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a temperatura ambiente durante 2 h seguido por la adición de ciclopentano-1,3-diona 255 (2 g, 20,6 mmol) y trietilamina (2,5 g, 24,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 110°C durante 3 h, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 60% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título 256 como un sólido blanco (3,3 g, rendimiento del 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6,65 (t, J= 2,0 Hz, 1H), de 3,06 a 3,03 (m, 2H), de 2,47 a 2,45 (m, 2H).

Etapa 3: 2-Nitro-4-(3-oxociclopent-1-enil)fenilcarbamato de terc-butilo (257)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 2 por el compuesto 256 y ácido 2-tiofenborónico por 254, se obtuvo el compuesto del título 257 como un sólido amarillo con un rendimiento del 96% [tras cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 20% en hexanos)]

EMBR: 318,2 (calc.) 319,0 (obs.).

Etapa 4: 2-Amino-4-(3-oxociclopent-1-enil)fenilcarbamato de terc-butilo (258)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 14a, etapa 4 (esquema 14), pero sustituyendo el compuesto 146 por el compuesto 257, se obtuvo el compuesto del título 258 (rendimiento cuantitativo).

Etapa 5: Acetato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(3-oxociclopent-1-enil)fenilcarbamoi)fenilo (259)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 4 por el compuesto 258 y el compuesto 7 por ácido 4-acetoxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título 259 como un aceite amarillo con un rendimiento del 30% [tras cromatografía ultrarrápida (eluyente: AcOEt al 30% en hexanos)].

EMBR: 450,2 (calc.) 473,0 (obs.).

Etapa 6: Acetato de 4-(2-amino-5-(3-oxociclopent-1-enil)fenilcarbamoi)fenilo (260)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 259, se obtuvo el compuesto del título 260 como un sólido amarillo (rendimiento del 89%).

¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8,07 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). EMBR: 350,4 (calc.) 351 (obs.).

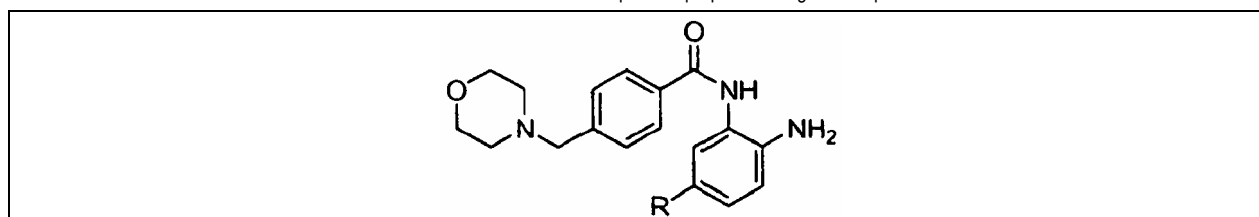
Etapa 7: Acetato de 4-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenilcarbamoi)fenilo (261) y N-(2-amino-5-(3-hidroxiciclopent-1-enil)fenil)-4-hidroxibenzamida (262)

A una disolución en agitación de amina 260 (0,11 g, 6,31 mmol) en DCM (9 ml) y cloruro de cerio (III) heptahidratado (0,37 g, 0,93 mmol) en MeOH (6 ml) a -78°C se añadió borohidruro de sodio (60 mg, 0,93 mmol) en una porción. Se permitió calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min., entonces se concentró. Purificaciones mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH al 5% en DCM) seguido por cromatotrón (mismo eluyente) proporcionaron los compuestos del título 261 (15 mg, rendimiento del 14%) y 262 (15 mg, rendimiento del 16%).

Compuesto 261: ¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8,08 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (dd, J=5,1, 1,2, 1H), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,91 (m, 1H). EMBR: 352,14 (calc.) 335,0 (M-OH, obs.)

Compuesto 262: ¹H NMR: (CD₃OD) δ (ppm): 7,88 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (dd, J=5,2, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,92 (m, 1H).

Tabla 15: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 30.

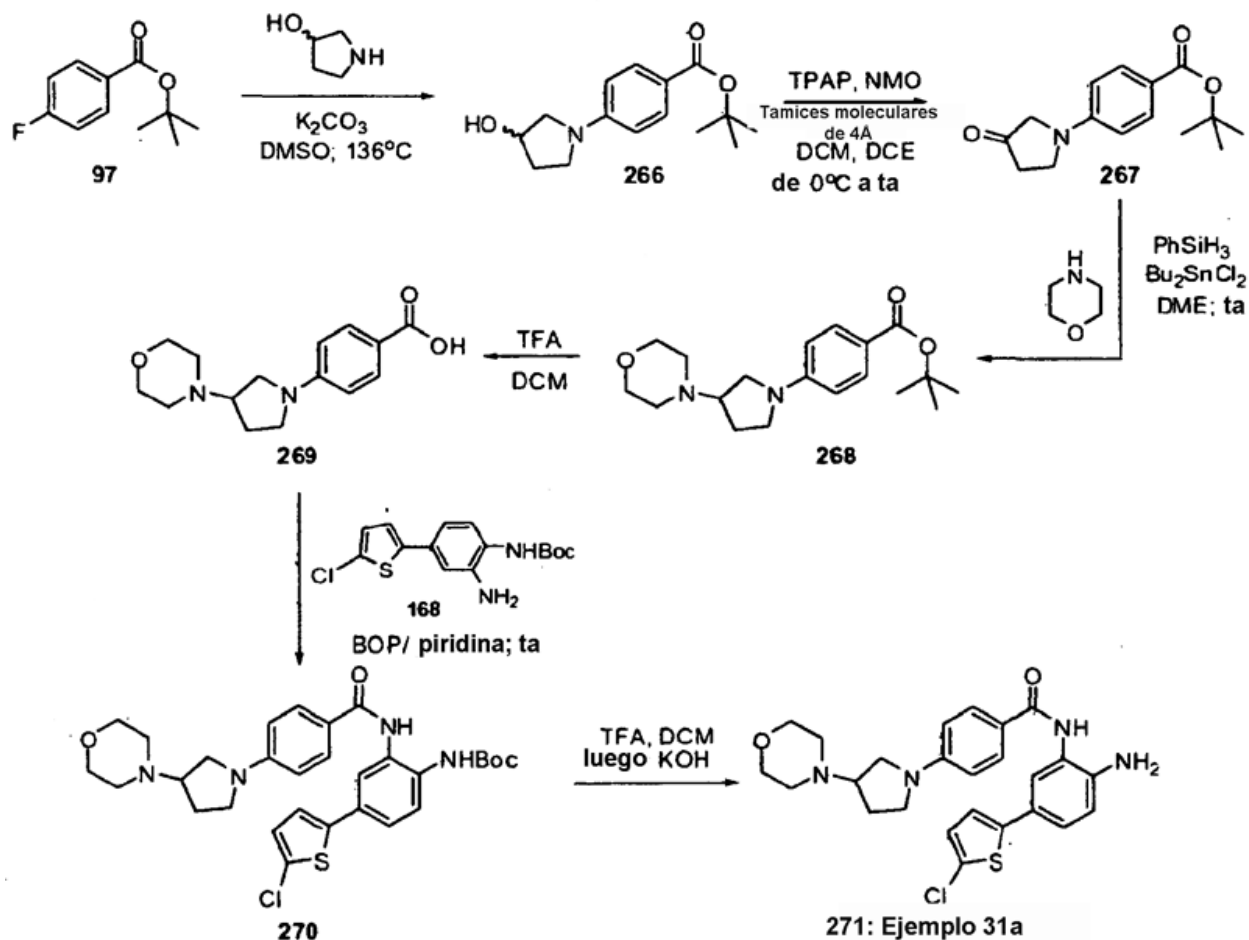


Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
265	30f		N-(2-amino-5-(3-hidroxiciclohex-1-enil)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm): 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J=9,1 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,70 (t, J=5,1 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,90 (m, 1H). EMBR: 393,21 (calc.) 376,0 (hallado) M-18 (desoxigenación).

Ejemplo 31a

N-(2-Amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopirrolidin-1-il)benzamida (271)

5

Esquema 31Etapas 1: 4-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (266)

- 10 Se suspendió una mezcla de fluoruro 97 (2,24 g, 11,4 mmol), pirrolidin-3-ol (1,37 g, 15,8 mmol) y carbonato de potasio (2,24 g) en dimetilsulfóxido (5 ml) y se agitó a 136°C durante 7 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 266 (3,93 g, 100%).

- 15 EMBR: 263,3 (calc.) 264,1 (obs.)

Etapas 2: 4-(3-Oxopirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (267)

- 20 Se suspendió una mezcla de alcohol 266 (2,75 g, 10,45 mmol), NMO (5,8 g, 49 mmol) y tamices moleculares de 4Å (8,34 g) en DCM seco (100 ml) y 1,2-dicloroetano seco (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. y entonces se enfrió hasta 0°C para la adición de TPAP sólido (0,36 g, 1,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. y luego a temperatura ambiente durante 5 h, se filtró a través de Celite[®]/gel de sílice usando AcOEt al 50% en hexanos como eluyente, entonces se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía

ultrarrápida (eluyente: AcOEt a del 30% al 50% en hexano) para proporcionar el compuesto del título 267 (0,78 g, rendimiento del 29%).

EMBR: 261,3 (calc.) 284,1 (M+Na, obs.)

5

Etapas 3: (3-Morfolinopirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (268)

10 Se agitó una mezcla de cetona 267 (0,40 g, 1,53 mmol), dicloruro de dibutilestano (0,35 g) y morfolina (0,27 ml) en etilenglicol-dimetil éter (3,5 ml) a temperatura ambiente durante 6 h, entonces se enfrió hasta 0°C para la adición de fenilsilano puro (0,60 ml, 4,72 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se diluyó con MeOH (3 ml) y H₂O (0,5 ml), se agitó durante 4 h adicionales y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: MeOH al 5% en DCM) para proporcionar el compuesto del título 268 (0,56 g, >rendimiento del 100%, en bruto, usado sin purificación adicional).

15 EMBR: 332,2 (calc.) 333,2 (obs.)

Etapas 4: Ácido 4-(3-morfolinopirrolidin-1-il)benzoico (269)

20 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 8, etapa 2 (esquema 8), pero sustituyendo el compuesto 98 por el compuesto 268, se obtuvo el compuesto del título 269 (usado tal cual en la siguiente reacción).

EM: 276,1 (calc.) 277,1 (obs.)

Etapas 5: 2-(4-(3-Morfolinopirrolidin-1-il)benzamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (270)

25

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 4 por el compuesto 168 y el compuesto 7 por el compuesto 269, se obtuvo el compuesto del título 270 con un rendimiento del 40%.

30 EMBR: 582,2 (calc.) 583,0 (obs.)

Etapas 6: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopirrolidin-1-il)benzamida (271)

35 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 270, se obtuvo el compuesto del título 271 con un rendimiento del 40%.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,87 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,61 (t, J= 4,5 Hz, 4H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,47 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,12 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,47 (m, 4H, solapado con DMSO-d₆), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H). EMBR: 482,2 (calc.) 483,0 (obs.).

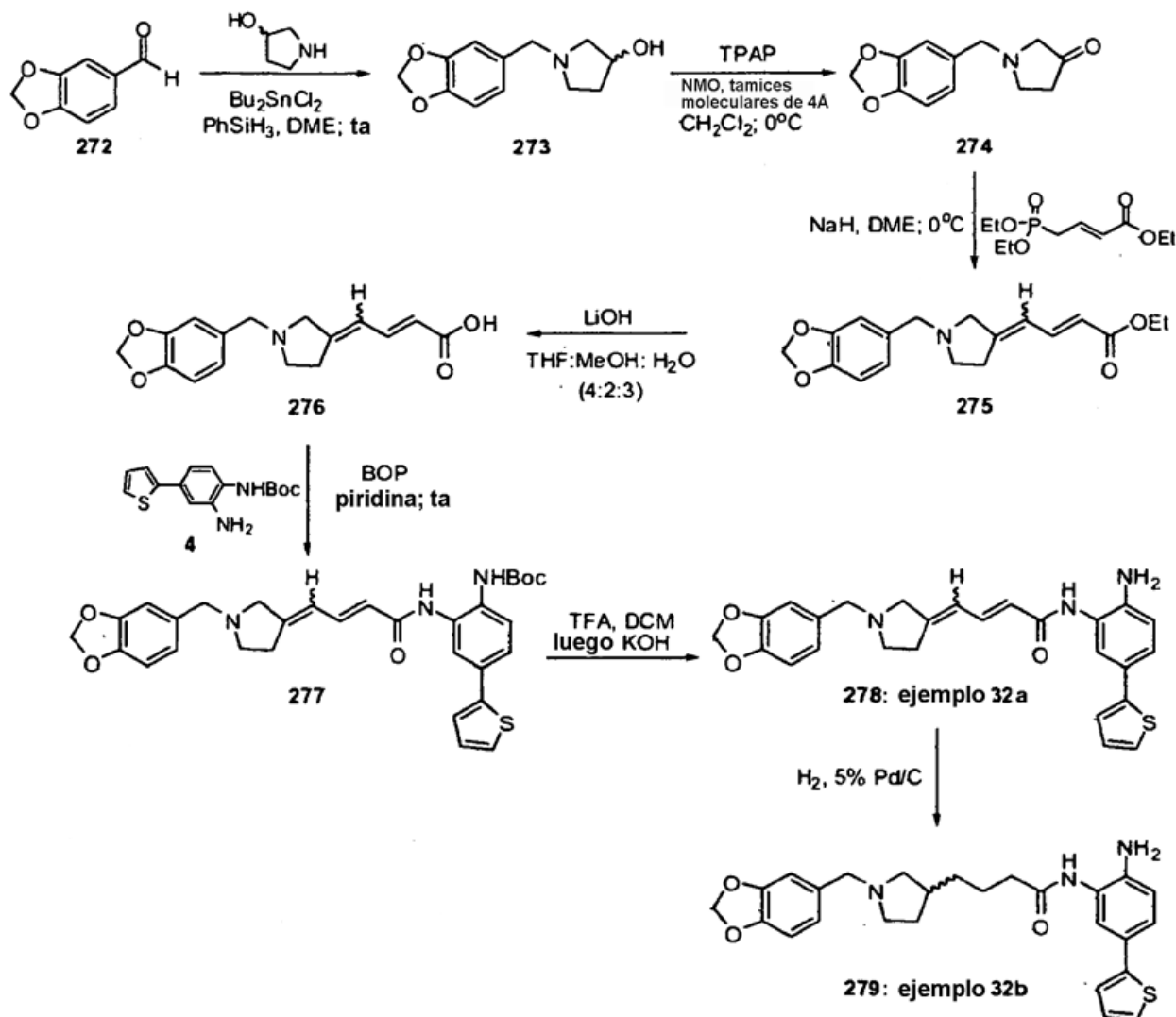
Ejemplo 32a

45 (2E,4E)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ilideno)but-2-enamida (278)

Ejemplo 32b

50 N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)butanamida (279)

Esquema 32



Etapa 1: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ol (273)

- 5 Se trató una disolución de pirrolidin-3-ol (0,539 g, 6,2 mmol) en etilenglicol-dimetil éter (DME) (5 ml) con benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (272) (1,08 g, 7,2 mmol) y dibutildicloroestannano (0,71 g, 2,3 mmol). Tras agitar la suspensión durante 15 min. a temperatura ambiente, se añadió fenilsilano (1,0 ml, 8,6 mmol) puro y se agitó la mezcla durante 18 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml), se trató con HCl 1 N (13 ml) y se agitó durante 30 min. seguido por dilución con H₂O (50 ml) y DCM (50 ml). Se recogió la fase acuosa, se basificó con carbonato de potasio sólido (K₂CO₃), se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 273 (0,82 g, rendimiento del 60%).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): de 6,85 a 6,81 (m, 2H), 6,73 (dd, J= 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,69 (d, J= 4,3 Hz, 1H), de 4,18 a 4,16 (m, 1H), 3,44 (q, J= 12,9 Hz, 2H), 2,62 (dd, J= 9,8, 6,3 Hz, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), de 2,28 a 2,25 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H).

Etapa 2: 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ona (274)

- 20 Se trató una disolución de alcohol 273 (0,78 g, 3,53 mmol) en DCM seco (40 ml) con tamices moleculares de 4Å (polvos, 3,49 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) (2,11 g, 18,03 mmol) y se agitó la suspensión bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C para la adición de perrutenato de tetrapropilamonio sólido (TPAP) (0,11 g, 0,31 mmol) y se agitó durante 30 min., entonces se diluyó con DCM, se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de una cápsula de SiO₂ (eluyente: MeOH al 5% en DCM) y se concentró para proporcionar el compuesto del título 274 (0,65 g, rendimiento del 84%).

EMBR: 219,18 (calc.) 219,9 (obs.)

Etapas 3: (2E,4E)-4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ilideno)but-2-enoato de etilo (275)

- 5 A una disolución de cetona 274 (0,65 g, 2,96 mmol) y (E)-4-(dietoxifosforil)but-2-enoato de etilo (1,0 ml, 4,33 mmol) en etilenglicol-dimetil éter (50 ml) a 0°C se añadió NaH (0,26 g, 6,58 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min., luego a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con acetona (2 ml), entonces se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: AcOEt al 50% en DCM) para proporcionar el compuesto del título 275 (0,15 g, 16% rendimiento) como una mezcla de isómeros cis/trans.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,26 (dd, J= 15,3, 11,5 Hz, 0,5H), 7,12 (dd, J= 15,1, 11,5 Hz, 0,5H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,77 (dt, J= 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,14 (t, J= 11,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J= 2,9 Hz, 2H), 5,83 (d, J= 15,2 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 3,53 (d, J= 19,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,57 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 1,22-1,18 (m, 4H).

Etapas 4: Ácido (2E,4E)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ilideno)but-2-enoico (276)

- 20 Se trató una disolución de éster 275 (0,15 g, 0,485 mmol) en THF:MeOH 2:1 (6 ml) con una disolución de hidróxido de litio (59 mg, 1,41 mmol) en H₂O (3 ml) y se agitó durante 18 h. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl 1 N (2,0 ml), se concentró, se diluyó con H₂O, se enfrió hasta -78°C y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título 276 (cuantitativo, en una mezcla con LiCl).

EMBR: 287,1 (calc.) 288,0 (obs.)

- 25 Etapas 5: 2-((2E,4E)-4-(1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ilideno)but-2-enamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (277)

- 30 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 276, se obtuvo el compuesto del título 277 (rendimiento del 71%) [tras cromatografía en columna (eluyente: isopropanol al 5% en DCM)].

EMBR: 229,21 (calc.) 560,1 (obs.)

- 35 Etapas 6: (2E,4E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-ilideno)but-2-enamida (278)

- 40 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 277 y bicarbonato de sodio por hidróxido de potasio, se obtuvo el compuesto del título 278 en rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,32 (s, 0,5H), 9,31 (s, 0,5H), 7,65 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 2H), de 6,18 a 6,12 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), de 2,63 a 2,59 (s, 4H).

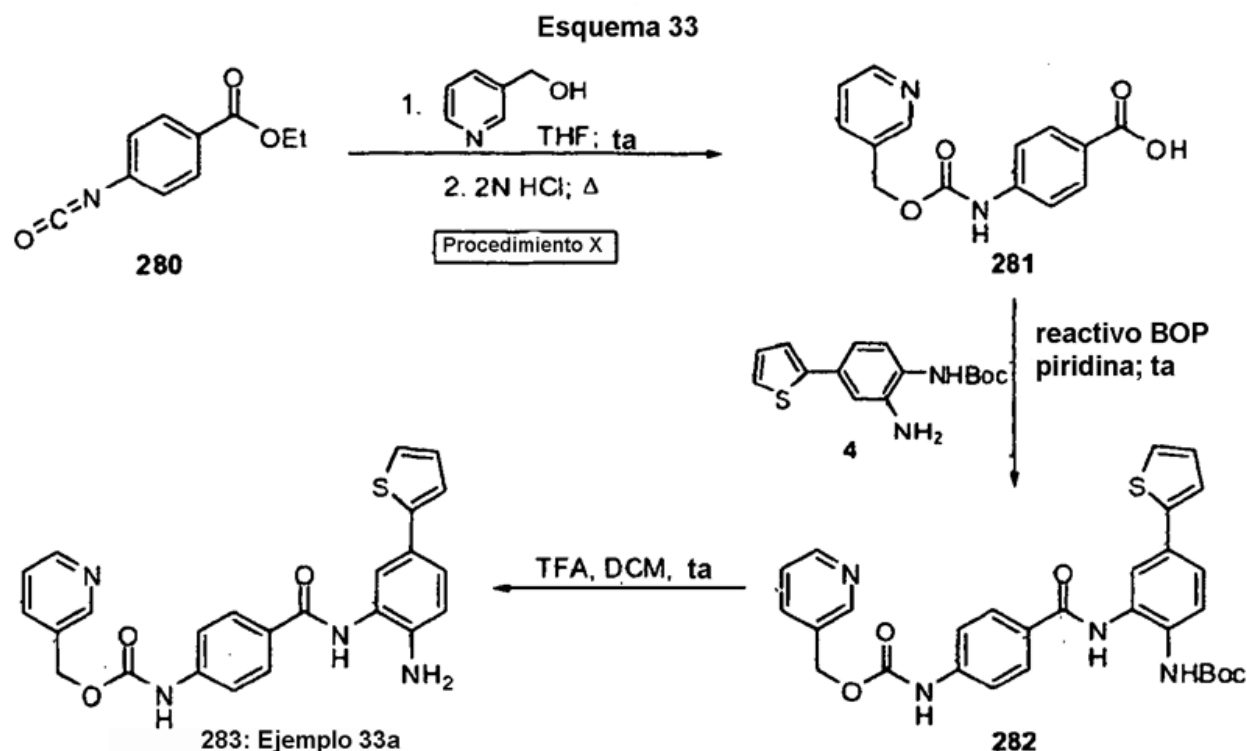
- 45 Etapas 7: N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il)butanamida (279)

- 50 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 3 por el compuesto 278, y paladio al 10% sobre carbono por paladio al 5% sobre carbono, se obtuvo el compuesto del título 279 con un rendimiento del 20%.

EMBR: 463,2 (calc.) 464,0 (obs.)

Ejemplo 33a

- 55 4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de piridin-3-ilmetilo (283)



Etapas 1: Ácido 4-((piridin-3-ilmetoxi)carbonilamino)benzoico (281)

- 5 Se agitó una disolución de 4-isocianato-benzoato de etilo 280 (2,0 g, 10,46 mmol) y piridin-3-ilmetanol en THF a temperatura ambiente durante 18 h, entonces se concentró. Se llevó el material en bruto a HCl 2 N, se calentó hasta reflujo durante 16 h, entonces se enfrió hasta -78°C y se liofilizó para dar un material sólido que se trituró con acetona para dar el compuesto del título 281 (3,098 g, rendimiento del 96%).
- 10 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,27 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,32 (s, 2H).

Etapas 2 y 3: 4-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de piridin-3-ilmetilo (283)

- 15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas 6 y 7 (esquema 1), usando el compuesto 4 pero sustituyendo los compuestos 7 y 8 por los compuestos 281 y 282, se obtuvo el compuesto del título 283 (etapa 2: rendimiento del 31%, etapa 3: rendimiento del 23%).
- 20 ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 5,1, 0,98$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 3,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,1, 3,7$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H).

Tabla 16: Caracterización de los compuestos 284-296 preparados según el esquema 33

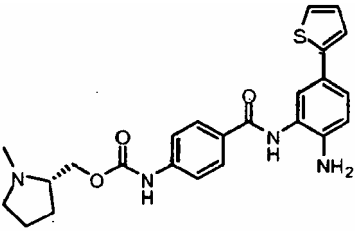
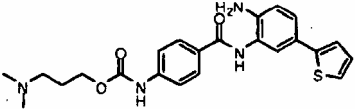
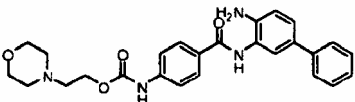
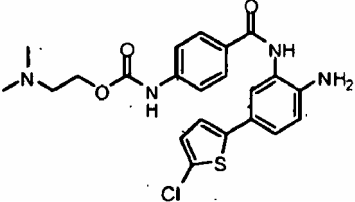
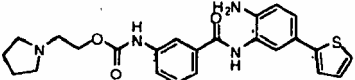
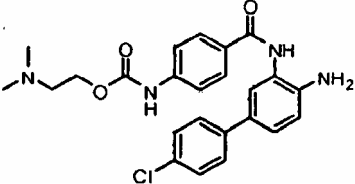
Comp.	Ej.	R ₁	R ₂	X	Nombre	Caracterización

284	33b			NH ₂	4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de (tetrahidro-2H-piran-2-il)metilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,06 (1H,s), 9,59 (1H,s), 7,92 (2H,d, 8,8), 7,57 (2H,d,8,6 Hz), 7,44 (1H,s), 7,34 (1H,d,5,1 Hz), 7,27 (1H,d,8,2 Hz), 7,23 (1H,d,3,5 Hz), 7,03 (1H,t, 3,7 Hz), 6,79 (1H, d,8,4 Hz), 5,12 (2H,s), 4,09 - 4,00 (2H,m), 3,89 - 3,86 (1H,m), 3,54 (1H, m), 1,80 (1H,m), 1,60 - 1,56 (1H,m), 1,48 (3H, m), 1,32 - 1,23 (2H,m) EMBR: 451,2 (calc.) 452,2 (obs.).
285	33c			NH ₂	4-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,97 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,51 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H). EMBR: 424,16 (calc.) 425,0 (obs.).
286	33d			NH ₂	4-(4-amino-4'-cloro-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H NMR: (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,97 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,30 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H). EMBR: 470,9 (calc.) 471,0 (obs.).
287	33e			NH ₂	clorhidrato de 4-(4-amino-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,98 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 2H), 4,49 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,47 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,88 (s, 6H). EMBR: 436,19 (calc.) 437 (obs.).
288	33f			NH ₂	4-(2-amino-5-(6-cloropiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,49 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,88 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,51 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: 453,92 (calc.) 454,0 (obs.).
289	33g			NH ₂	4-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,78 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,01 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,51 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,91 (s, 6H). EMBR: 419,48 (calc.) 420,1 (obs.).
290	33h			NH ₂	4-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,1 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J=7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,18 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,51 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: 437,47 (calc.) 438,0 (obs.).
291	33i			NH ₂	4-(4-amino-3',4'-diclorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,05 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,01 Hz, 2H), 7,78 (s, J=1,3 Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 6,82 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,18 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,52 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: 487,38 (calc.) 487,0 (obs.).
292	33j			NH ₂	4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 6,81 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,51 (t, J=5,0 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: 454,47 (calc.) 455,0 (obs.).
293	33k			NH ₂	4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,1 Hz, 2H), 2,53 (t, J=5,1 hz, 2H), 2,20 (s, 6H). EMBR: 418,49 (calc.) 419,1 (obs.).

294	33i			NH ₂	4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(metil(piridin-2-il)amino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,67 (ddd, J1=4,8 Hz, J2=2,0 Hz, J3=0,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,50 (ddd, J1=16,0 Hz, J2=7,2 Hz, J3=2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=5,2 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J1=7,6 Hz, J2=4,8 Hz, J3=0,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,28 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,84 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H). EMBR: 487,57 (calc.) 488,0 (obs.).
295	33m			NH ₂	4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,0 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=4,8 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,57-2,16 (m, 7H, solapado con DMSO-d ₆), 2,16 (s, 4H). EMBR: 479,59 (calc.) 480,1 (obs.).
296	33n			OH	4-(2-hidroxi-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92-7,94 (m, 2H), 7,83 (dt, 1H), 7,59-7,61 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,35 (s, 6H). No J? EMBR: 425,14 (calc.) 426 (obs.).

Tabla 16a: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 33

Comp.	Ej.	R	Nombre	Caracterización
585	33o		3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de piridin-3-ilmetilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,05 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,57 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J1=3,8 Hz, J2=1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J1=8,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (dd, J1=5,2 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H). EMBR: 444,51 (calc.) 445,0 (hallado)
586	33p		4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)Fenil-carbamato de 2-morfolinoetilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,04 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, J1=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J1=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=5,2 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,22 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H). EMBR: 466,55 (calc.) 467,0 (hallado)
587	33q		fenilcarbamoil de 2-(pirrolidin-1-il)etilo4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,06 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, J1=8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J1=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=5,2 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,92-2,42 (m, 6H, solapado con DMSO-d ₆), 1,73 (s, 4H). EMBR: 450,55 (calc.) 451,0 (hallado)

588	33r		4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,99 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, J1=8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J1=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=4,8 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H, solapado con DMSO-d ₆), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,97 1,87 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 3H). EMBR: 450,55 (calc.) 451,0 (hallado)
589	33s		4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 3-(dimetilamino)propilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J1=5,0 Hz, J2=3,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,14 (t, J=6,6 Hz, 2H), 2,31 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,77 (p, J=6,9 Hz, 2H). EMBR: 438,17 (calc.) 439,2 (hallado)
343	33t		4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-morfolinoetilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,55 (dd, J1=8,4 Hz, J2=1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J1=8,2 Hz, J2=2,2 Hz, 1H), 7,24 (tt, J1=7,4 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,23 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J=4,6 Hz, 4H), 2,59 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,44 (bt, J=4,4 Hz, 4H). EMBR: 460,21 (calc.) 461,2 (hallado)
345	33u		4-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 2,20 (s, 6H). EMBR: 458,2 (calc.) 459,2 (hallado para M+H)
346	33v		3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(pirrolidin-1-il)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,65 (t, J=10,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J1=5,0 Hz, J2=0,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J1=8,2 Hz, J2=2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J1=3,6 Hz, J2=0,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=5,0 Hz, J2=3,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,8 Hz, 2H), 2,69 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,49 (m, 4H), 1,68 (p, J=3,2 Hz, 4H). EMBR: 450,17 (calc.) 451,2 (hallado)
347	33w		4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,59-7,55 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 452,93 (hallado) 453,2 (MH) ⁺

348	33x		4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 450,55 (hallado) 451,3 (MH) ⁺
349	33y		4-(4-amino-4'-(dimetilamino)bifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,23 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 6,83-6,75 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,20 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 461,6 (hallado) 462,3 (MH) ⁺
350	33z		(R)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 1-metilpirrolidin-3-ilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). EMBR: (calc.) 436,53 (hallado) 437,2 (MH) ⁺
351	33aa		4-(2-amino-5-(6-metoxipiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,83 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 449,50 (hallado) 450,3 (MH) ⁺
352	33bb		4-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,08 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,55 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,26 (s, 6H). EMBR: (calc.) 419,59 (hallado) 420,3 (MH) ⁺
353	33cc		4-(2-amino-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 449,5 (hallado) 450,3 (MH) ⁺
354	33dd		4-(4-amino-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 502,60 (hallado) 503,2 (MH) ⁺
355	33ee		4-(4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 502,6 (hallado) 503,3 (MH) ⁺

356	33ff		4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 466,62 (hallado) 467,3 (MH) ⁺
357	33gg		4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59-7,54 (m, 4H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J=8,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,52 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H).
358	33hh		4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,85 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,20 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,57 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H). EMBR: (calc.) 454,20 (hallado) 455,2 (MH) ⁺
359	33ii		4-(4-amino-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ(ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J1=25,6 Hz, J2=8,4 Hz, 4H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,42 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 486,2 (hallado) 487,2 (MH) ⁺
360	33jj		4-(4-amino-2'-fluorobifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,03 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 4H), 6,87 (t, J=6,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,19 (d, J= 4,9 Hz, 2H), 2,5 (m, 2H, solapado con DMSO), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 436,24 (hallado) 437,2 (MH) ⁺
361	33kk		4-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,08 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,60 (s, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,10 (s, 6H). EMBR: (calc.) 434,49 (hallado) 435,2 (MH) ⁺
362	33ll		4-(4-amino-3',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J1=10,0 Hz, J2=6,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 472,5 (hallado) 473,2 (MH) ⁺
363	33mm		4-(4-amino-4'-(metiltio)bifenil-3-ilcarbamoyl)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,59 (dd, 2H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 464,6 (hallado) 465,2 (MH) ⁺

364	33nn		4-(4-amino-4'-cianobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,002 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,83-7,75 (m, 4H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 443,5 (hallado) 444,2 (MH) ⁺
365	33oo		4-(4-amino-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,12 (dt, 1H), 6,88-6,80 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 466,62 (hallado) 467,3 (MH) ⁺
366	33pp		4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,33-7,25 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 6H).
367	33qq		4-(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 425,2 (hallado) 426,2 (MH) ⁺
368	33rr		4-(4-amino-2',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (dt, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 472,46 (hallado) 473,3 (MH) ⁺
369	33ss		4-(4-amino-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,26 (dt, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 504,59 (hallado) 505,2 (MH) ⁺
370	33tt		4-(4-amino-4'-etoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,25 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,6 Hz, 2H), 4,03 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 462,54 (hallado) 463,2 (MH) ⁺
371	33uu		4-(2-amino-5-(5-(metiltio)tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenil-carbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=3,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,54 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). EMBR: (calc.) 470,61 (hallado) 439,2 (MH) ⁺

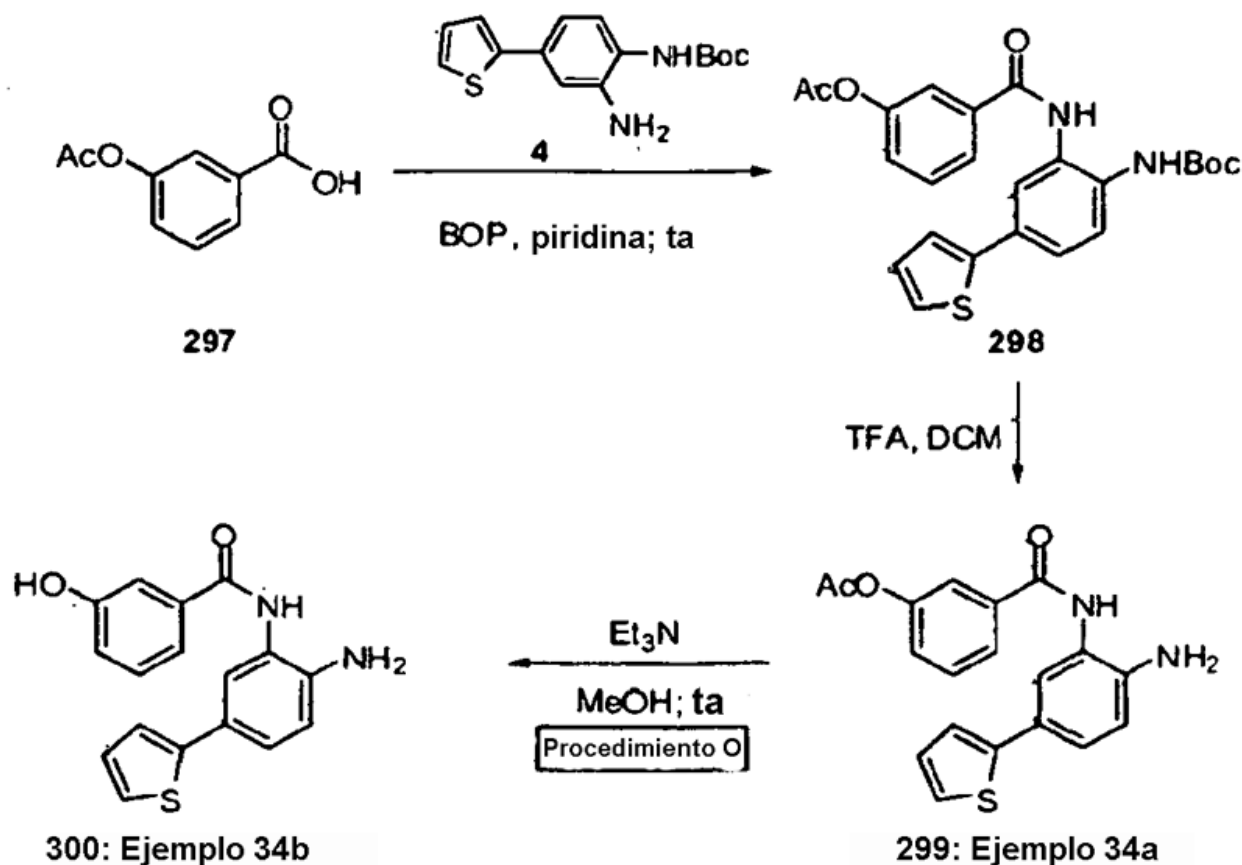
Ejemplo 34a

Acetato de 3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilo (299)

Ejemplo 34b

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida (300)

Esquema 34



Etapa 1: Acetato de 3-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilo (298)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6 (esquema 1), usando el compuesto 4, pero sustituyendo el compuesto 7 por el compuesto 297, se obtuvo el compuesto del título 298 (rendimiento del 81%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), de 7,91 a 7,88 (m, 1H), 7,80 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,72 (t, J= 2,0 Hz, 1H), de 7,64 a 7,59 (m, 2H), de 7,54 a 7,51 (m, 2H), 7,46 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J= 2,3, 0,98 Hz, 0,5H), 7,39 (dd, J= 2,3, 0,98 Hz, 0,5H), 7,13 (dd, J= 5,1, 3,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2: Acetato de 3-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)fenilo (296)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 8 por el compuesto 295, se obtuvo el compuesto del título 296 (rendimiento cuantitativo).

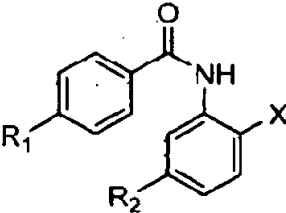
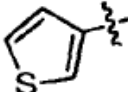
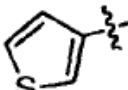
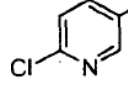
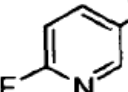
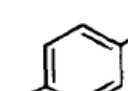
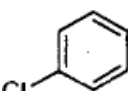
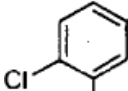
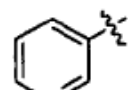
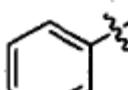
¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 7,92 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J= 1,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 2,2 Hz, 1H), de 7,38 a 7,36 (m, 1H), 7,35 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

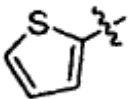
Etapa 3: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-hidroxibenzamida (297)

Se trató una suspensión de acetato 296 (349 mg, 0,99 mmol) en MeOH seco (6 ml) con trietilamina (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, se concentró a presión reducida y se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto del título 297 (282,5 mg, rendimiento del 92%).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), de 7,47 a 7,43 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), de 7,35 a 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H).

Tabla 17: Caracterización de los compuestos 301-310 preparados según el esquema 34

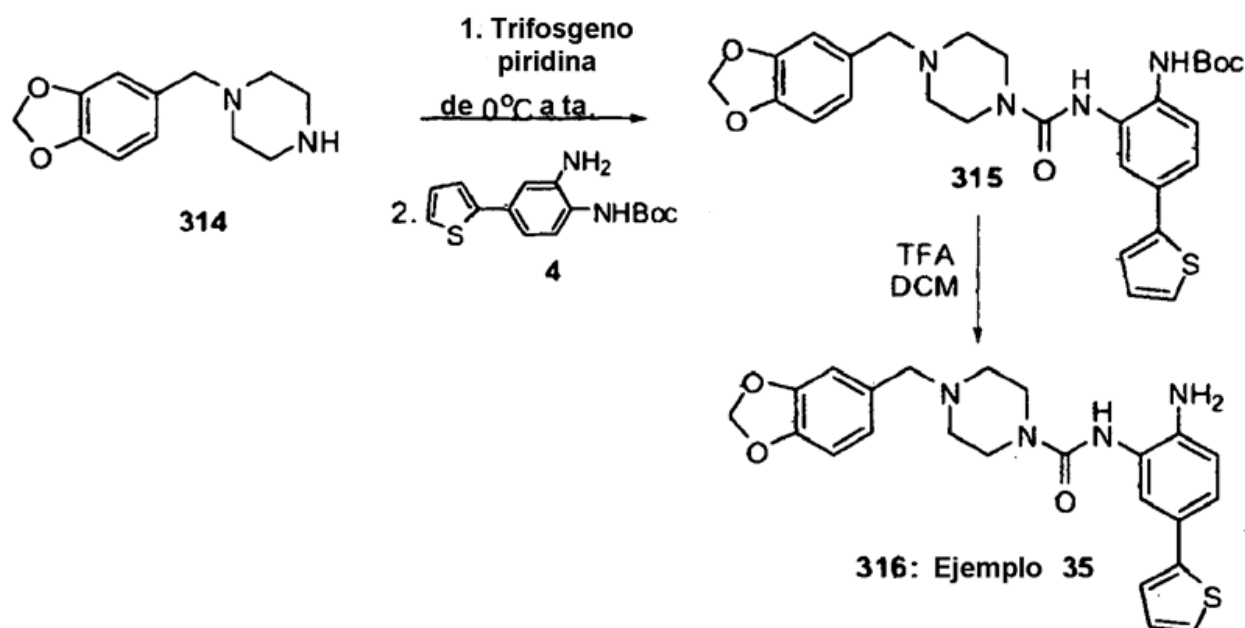
						
Comp.	Ej.	R ₁	R ₂	X	Nombre	Caracterización
301	34c	OAc		NH ₂	acetato de 4-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoi)fenilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,77 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,6 Hz, 2H), de 7,59 a 7,55 (m, 2H) 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). EMBR: 352,1 (calc.) 353,0 (obs.).
302	34d	OH		NH ₂	N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,54 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 2H), de 7,58 a 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H). EMBR: 310,1 (calc.) 311,0 (obs.).
303	34e	OH		NH ₂	N-(2-amino-5-(6-cloropiridin-3-il)fenil)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,09 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,84 (m, 3H), 5,11 (s, 2H). EMBR: 339,08 (calc.) 339,9 (obs.).
304	34f	OAc		NH ₂	acetato de 4-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenilcarbamoi)fenilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,38 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). EMBR: 365,36 (calc.) 366,0 (obs.).
305	34g	OH		NH ₂	N-(2-amino-5-(6-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,89 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (dd, J=8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,1 Hz, 2H). EMBR: 323,32 (calc.) 324,0 (obs.).
306	34h	OAc		NH ₂	acetato de 4-(4-amino-3',4'-diclorobifenil-3-ilcarbamoi)fenilo	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,98 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,27 (dd, J=8,1, 3,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H). EMBR: 415,27 (calc.) 416,9 (obs.).
307	34i	OH		NH ₂	N-(4-amino-4',5'-diclorobifenil-3-il)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,1 Hz, 3H), 5,21 (s, 2H). EMBR: 373,23 (calc.) 374,9 (obs.).
308	34j	OH		NH ₂	N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Hz, 2H). EMBR: 305,33 (calc.) 306,0 (obs.).
309	34k	OH		NH ₂	N-(4-aminobifenil-3-il)-4-hidroxi-benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,1 Hz, 3H), 5,09 (s, 2H). EMBR: 304,34 (calc.) 305,0 (hallado)

310	34l	OH		OH	4-hidroxi-N-(2-hidroxi-5-(tiofen-2-il)fenil)ben-zamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, =8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 1H). EMBR: 331,36 (calc.) 312,0 (hallado)
-----	-----	----	---	----	--	---

Ejemplo 35

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carboxamida (316)

5

Esquema 35Etapla 1. 2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carboxamido)-4-(tiofen-2-il)fenilcarbamato de terc-butilo (315)

- 10 Se trató una disolución de trifosgeno (544 mg, 1,83 mmol, 1,05 eq.) en DCM (5 ml) agitada a 0°C bajo nitrógeno con una disolución de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazina (314, 1,16 g, 5,24 mmol) en piridina anhidra (7 ml), añadida gota a gota a lo largo de 5 min. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 3 h y luego a temperatura ambiente durante 30 min., se transfirió con una jeringa a un matraz que contenía amina sólida 4 (832 mg, 2,87 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, se diluyó con DCM, se lavó (NaHCO₃ saturado, luego agua),
- 15 se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (elución con alcohol isopropílico al 5% en DCM) dio el compuesto del título 315 (165 mg, rendimiento del 11%) como un sólido amarillo.

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,0, 5,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,5, 5,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,38 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H). EMBR: (calc.) 536,2; (obt.) 537,1 (MH)⁺.

Etapla 2. N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperazin-1-carboxamida (316)

25

Se agitó una disolución de compuesto 315 (165 mg, 0,31 mmol) en una mezcla de DCM – ácido trifluoroacético (3 ml, razón 2:1) a temperatura ambiente durante 1,5 h; se diluyó con DCM y se lavó con una disolución de KOH (830 mg, 15 mmol) en salmuera (15 ml), luego con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (elución con MeOH a del 5% al 10% en DCM) dio el

30 compuesto del título 316 (87 mg, 0,20 mmol), rendimiento del 64%) como un sólido amarillo pálido.

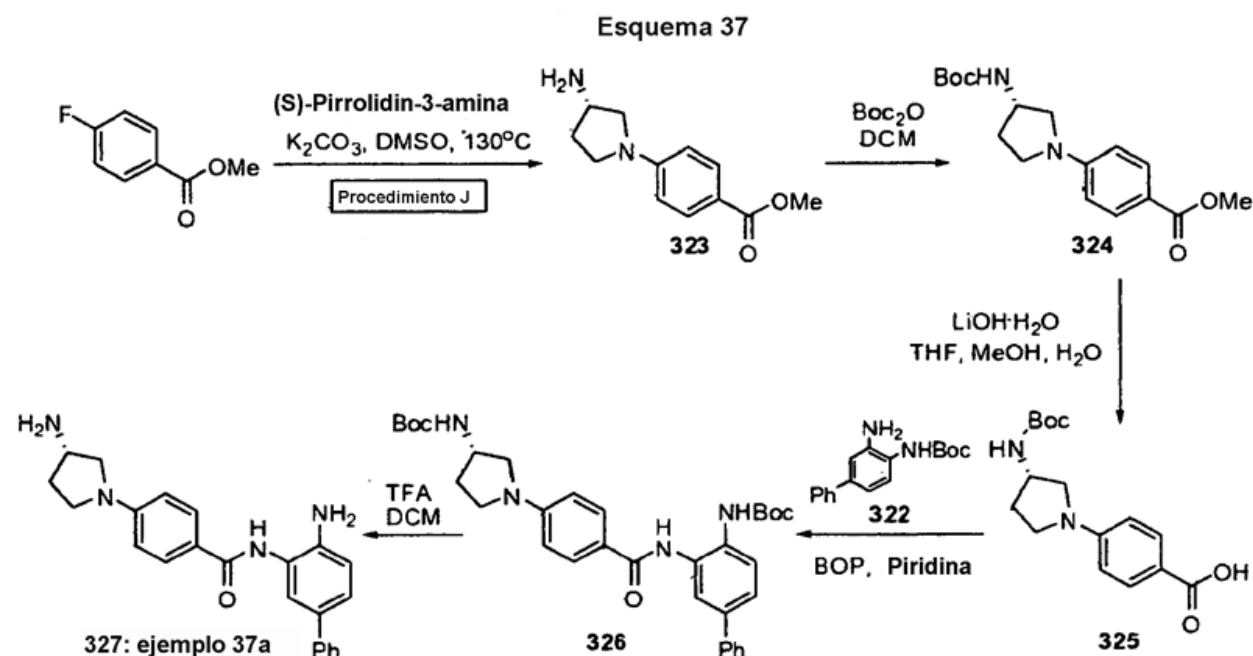
¹H NMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,92 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 3,5, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 6,72

(d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,95 (sa, 2H), 3,44-3,42 (m, 6H), 2,36 (t, J = 4,7 Hz, 4H). EMBR: (calc.) 436,2; (obt.) 437,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 37a

5

(S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida (327)



10 Etapa 1: (S)-(3-Aminopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (323)

Se añadió K₂CO₃ (7,71 g, 55,84 mmol) a una disolución de (S)-pirrolidin-3-amina (5,0 g, 58,04 mmol) y 4-fluorobenzoato de metilo (8,6 g, 55,81 mmol) en DMSO (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a 130°C en un tubo sellado. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con AcOEt y H₂O y se extrajo con AcOEt (3 veces). Se lavó el extracto con agua, NH₄Cl y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título 323 (7,98 g, rendimiento del 65%) como un sólido rosa.

15

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H). EMBR: calc. 220,1; hallado 221,1 (MH)⁺.

20

Etapa 2: (S)-4-(3-(Terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (324)

Se agitó una disolución de compuesto 323 (2,00 g, 9,08 mmol) y Boc₂O (2,18 g, 9,99 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-2% en DCM) para dar el compuesto del título 324 (2,66 g, rendimiento del 91%) como un sólido beis.

25

¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H). EMBR: calc. 320,2; hallado 321,1 (MH)⁺.

30

Etapa 3: Ácido (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)benzoico (325)

Se añadió LiOH·H₂O (1,14 g, 27,26 mmol) y agua (5 ml) a una disolución de 324 (4,36 g, 13,62 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 22 h, se diluyó con agua y se acidificó con HCl (pH 4-5). Se recogió el precipitado obtenido mediante filtración y se aclaró con agua para dar el compuesto del título 325 (3,91 g, rendimiento del 94%) como un sólido blanco.

35

EMBR: calc. 306,2; hallado 307,1 (MH)⁺.

40

Etapa 4: (S)-3-(4-(3-(Terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)benzamido)bifenil-4-ilcarbamato de terc-butilo (326)

Se añadieron el ácido 325 (3,23 g, 7,03 mmol) y BOP (4,66 g, 10,55 mmol) a una disolución de 322 (1,2 g, 7,03 mmol) (Se sintetizó compuesto 322 siguiendo los procedimientos generales B y C partiendo del compuesto 2 y ácido fenilborónico) en piridina (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM, se lavó con agua, NaHCO₃ y salmuera. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2-4% en DCM) para dar el compuesto del título 326 (1,74 g, 43%) como un sólido marrón.

EMBR: calc. 572,3; hallado 573,1 (MH)⁺.

10 Etapa 5: (S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-O-aminopirrolidin-1-il)benzamida (327)

Se añadió TFA (1 ml) a una disolución de 326 (370 mg, 0,65 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc recién preparado y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo usando el sistema Biotage (cartucho Biotage Si 25+M.), eluyente MeOH (del 10% al 40%)/DCM para dar el compuesto del título 327 (161 mg, rendimiento del 67%).

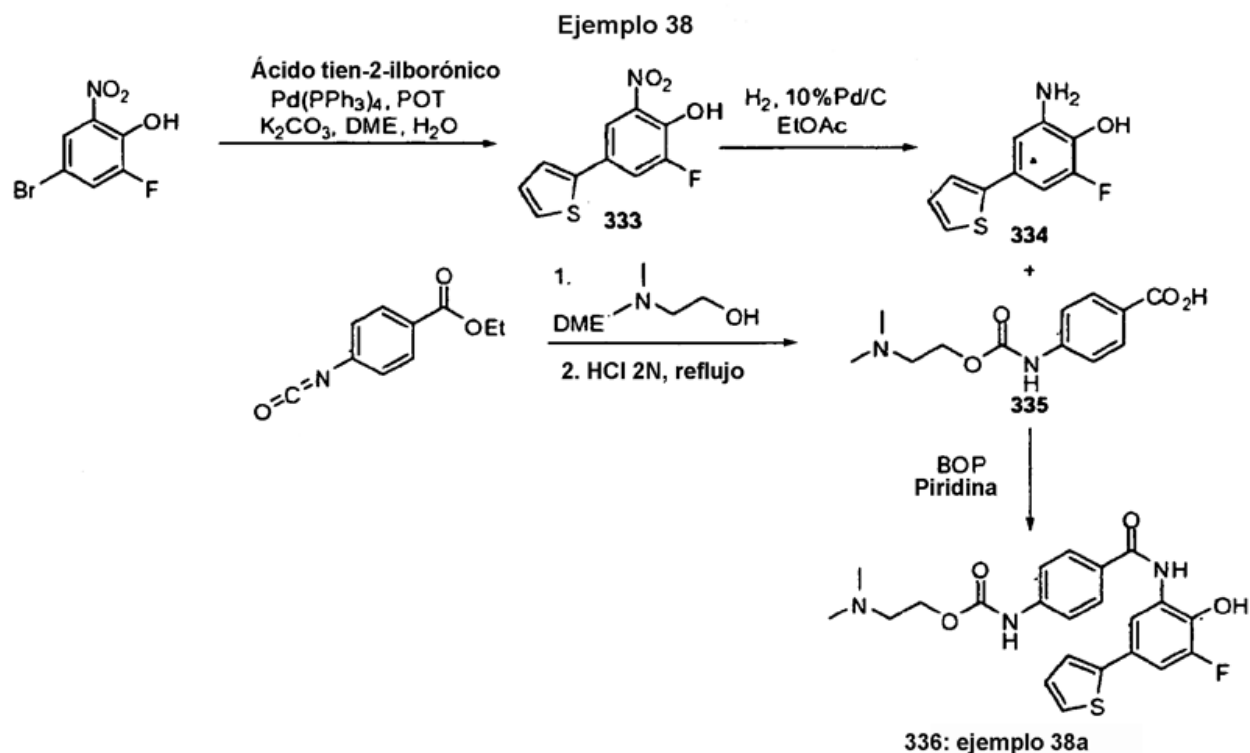
¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm): 7,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, J=10,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,76 (quint., J=5,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J=10,4, 6,3 Hz, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,2, 4,5 Hz, 1H), 2,31 (sext., J=6,7 Hz, 1H), 1,94 (sext., J=7,3 Hz, 1H). EMBR: calc. 372,5; hallado 373,2 (MH)⁺.

Tabla 18: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 37.

Comp.	Ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
328	37b		(S)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1, 3,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J=9,0 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,64 (quint., J=5,4 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,3 (m, 1H, solapado con DMSO-d ₆), 3,00 (dd, J=9,8, 4,5 Hz, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H). EMBR: 378,2 (calc.) 379,0 (hallado).
329	37c		(S)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida	¹ H RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,46 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,68 (quint., J=5,3 Hz, 1H), 3,58 (dd, J=10,0, 6,3 Hz, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,12 (dd, J=9,8, 4,9 Hz, 1H), 2,25 (sext., J=4,9 Hz, 1H), 1,89 (sext., J=6,1 Hz, 1H). EMBR: (calc.) 373,45 (hallado) 374,3 (MH) ⁺
330	37d		(S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=9,0, 5,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,01 (d, J=10,0 Hz, 1H), 3,64 (quint., J=5,5 Hz, 1H), 3,47 (dd, J=10,2, 6,3 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,01 (dd, J=10,0, 4,3 Hz, 1H), 2,10 (sext., J=6,3 Hz, 1H), 1,78 (sext., J=7,0 Hz, 1H). EMBR: (calc.) 390,45 (hallado) 391,2 (MH) ⁺

Ejemplo 38a

4-(2-Hidroxi-5-(tiofen-2-il)piridin-3-ilcarbamoyl)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo (336)



Etapas 1-2: 3-amino-5-(tiofen-2-il)piridin-2-ol (334)

- 5 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapas 2 y 3 (esquema 1), pero sustituyendo el compuesto 2 por 4-bromo-2-fluoro-6-nitrofenol, se obtuvo el compuesto del título 334 como un sólido beis (etapa 1: 53%, etapa 2: 43%). EMBR: (calc.) 209,0, (obt.) 210,3 (MH)⁺.

Etapas 3-4: 4-(2-Hidroxi-5-(tiofen-2-il)piridin-3-ilcarbamoi)-fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo (336)

- 10 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 33a, etapas 1 y 2 (esquema 33), pero sustituyendo piridin-3-il-metanol por 2-(dimetilamino)etanol y el compuesto 4 por el compuesto 334, se obtuvo el compuesto del título 336 como un sólido blanco (etapa 4: 14 mg, rendimiento del 5%). ¹H RMN. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,1 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (sa, 1,0 Hz, 2H), 7,75 (sa, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (sa, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 6H). EMBR: (calc.) 443,1, (obt.) 444,2 (MH)⁺.

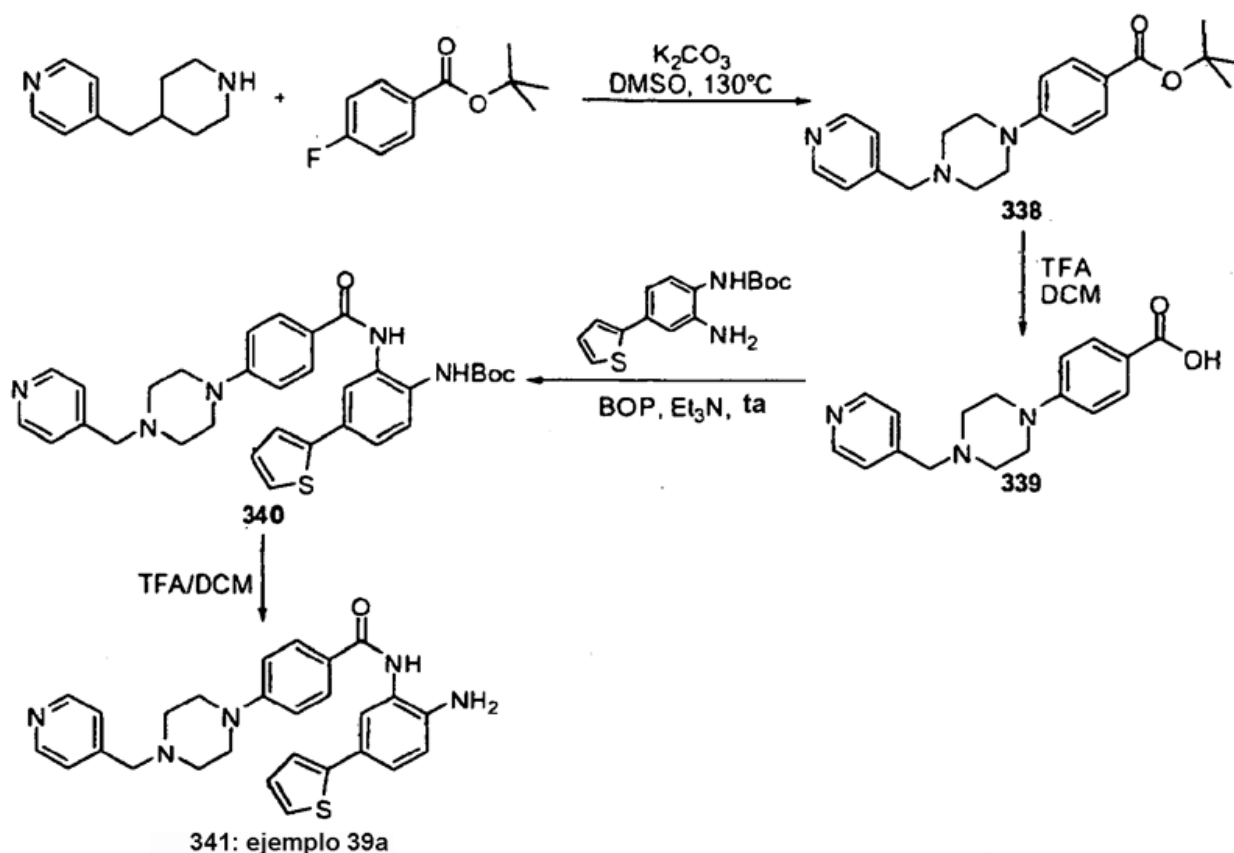
Tabla 19: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 38

Comp.	Ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
337	38b		4-(2-hidroxi-5-(tiofen-3-il)fenilcarbamoi)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,42 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,20 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,51 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H). EMBR: 425,51 (calc.) 426,1 (hallado)

Ejemplo 39a

- 20 N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida (341)

Esquema 39



Etapas 1: 4-(4-(Piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo (338)

- 5 A una disolución de 1-[(4-piridin-4-ilmetil) piperazina (1,00 g, 5,6 mmol) en DMSO (4,5 ml) en un recipiente de presión se añadió 4-fluorobenzoato de t-butilo (1,05 g, 5,4 mmol) seguido por carbonato de potasio (0,74 g, 5,4 mmol). Se cerró el recipiente de presión y se agitó la mezcla a 130°C durante 21 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (300 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en vacío. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 0-5% en DCM para dar el compuesto del título 338 como un sólido rosa (1,34 g, rendimiento del 71%).

EMBR: (calc.) 353,2, (obt.) 354,3 (MH)⁺.

Etapas 2-4: N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida (341)

- 15 Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 2a, etapas 3-5 (esquema 2), pero sustituyendo el compuesto 39 por el compuesto 338, se obtuvo el compuesto del título 341 como un sólido beis (0,105 g, 62%).

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ(ppm): 9,50 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,32 (bt, J = 5,2 Hz, 4H), 2,54 (bt, J = 5,0 Hz, 4H). EMBR: (calc.) 469,2, (obt.) 470,2 (MH)⁺.

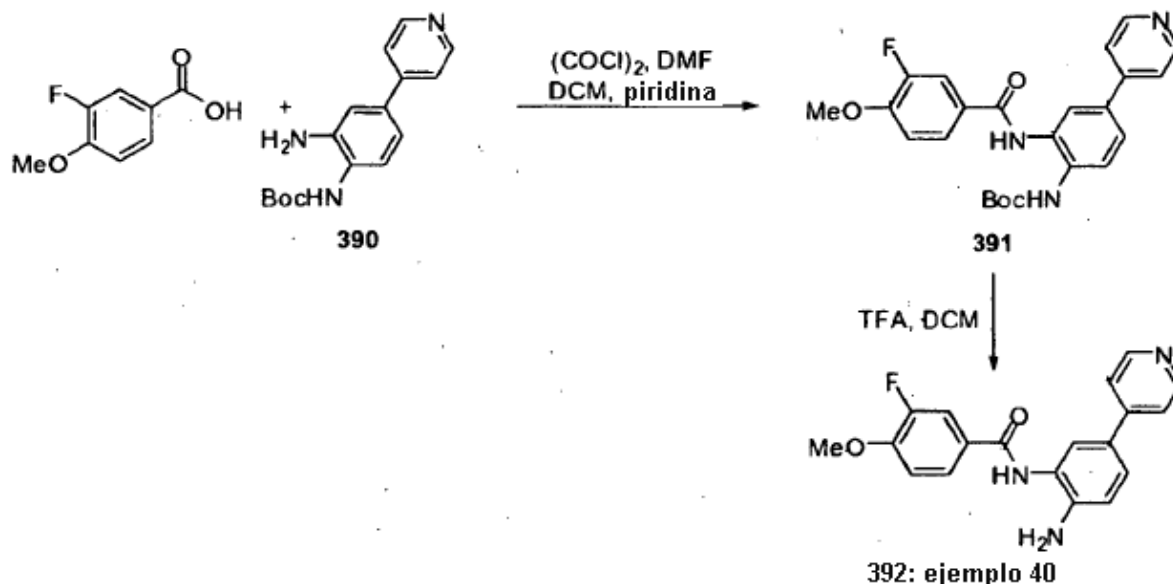
Tabla 20: Caracterización de los compuestos preparados según el esquema 39

Comp.	Ej.	Estructura	Nombre	Caracterización
342	39b		N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J=4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,74 (dt, J=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J=7,6, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 4H), 2,52-2,48 (m, 4H). EMBR: (calc.) 469,60 (hallado) 470,3 (MH) ⁺

Ejemplo 40

N-(2-Amino-5-(piridin-4-il)fenil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (392)

5

Esquema 40Etapa 1: 2-(3-fluoro-4-metoxibenzamido)-4-(piridin-4-il)fenilcarbamato de terc-butilo (391)

- 10 A una suspensión de ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (125 mg, 0,736 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron cloruro de oxalilo (0,442 ml, 0,883 mmol) y DMF (2 gotas). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. y se obtuvo una disolución. Se añadió una disolución de compuesto 390 (210 mg, 0,736 mmol) (se sintetizó 390 siguiendo los procedimientos generales B y C partiendo del compuesto 2 y ácido piridin-4-ilborónico) en piridina (10 ml) y se agitó la reacción durante una hora adicional, se extinguió con agua, se disolvió en AcOEt y se lavó con agua.
- 15 Se separó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo a través de Isco (columna 12 g, gradiente de disolvente de EtOAc al 40-100%/hexanos) para dar el compuesto del título 391 como un amarillo claro (60 mg, rendimiento del 18%).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ(ppm) 1H: 9,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (dd, J=4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,68-7,65 (m, 3H), 7,34 (t, J=8,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2. N-(2-Amino-5-(piridin-4-il)fenil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (392)

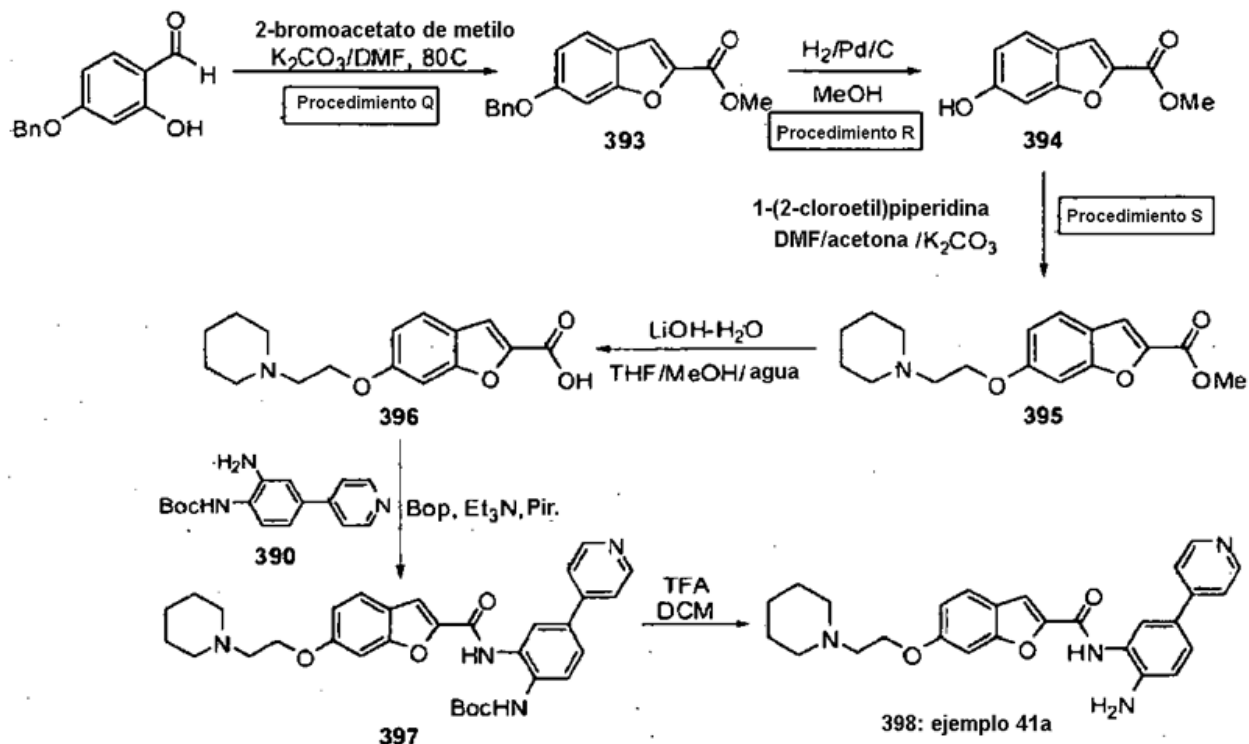
- 25 Siguiendo el procedimiento general G, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (25 mg, rendimiento del 27%).

¹H RMN (MeOD-d₄) δ (ppm) 1H: 8,45 (d, J=4,7 Hz, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 3H), 7,53 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H). EMBR: (calc.) 337,1 (hallado) 338,2 (MH)⁺.

30 Ejemplo 41 a

N-(2-Amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida (398)

Esquema 41

Etapas 1. 6-(Benciloxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (393)

- 5 A una disolución agitada de 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído (10 g, 43,9 mmol) en DMF (60 ml), se añadió bromoacetato de metilo (48,3 mmol, 4,57 ml) y carbonato de potasio (24,2 g, 175,6 mmol). Se calentó la disolución hasta 80°C y se agitó durante 16 h. Se extinguió la reacción con agua (100 ml) y se realizó extracción acuosa con AcOEt (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró. Se logró la purificación a través de cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de AcOEt a del 0-30% en hexano. Esto proporcionó 393 como un sólido amarillo claro (4,5 g, 37%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,68-7,64 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,85 (s, 2H).

Etapas 2. 6-Hidroxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (394)

- 15 A una disolución agitada de 393 (1,2 g, 4,26 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió paladio sobre carbón (250 mg). Se purgó el matraz con gas hidrógeno durante 1 minuto y entonces se agitó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas. Se separó por filtración el paladio a través de Celite y se evaporó el filtrado a través de evaporación rotatoria y se secó el sólido resultante a vacío para proporcionar 394 como un sólido blanco (700 mg, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H).

Etapas 3. 6-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxilato de metilo (395)

- 25 Se agitó una disolución de 394 (350 mg, 1,82 mmol), 1-(2-cloroetil)piperidina (269 mg, 1,82 mmol) y K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) y acetona (10 ml) a 60°C durante 3 h y luego a temperatura ambiente durante 3 días (o hasta la finalización). Se disolvió el producto en bruto en AcOEt y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica y se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo a través de Isco (MeOH al 0-25%/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título 395 como un sólido blanco (330 mg, rendimiento del 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,68-7,62 (m, 2H), 7,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (t, $J=5,9$ Hz, 2H), 2,47-2,40 (m, 4H), 1,48 (quintete, $J=5,5$ Hz, 4H), 1,39-1,35 (m, 2H).

Etapas 4-6. N-(2-Amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida (398)

Seguendo los procedimientos generales P, G y F, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, rendimiento del 25%, última etapa).

- 5 ^1H -RMN (MeOD- d_4) δ (ppm): 8,44 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 5H), 7,18 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 1,63 (quintete, $J=5,7$ Hz, 4H), 1,50 - 1,47 (m, 2H). EMBR: (calc.) 456,2 (hallado) 457,2 (MH)+.

Ejemplo 42a

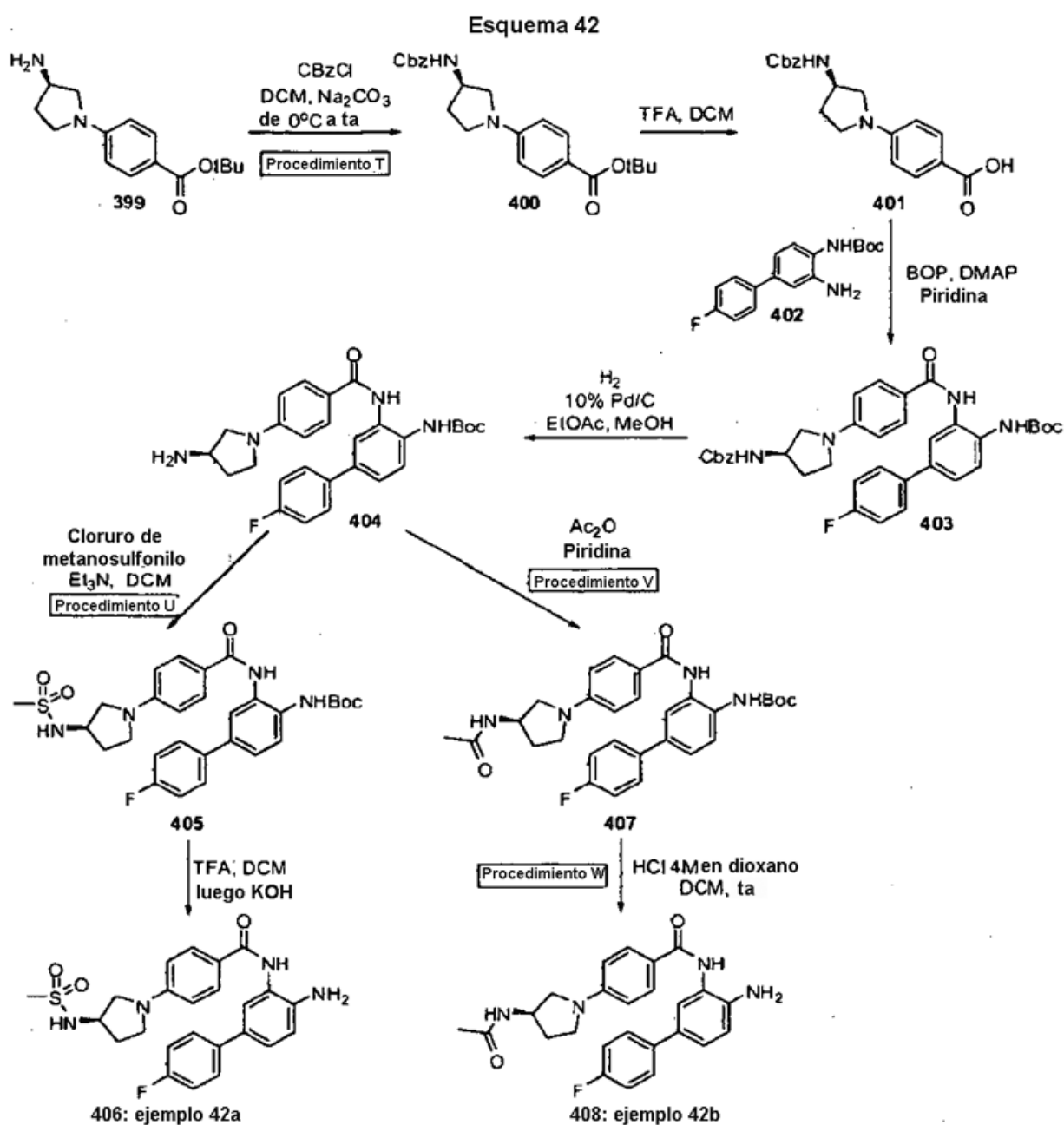
10

(R)-N-(4-Amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(metilsulfonamido)pirrolidin-1-il)benzamida (406)

Ejemplo 42b

15

(R)-4-(3-Acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)benzamida (408)



Etapas 1: (R)-4-(3-(Benciloxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (400)

20

Se añadió Na_2CO_3 (7,81 g, 73,7 mmol) luego CbzCl (6,88 ml, 48,2 mmol) a una disolución de 399 (10,28 g, 39,2 mmol) (se sintetizó 399 siguiendo el procedimiento J partiendo de (R)-pirrolidin-3-amina y 4-fluorobenzoato de terc-butilo) en DCM (196 ml) a 0°C. Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Entonces se extinguió con NH_4Cl saturado, se agitó durante 30 min., se diluyó con DCM, se lavó con salmuera luego con H_2O , se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 400 (16,4 g, cuant.) como un sólido beis.

EMBR: calc. 396,2; hallado 397,2 (MH)⁺.

10 Etapas 2-4: (R)-3-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)benzamido)-4'-fluorobifenil-4-ilcarbamato de terc-butilo (404)

Se sintetizó el compuesto 402 siguiendo los procedimientos generales B y C partiendo del compuesto 2 y ácido 4-fluorofenilborónico. Entonces, siguiendo los procedimientos generales I, F y R, se obtuvo el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 47%, última etapa).

EMBR: calc. 490,2; hallado 491,3 (MH)⁺.

Etapas 5a: (R)-4'-Fluoro-3-(4-(3-(metilsulfonamido)pirrolidin-1-il)benzamido)-bifenil-4-ilcarbamato de terc-butilo (405)

Se enfrió una disolución del compuesto 404 (420 mg, 0,856 mmol) en DCM (2 ml) hasta 0°C y se trató con cloruro de metanosulfonilo puro (148 mg, 1,29 mmol). Se permitió que se calentara la mezcla hasta temperatura ambiente durante 18 h. Se enfrió hasta 0°C, se trató con NaHCO_3 sat. (1 ml), se agitó durante 1,5 h, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO_3 sat., se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título 405 como un sólido marrón (430 mg, 88%) que se usó sin purificación adicional.

EMBR: calc. 568,2; hallado 569,3 (MH)⁺.

Etapas 6a: (R)-N-(4-Amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-metilsulfonamido)pirrolidin-1-il)benzamida (406)

Partiendo del compuesto 405, se siguió el procedimiento general G para dar el compuesto del título 406 como un polvo beis (137 mg, rendimiento del 36%).

¹HNMR: ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,48-7,47 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,10-4,40 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 468,2 (hallado) 469,1 (MH)⁺.

Etapas 5b: (R)-3-(4-(3-Acetamidopirrolidin-1-il)benzamido)-4'-fluorobifenil-4-ilcarbamato de terc-butilo (407)

A una disolución de 404 (0,295 g, 0,601 mmol) en piridina (3,0 ml) bajo nitrógeno se añadió anhídrido acético (1,59 ml, 16,84 mmol) y se agitó la mezcla durante 19 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se evaporó el residuo obtenido con tolueno y se trituró con una mezcla de Et_2O y hexanos. Se filtró el sólido, se secó al aire y entonces se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título 407 como un sólido rosa claro (280 mg, 85%).

EMBR: calc. 532,3; hallado 533,3 (MH)⁺.

Etapas 6b: (R)-4-(3-Acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)benzamida (408)

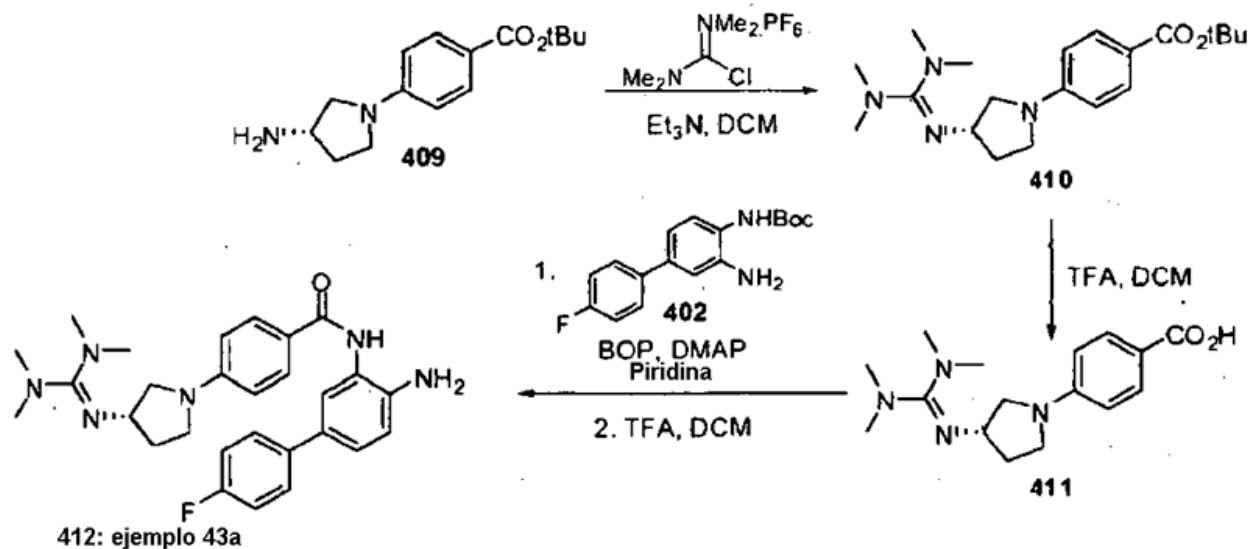
A una suspensión de 407 (0,280 g, 0,526 mmol) en DCM (5 ml) y dioxano (5,0 ml) se añadió HCl en dioxano (2,4 ml, 9,46 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se trituró el residuo obtenido en Et_2O , se filtró y se secó a vacío. Se suspendió el sólido rosa claro en EtOAc , se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido beis que se trituró durante la noche con Et_2O . Entonces se filtró el sólido y se secó a vacío para dar el compuesto del título 408 (167 mg, rendimiento del 69%).

¹H-RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,18 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,37 (sext., J=5,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, J=10,4, 6,4 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,12 (dd, J=10,4, 4,4 Hz, 1H), 2,17 (sext., J=6,8 Hz, 1H), 1,89 (sext., J=6,2 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H). EMBR: calc. 432,20, hallado: 433,2 (MH)⁺.

Ejemplo 43a

(S)-N-(4-Amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(bis(dimetilamino)metilnamino)pirrolidin-1-il)benzamida (412)

Esquema 43



Etapas 1. (S)-4-(3-(Bis(dimetilamino)metilenoamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (410)

- 5 Se agitó una disolución de hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (1,37 g, 4,9 mmol, 1,3 eq.), compuesto 409 (1,01 g, 3,9 mmol) y TEA (1,3 ml, 10 mmol) en DCM seco (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h; se diluyó (DCM), se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 410 (1,31 g, 3,6 mmol, rendimiento del 94%) como una espuma oscura, pura en el 91-95% mediante HPLC. Se usó sin purificación adicional. Se obtuvo el compuesto 409 usando el procedimiento
- 10 general J partiendo del compuesto 4-fluorobenzoato de terc-butilo con (S)-pirrolidin-3-amina).

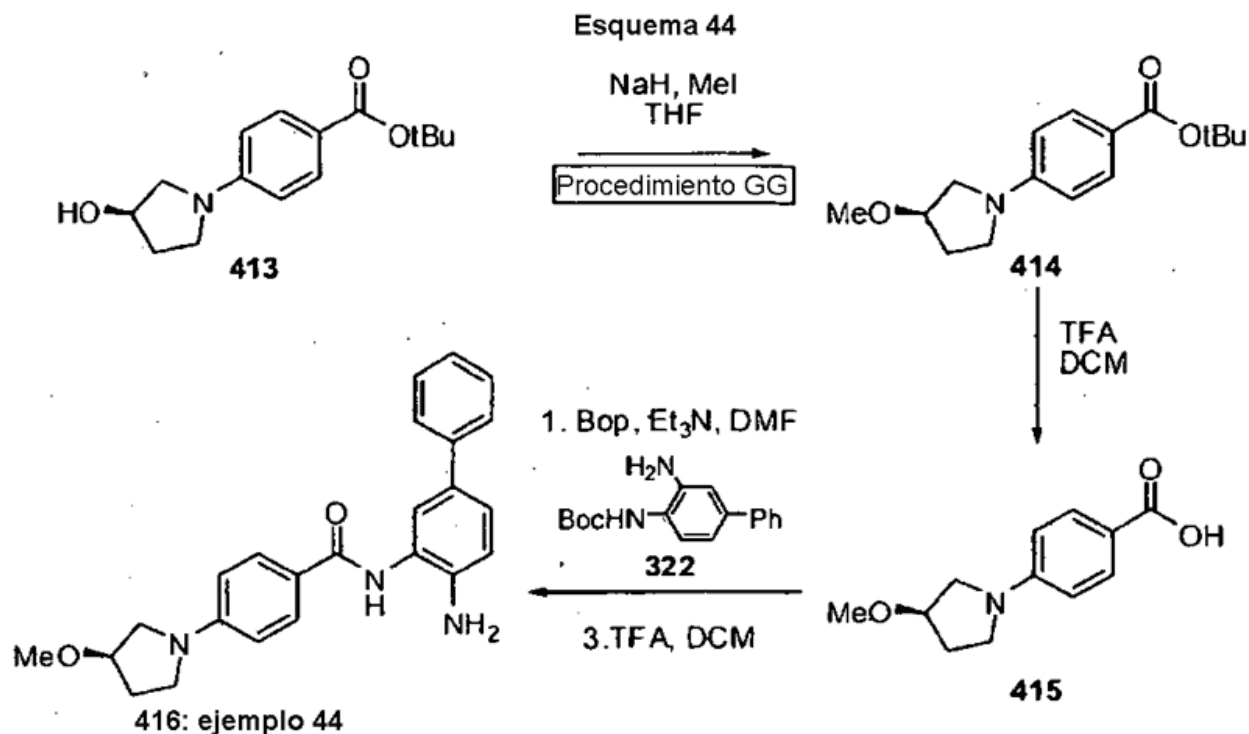
EMBR: (calc.) 360,3 Hallado: 361,3 (MH)⁺.

Etapas 2-4. (S)-N-(4-Amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(bis(dimetilamino)metileno-amino)pirrolidin-1-il)benzamida (412)

- 15 Siguiendo los procedimientos generales I, F y G, se obtuvo el compuesto del título 412 como un sólido amorfo, sal de ácido fórmico tras purificación mediante HPLC semipreparativa (3,0 mg, 6,1 umol, rendimiento del 8%, última etapa).
- 20 ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 8,52 (sa, ácido fórmico), 7,90 (d, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,21 (dt, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,93 (sa, 12H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (sa, 1H). EMBR: (calc.) 488,4 (hallado) 489,4 (MH)⁺

Ejemplo 44a

- 25 (R)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)benzamida (416)



Etapas 1. (R)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (413)

- 5 Partiendo del compuesto de 4-fluorobenzoato de terc-butilo y (R)-pirrolidin-3-ol, se siguió el procedimiento general J para proporcionar el compuesto 413. Entonces, se añadió NaH (0,395 g, 9,87 mmol) a una disolución del compuesto 413 (2,0 g, 7,59 mmol) en THF (38 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 min., se añadió yodometano (0,617 ml, 9,87 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se extinguió la mezcla con salmuera seguido por una extracción con EtOAc (3x). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto en bruto 413 como un sólido amarillo (1,47 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EMBR: (calc.) 277,2 (hallado) 278,3 (MH)⁺

15 Etapas 2-4. (R)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)benzamida (416)

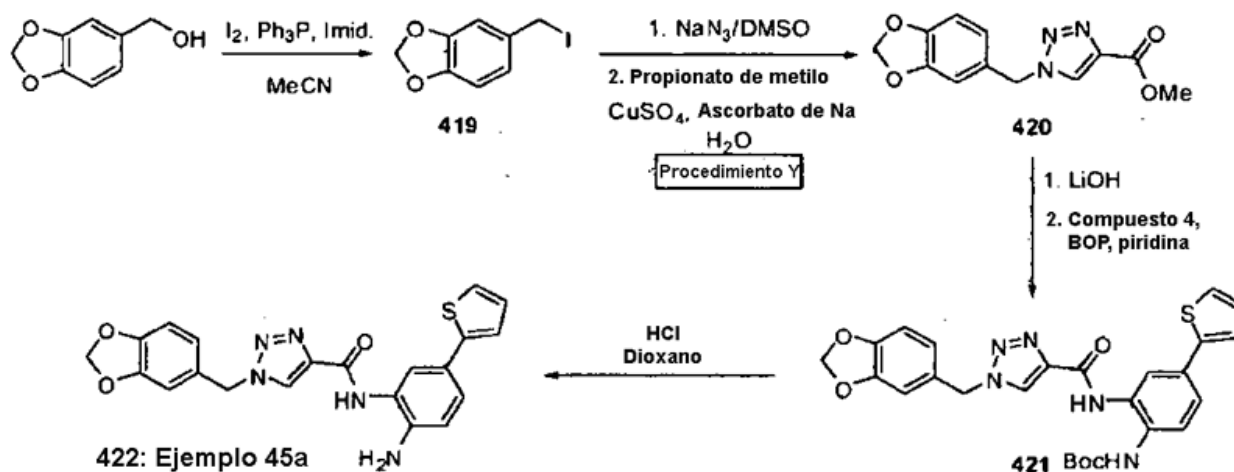
Partiendo de 414, se siguieron los procedimientos generales I, F (con 322) y G para proporcionar el compuesto del título 416 como un sólido blanco (140 mg, 20%, última etapa),

- 20 ¹H-RMN (MeOD-d₄) δ (ppm): 7,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=7,2, 1,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,14-4,0 (m, 1H), 3,54 (dd, J=11,0, 4,7 Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H). EMBR: (calc.) 387,2 (hallado) 388,3 (MH)⁺.

25 Ejemplo 45a

N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (422)

Esquema 45



Etapas 1. 5-(Yodometil)benzo[d][1,3]dioxol (419)

- 5 Se añadió benzo[d][1,3]dioxol-5-ilMeOH (1,0 g, 6,57 mmol) en una única porción a una disolución del yodo (2,00 g, 7,89 mmol), imidazol (537 mg, 7,89 mmol) y PPh_3 (2,07 g, 7,89 mmol) en MeCN (10 ml) a 0°C. Se agitó la reacción durante 1 h y se extinguió mediante vertido en una disolución saturada de tiosulfato de sodio. Se extrajo el producto con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. Se eliminó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo sólido amarillo en AcOEt al 25% en hexanos y se filtró a través de un lecho de sílice. Se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título 419 (1,70 g, rendimiento del 99%) y se usó sin purificación adicional.

EMBR: (calc.) 262,0 (hallado) 134,9 (M-I)+.

Etapas 2. 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (420)

- 15 Se disolvió el compuesto 419 (1,72 g, 6,57 mmol) en una disolución 0,5 M de azida sódica (13,1 ml, 6,57 mmol) en DMSO (2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extinguió mediante vertido en una disolución saturada de tiosulfato de sodio. Se extrajo el compuesto con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró para dar una disolución amarilla. Entonces se añadió agua (2,5 ml) seguido por ascorbato de sodio sólido (130 mg, 0,657 mmol), propionato de metilo (553 mg, 0,657 mmol) y disolución ac. de $CuSO_4$ 1 M (0,2 ml) para dar una disolución amarilla. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente para dar una suspensión de color mostaza. Se añadió agua hasta que se formó una suspensión, se filtró, se lavó con agua y se secó para generar el compuesto del título 420 (1,05 g, rendimiento del 63%) como un sólido de color mostaza.

25 EMBR: (calc.) 262,1 (hallado) 262,2 (MH)⁺

Etapas 3-5. N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (422)

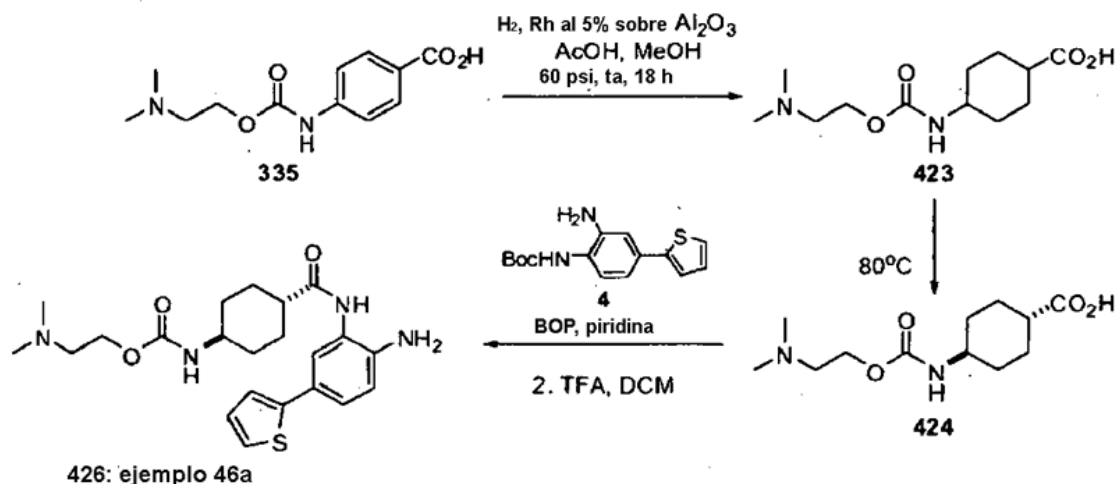
- 30 Siguiendo los procedimientos generales P, F y W, se obtuvo el compuesto del título 422 como un polvo gris (32 mg, rendimiento del 16%, última etapa).

¹H-RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,3 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,6, 5,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,59 (s, 2H). EMBR: (calc.) 419,1 (hallado) 420,2 (MH)⁺

Ejemplo 46a

(Trans)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)ciclohexilcarbamato de 2-(dimetilamino)etil (426)

Esquema 46



Etapas 1-2. Ácido trans-4-((2-(dimetilamino)etoxi)carbonilamino)ciclohexanocarboxílico (424)

- 5 Se agitó una suspensión del compuesto 335 (1,0 g, 3,96 mmol) y Rh al 5% sobre Al_2O_3 (350 mg) en AcOH (5 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite y se evaporó el filtrado para proporcionar el compuesto del título 423 que se disolvió en HCl 2 N (920 ml) y se agitó a 80°C durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó en agua, se enfrió hasta -78°C y se liofilizó durante 5 días para proporcionar el compuesto del título 424 como un sólido blanco (820 mg, 82%).

10 EMBR: (calc.) 258,2 (hallado) 259,2 (MH)⁺.

Etapas 3-4. (Trans)-4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)-ciclohexilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo (426)

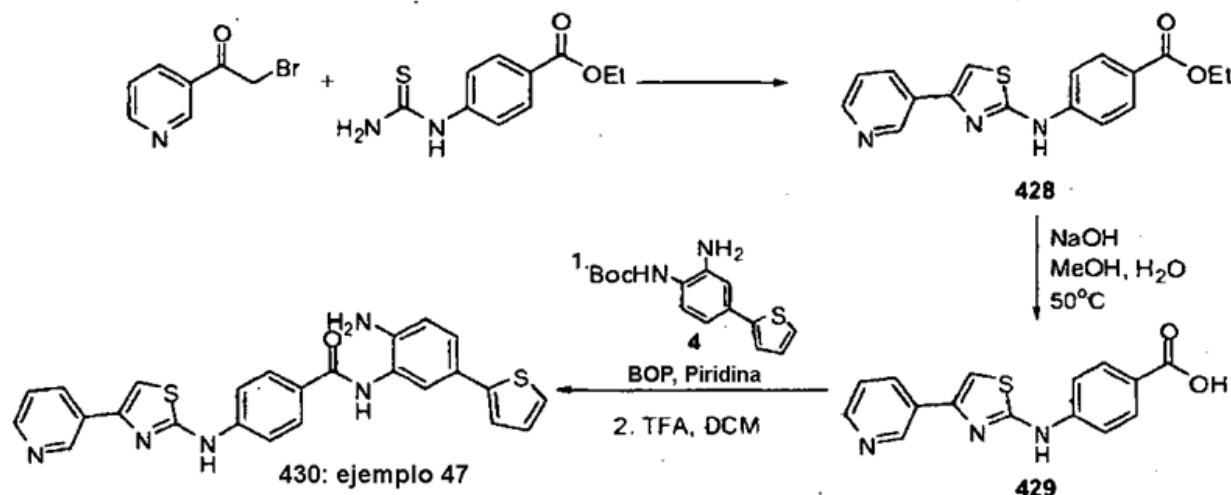
- 15 Siguiendo los procedimientos generales F y G, se obtuvo el compuesto del título 426 como un sólido naranja (460 mg, 81%, última etapa).

1H-RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,18 (s, 1H), 7,46 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,2, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,52 (m, 4H). EMBR: (calc.) 430,7 (hallado) 431,3 (MH)⁺.

Ejemplo 47a

25 N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)benzamida (430)

Esquema 47



Etapas 1. 4-(4-(Piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)benzoato de etilo (428)

Se añadió 4-tioureidobenzoato de etilo (209 mg, 0,935 mmol) a una disolución caliente (50°C) de 2-bromo-1-(piridin-3-il)etanona (250 mg, 0,88 mmol) en agua (5 ml) y se agitó a 50°C durante 5 h. Se filtró el precipitado para proporcionar el compuesto del título 428 como un sólido amarillo (476 mg, húmedos) que se usó sin purificación adicional.

EMBR: (calc.) 325,0 (hallado) 326,0 (MH)⁺.

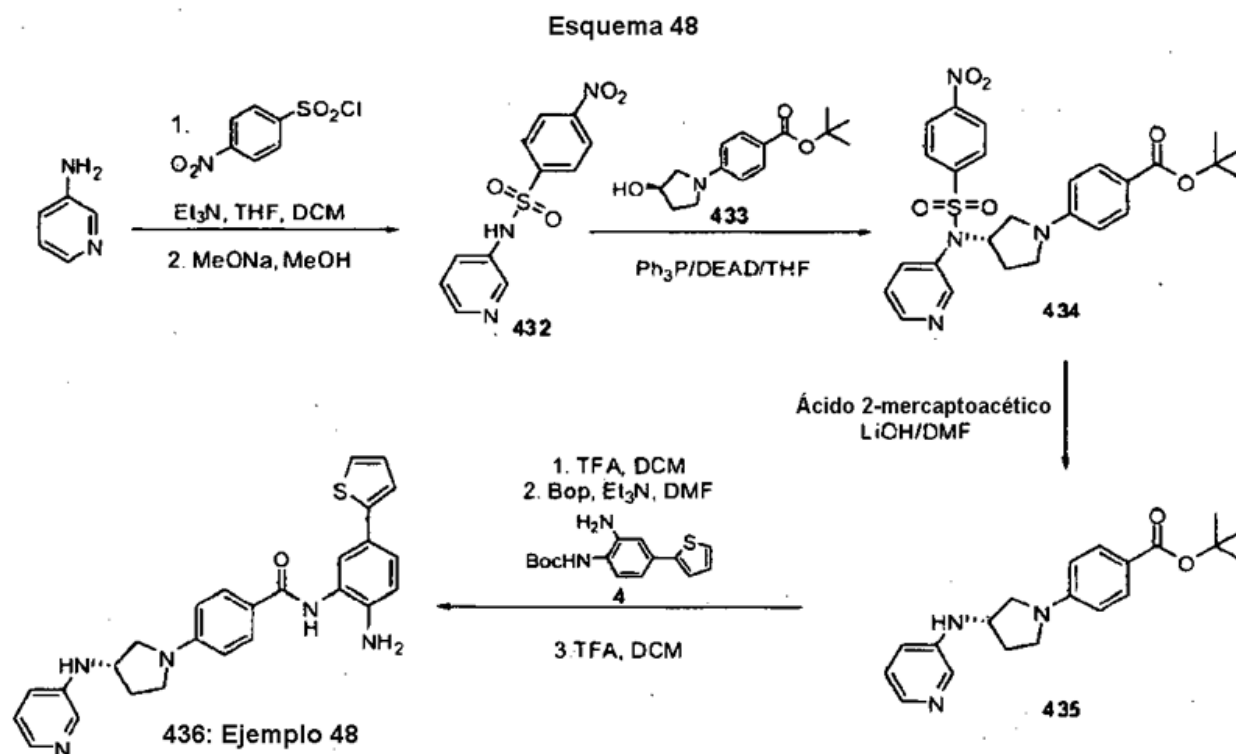
Etapas 2-4. N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(4-(piridin-3-il)tiazol-2-ilamino)-benzamida (430)

Partiendo de 428, se siguieron los procedimientos generales P, F y G para proporcionar el compuesto del título 430 como un sólido amarillo (30 mg, 24%, última etapa, aislado como una sal de TFA).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,77 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,63 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,53 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 1H). EMBR: 469,58 (calc.) 470,0 (hallado).

Ejemplo 48a

(S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (436)



Etapas 1: N-p-Nosil-3-piridina (432):

A una disolución agitada de 2-aminopiridina (3,03 g, 32,2 mmol) en THF (15 ml) se añadieron sucesivamente DCM (30 ml), cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (1,50g, 68,7 mmol) y Et₃N (9,88 ml, 70,9 mmol). La disolución se volvió naranja y se formó un precipitado. Se permitió agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se suspendió el residuo sólido en MeOH (200 ml). A la suspensión se añadió un gran exceso (>10 eq) de metóxido de sodio, se agitó la mezcla a 50°C durante 3 h, se extinguió con HCl 1 N (2 ml) y se concentró a presión reducida a 80°C hasta que el volumen llegó a ser ~ 50 ml. Se acidificó adicionalmente la disolución concentrada con HCl 1 N hasta pH neutro. Se filtró el precipitado formado para proporcionar el compuesto del título (7,67 g, rendimiento del 85%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,88 (s, 1H), 8,36 (d, J=9,0 Hz, 2H), 8,28 (dd, J=6,1, 1,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J=8,4, 2,7, 1,6 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J=8,2, 4,7, 0,8 Hz, 1H). EMBR: calc. 279,0, hallado, 280,1 (MH)⁺.

Etapas 2: 4-((S)-3-N-p-Nosil(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (434)

A una disolución del compuesto 432 (6,00 g, 21,5 mmol) en THF (100 ml), se añadieron sucesivamente carbinol 433 (5,66 g, 21,5 mmol) (el compuesto 433 se obtuvo usando el procedimiento J partiendo del compuesto 4-fluorobenzoato de terc-butilo con (R)-pirrolidin-3-ol), trifenilfosfina (6,76 g, 25,8 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (4,06 ml, 25,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/Hex (40:60) como eluyente para proporcionar el compuesto del título 434 (4,68 g, rendimiento del 42%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 8,58 (dd, J=4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J=8,0 Hz, 2H), 8,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=9,0, 2H), 7,72 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,61 (ddd, J=8,0, 2,5, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,2, 4,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J=9,0 Hz, 2H), 5,17 (quint., J=8,2 Hz, 1H), 3,77 (dd, J=10,4, 7,2 Hz, 1H), 3,36 (dd, J=10,4, 6,7 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=15,1, 7,8 Hz, 1H), 3,06 (td, J=12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,55 (s, 9H). EMBR: calc. 524,2, hallado 525,3 (MH⁺).

Etapa 3: 4((S)-3-(Piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (435)

A una disolución del compuesto nitro 434 (4,68 g, 8,92 mmol) en DMF (45 ml), se añadieron sucesivamente hidróxido de litio (1,31 g, 31,2 mmol) y ácido tioglicólico (930 ml, 13,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a vacío a 80°C y se repartió el residuo entre EtOAc y H₂O. Se recogió la fase orgánica y se extrajo con HCl 1 N. Se recogió la fase ácida y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃. Se formó un precipitado blanco que se extrajo con EtOAc. Se lavó la disolución de EtOAc con salmuera, se secó sobre MSO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título 435 (1,65 g, rendimiento del 54%) como un sólido blanco.

¹H NMR: (Acetona-d₆) δ (ppm): 8,08 (d, J=2,2 Hz, 1H), (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,09 (dd, J=8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J=8,2, 2,7, 1,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,54 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,32 (sext., J=5,3 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=10,2, 5,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=17,0, 7,2 Hz, 1H), 3,47 (td, J=8,0, 5,1 Hz, 1H), 3,31 (dd, J=10,2, 3,9 Hz, 1H), 2,44 (sext., J=7,8 Hz, 1H), 2,13 (sext., J=5,1 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H). EMBR: calc. 339,2, hallado 340,3 (MH⁺).

Etapas 4-6. (S)-N-(2-Amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(3-(piridin-3-ilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (436)

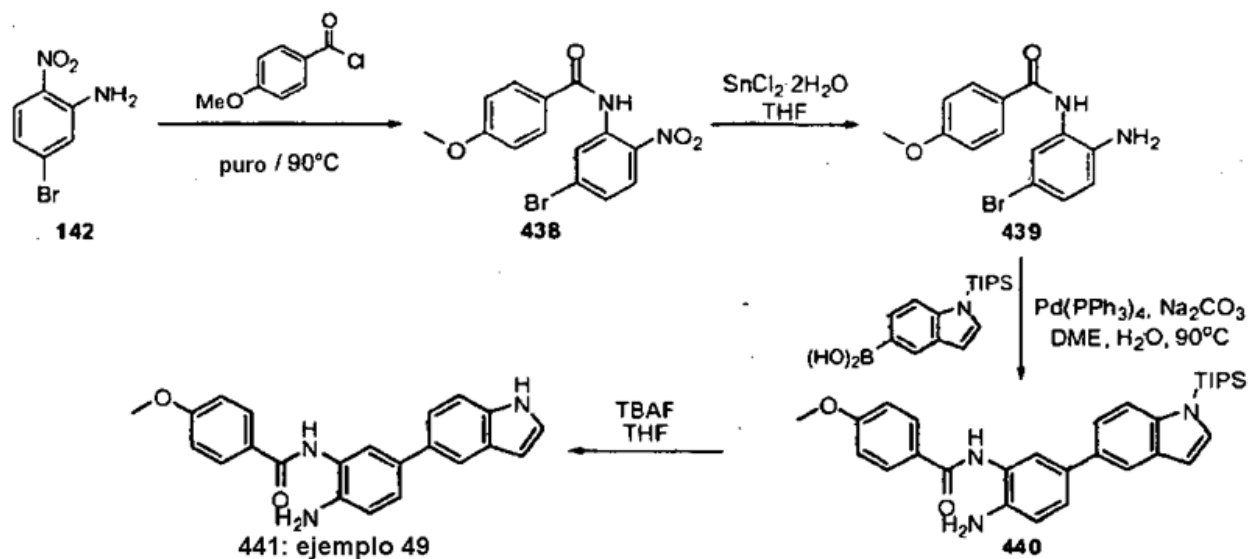
Partiendo del compuesto 435, se siguieron los procedimientos generales 1, N y G para proporcionar el compuesto del título 436 como un sólido beis (720 mg, rendimiento del 73%, última etapa).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=8,2, 4,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=5,1, 3,3 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,18 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (sext., J=6,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J=9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,19 (dd, J=9,8, 3,5 Hz, 1H), 2,32 (sext., J=6,3 Hz, 1H), 1,98 (sext., J=5,9 Hz, 1H). EMBR: 455,6 (calc.) 456,1 (hallado).

Ejemplo 49a

N-(2-Amino-5-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metoxibenzamida (441)

Esquema 49



Etapas 1-2. N-(2-Amino-5-bromo-fenil)-4-metoxi-benzamida (439)

- 5 En un matraz de fondo redondo, secado a la llama, se añadieron la anilina 142 (10,66 g, 49,09 mmol) y cloruro de 4-metoxibenzoilo (8,37 g, 49,09 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Se agitaron los sólidos fundidos durante la noche para dar el compuesto 438 como un sólido amarillo-marrón. Entonces se añadió THF (250 ml) y se trató la disolución con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (55,38 g, 245,45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó aproximadamente la mitad del THF, entonces se añadieron EtOAc y NaHCO_3 sat. Se extrajo la sal de estaño
- 10 precipitada mediante filtración y se realizó un tratamiento final en el filtrado con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Se evaporó la mayoría del EtOAc, entonces se añadió hexano y se recogió el precipitado mediante filtración para dar el compuesto del título 439 como un polvo beis (13,40 g, rendimiento del 85%).
- 15 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,52 (s, 1H), 7,93 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Etapas 3. N-(2-Amino-5-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-il)fenil)-4-metoxibenzamida (440)

- 20 Partiendo del compuesto 439, se siguió el procedimiento general B (sin usar POT y usando Na_2CO_3 en lugar de K_2CO_3), para proporcionar el compuesto del título 440 (14 mg, rendimiento del 5%).

EMBR: 513,3 (calc.) 514,5 (hallado).

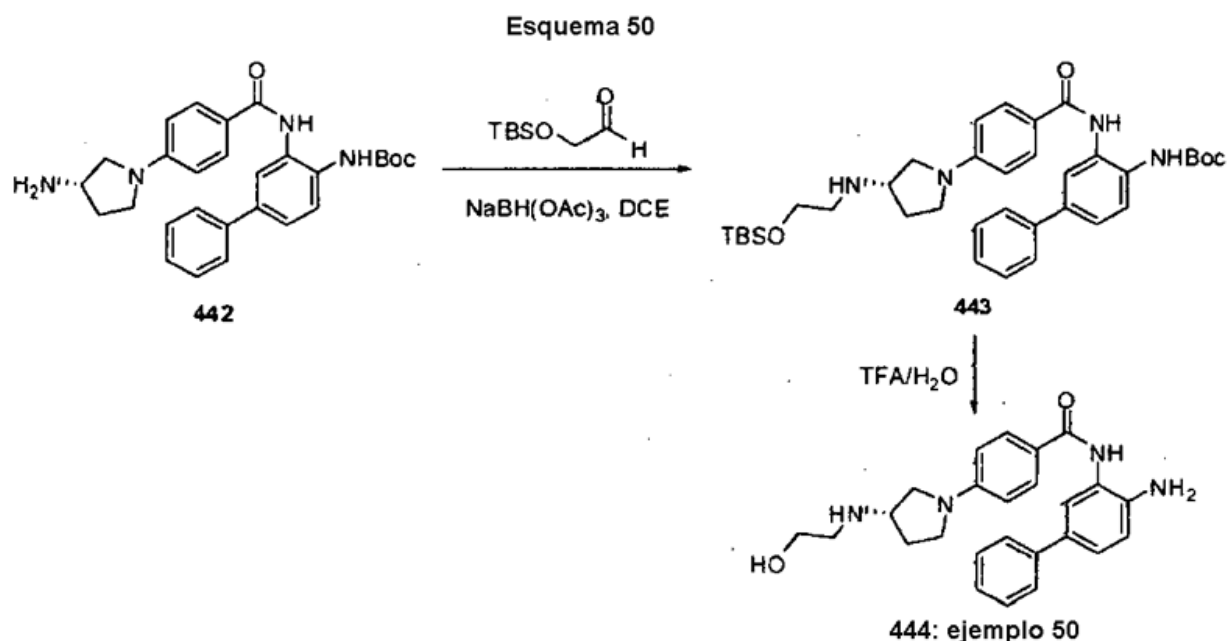
25 Etapas 4. N-(2-Amino-5-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metoxibenzamida (441)

- Se añadió TBAF (26 ml) a una disolución de 440 (14 mg, 0,027 mmol) en THF (50 ml), se agitó 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con etilo, se lavó con agua, se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró. Se purificó el compuesto mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título 441 (5,4 mg, rendimiento del 56%).
- 30

EMBR: 357,4 (calc.) 358,3 (hallado).

Ejemplo 50

- 35 (S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-hidroxietilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (444)



Etapla 1. (S)-3-(4-(3-(2-(Terc-butildimetilsililo)etilamino)pirrolidin-1-il)benzamido)bifenil-4-ilcarbamato de terc-butilo (443)

Partiendo de (S)-pirrolidin-3-amina y 4-fluorobenzoato de terc-butilo, se sintetizó el compuesto 442 de la misma forma que el compuesto 404 (esquema 42, ejemplo 42a) siguiendo los procedimientos generales J, T, I, F (usando el compuesto 322) y R. Entonces, partiendo de 442, se siguió el procedimiento general DD para proporcionar el compuesto del título 443 como una espuma beis (133 mg, rendimiento del 22%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,66 (s, 1H), 8,76 (sa, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,65 (dd, 7,60 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 (tt, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,50 (dd, $J=9,8$, 6,2 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,07 (dd, $J=10,0$, 4,8 Hz, 1H), 2,68 (td, $J=6,0$, 2,8 Hz, 2H), 2,13 (sext., $J=6,2$ Hz, 1H), 1,81 (sext., $J=6,2$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). EMBR: (Calc.): 630,4 (hallado) 631,4 (MH) $^+$

Etapla 2. (S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-443-(2-hidroxietilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (444)

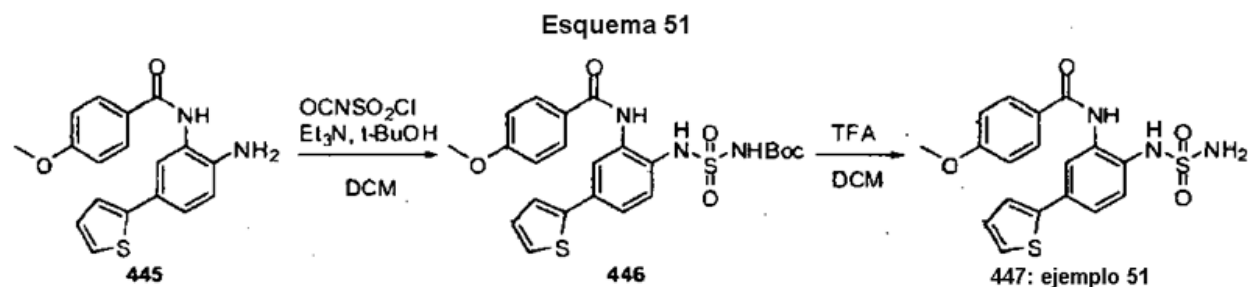
Se agitó una disolución de 443 (0,13 g, 0,206 mmol) en TFA (0,392 ml) y agua (0,021 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo obtenido en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat. y NaCl sat. Se secó la fase orgánica con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta un sólido marrón. La tritución en Et_2O generó el compuesto del título 444 como un polvo beis (70 mg, rendimiento del 82%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,56 (dd, $J=8,4$, 1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J=8,2$, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (tt, $J=7,4$, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,04 (sa, 2H), 4,80 (sa, 1H), 3,55 (sa, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,79 (sa, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,98 (sa, 1H).

EMBR: Calc. 416,2; Hallado: 417,3 (MH) $^+$.

Ejemplo 51

4-Metoxi-N-(2-(sulfamoilamino)-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida (447)



Etapa 1. N-(2-(4-Metoxibenzamido)-4-(tiofen-2-il)fenil)sulfamoil-carbamato de terc-butilo (446)

Partiendo del compuesto 4 y cloruro de 4-metoxibenzoilo se sintetizó el compuesto 445 siguiendo el procedimiento general K y G. Entonces, se añadió t-BuOH (0,08 ml, 0,80 mmol) gota a gota a una disolución a 0°C de cloruro de sulfurisocianatídico (0,07 ml, 0,80 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió una disolución del compuesto 445 (260 mg, 0,80 mmol) en DCM (2 ml) y se añadió Et₃N (0,3 ml, 2,40 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se extinguió con agua, se extrajo 3 veces con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando MeOH al 5% en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título 446 (365 mg, 90%) como un sólido blanco.

EMBR: Calc. 503,1; Hallado: 526,2 (M+Na)⁺.

Etapa 2. 4-Metoxi-N-(2-(sulfamoilamino)-5-(tiofen-2-il)fenil)benzamida (447)

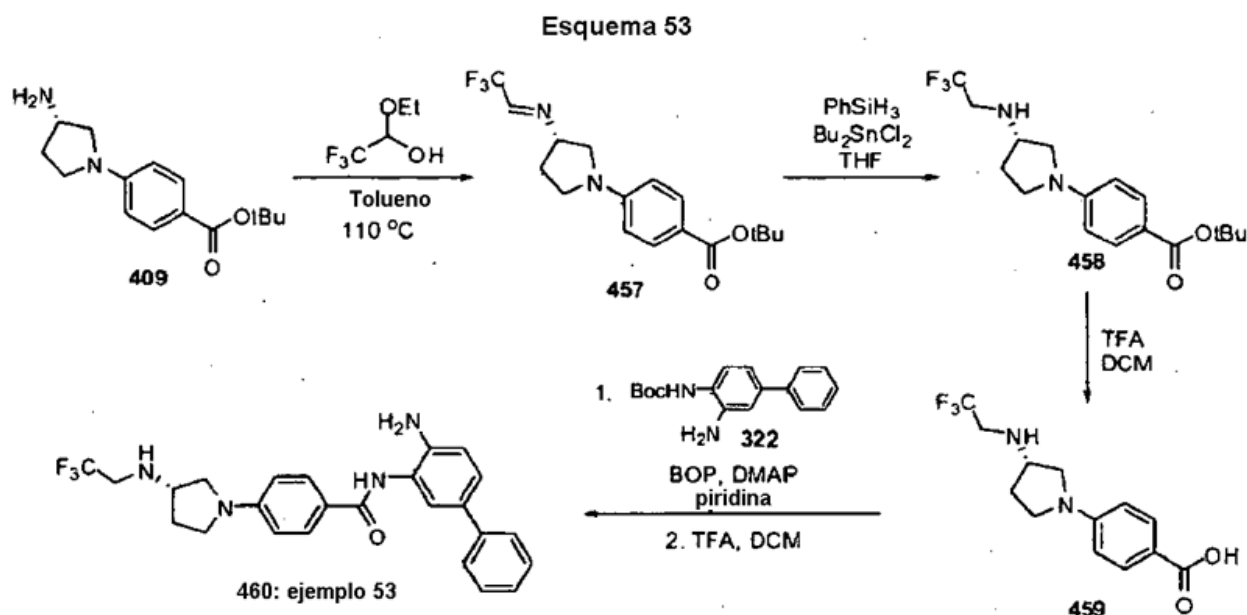
Siguiendo el procedimiento general G, se obtuvo el compuesto del título 447 como un sólido blanco (70 mg, rendimiento del 21%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,70 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,9Hz, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,22 (s, 2H), 7,14 (m, 3H), 3,84 (s, 3H).

EMBR: (calc.) 403,5 (hallado) 404,0 (MH)⁺

Ejemplo 53

(S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (460)

Etapa 1. 4-(3-(2,2,2-Trifluoroetilidenamino)pirrolidin-1-il)benzoato (457)

Se calentó una disolución del compuesto 409 (1,2 g, 4,57 mmol) y 1-etoxi-2,2,2-trifluoroetanol (1,65 g, 11,4 mmol) en tolueno (23 ml) hasta 120°C durante 16 h con un aparato Dean-Stark. Se añadió más 2,2,2-trifluoroetanol (1,65 g, 11,4 mmol) y se agitó la reacción durante 2 h extra. Entonces se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título 457 (1,26 g, rendimiento del 81%)

¹H-RMN (MeOD-d₄) δ(ppm): 8,98 (d, J=5,7 Hz, 2H), 8,57 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,09 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,51 (dt, J=7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 4,62 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,02 (quin., J=7,0 Hz, 2H), 1,70 (quin., J=7,0Hz, 2H), 1,50-1,45 (m, 6H)

Etapa 2. (S)-4-(3-(2,2,2-Trifluoroetilamino)pirrolidin-1-il)benzoato de terc-butilo (458)

Se añadieron bicloruro de dibutilestaño (28 mg, 0,09 mmol) y fenilsilano (365 mg, 3,37 mmol) a una suspensión de 457 (1,05 g, 3,07 mmol), en THF (6,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente, se

diluyó con AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título 458 (647 mg, rendimiento del 61%) como un sólido blanco.

5 EMBR: (calc.) 344,2 (hallado) 345,2 (MH)⁺.

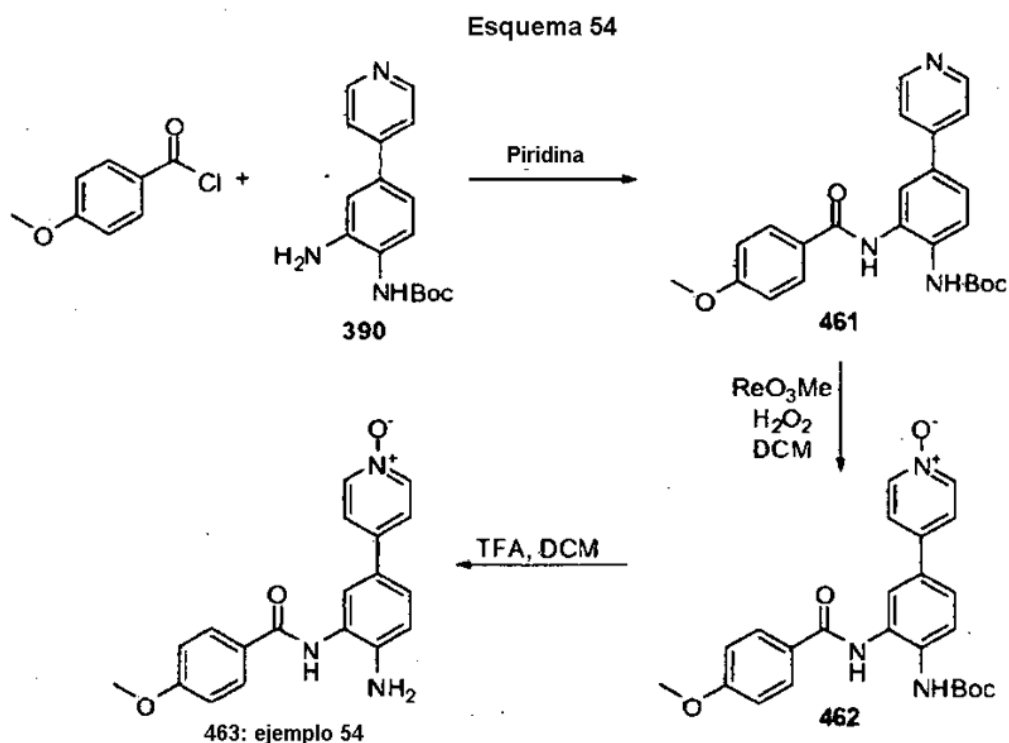
Etapas 3-5. (S)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida (460)

10 Partiendo del compuesto 458, se siguieron los procedimientos generales I, F y G para proporcionar el compuesto del título 460 (61 mg, rendimiento 15%, última etapa).

¹H-RMN (MeOD-d₄) δ (ppm): 7,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=8,2, 1,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 2H), 7,35 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (tt, J=7,2, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,64-3,33 (m, 6H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 1H). EMBR: (calc.) 454,49 (hallado) 455,3 (MH)⁺

Ejemplo 54

20 1-Óxido de 4-(4-amino-3-(4-metoxibenzamido)fenil)piridina (463)



Etapas 1. 2-(4-Metoxibenzamido)-4-(piridin-4-il)fenilcarbamato de terc-butilo (461)

25 Partiendo del compuesto 390 y cloruro de 4-metoxibenzoilo, se siguió el procedimiento general K para proporcionar el compuesto del título 461 como una espuma naranja (560 mg, rendimiento del 76%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,85 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,62 - 8,59 (m, 2H), 7,98 - 7,94 (m, 3H), 7,75 - 7,64 (m, 4H), 7,08 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

30

Etapas 2. 1-Óxido de 4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxibenzamido)fenil)piridina (462)

35 Se agitó una disolución del compuesto 461 (0,55 g, 1,31 mmol) y ReO_3Me (33 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) 5 min., se añadió H_2O_2 al 35% (0,14 ml, 1,53 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se añadió AcOEt. Se filtró el precipitado blanco y se lavó con AcOEt y MeOH (5 ml) para proporcionar el compuesto del título 462 (350 mg, 61%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 3H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,08 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

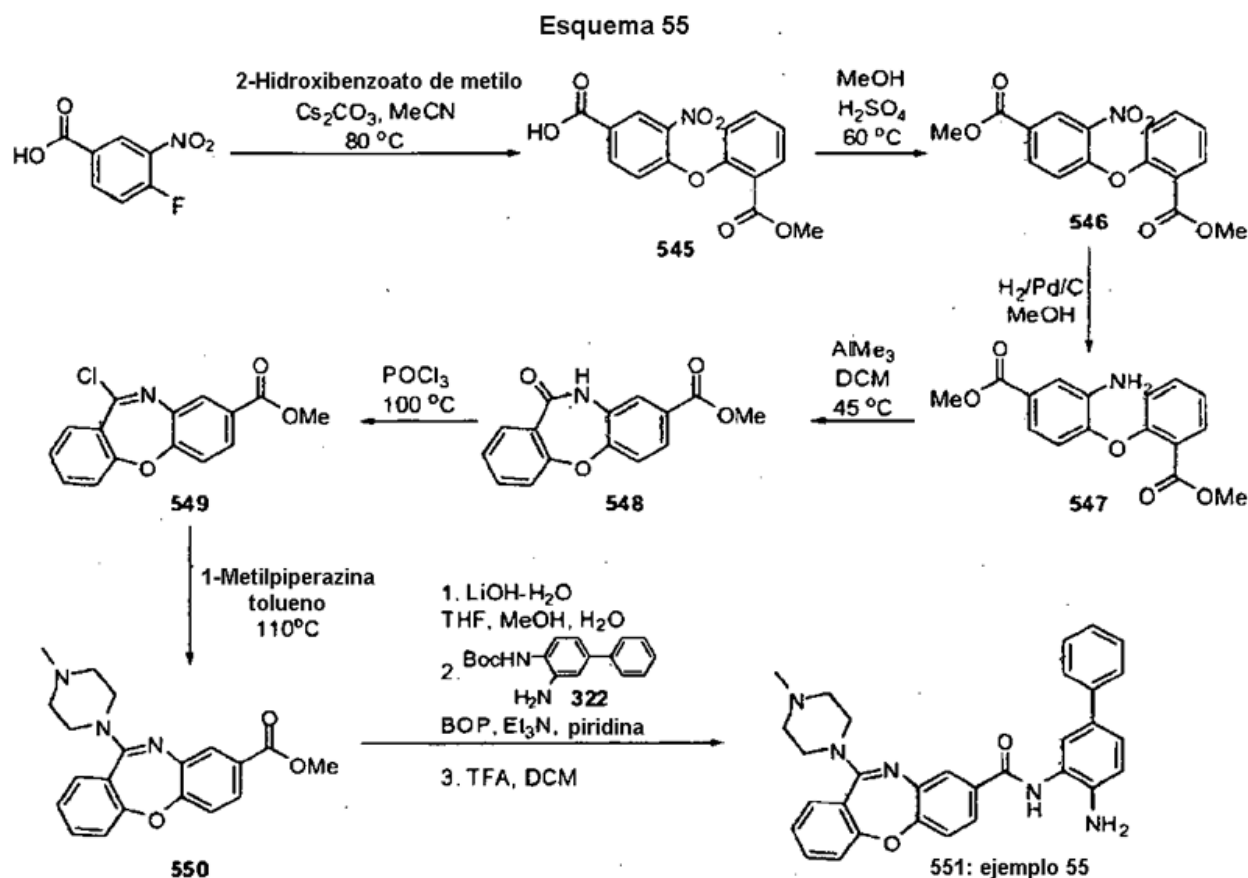
Etapas 1-Óxido de 3-4-(4-amino-3-(4-metoxibenzamido)fenil)piridina (463)

Partiendo del compuesto 462, se siguió el procedimiento general G para proporcionar el compuesto del título 463 como un sólido amarillo oscuro (110 mg, rendimiento del 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 8,13 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,44 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). EMBR: (calc.) 335,1 (hallado) 336,3 (MH^+)

Ejemplo 55

(E)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-11-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamida (551)

Etapas 1. Ácido 4-(2-(metoxycarbonil)fenoxi)-3-nitrobenzoico (545)

Se disolvieron ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (5,0 g, 27,0 mmol), 2-hidroxibenzoato de metilo (4,11 g, 27,0 mmol) y Cs_2CO_3 (18,49 g, 56,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y se agitó a 80°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt y se lavó con HCl 1 M y agua. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título 545 (7,55 g, 88%) como una espuma amarilla clara.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,49 (td, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,2$, 0,8 Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H).

Etapas 2. 4-(2-(Metoxycarbonil)fenoxi)-3-nitrobenzoato de metilo (546)

Se añadió H_2SO_4 concentrado (3 ml) a una disolución del compuesto 545 (7,5 g, 23,64 mmol) en MeOH (80 ml) y se agitó a 60°C durante 16 h. Se eliminó MeOH a vacío y se disolvió el producto en bruto en AcOEt y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título 546 (6,2 g, 79%) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ (ppm): 8,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,8$, 1,3 Hz, 1H),

7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,50 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

Etapas 3. 3-Amino-4-(2-(metoxicarbonil)fenoxi)benzoato de metilo (547)

5 Partiendo del compuesto 546, se siguió el procedimiento general C para proporcionar el compuesto del título 547 (535 mg, rendimiento del 95%) como un aceite amarillo.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,82 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

Etapas 4. 11-Oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxilato de metilo (548)

15 Se agitó una disolución del compuesto 547 (3,2 g, 10,62 mmol) y AlMe₃ (6,37 ml, 12,75 mmol) en DCM (40 ml) a 45°C durante 16 h y se extinguió con agua. Se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con agua y HCl 1 M. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria. Se trituró el residuo con AcOEt, se filtró, se lavó con AcOEt y se purificó a través de Isco empleando un gradiente de disolvente de AcOEt a del 0 al 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título 548 (1,01 g, 35%) como un sólido blanco.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,68 (s, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

25 Etapas 5. (E)-11-Clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxilato de metilo (549)

30 Se suspendió el compuesto 548 (1,00 g, 3,71 mmol) en POCl₃ (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 3 h. Se eliminó el POCl₃ en un evaporador rotatorio. Se disolvió el producto en bruto en acetato de etilo y se lavó con disolución de Na₂CO₃ 2 M, luego con disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente con salmuera. Se separó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para proporcionar compuesto 549 (1,069 g, 100%) como un sólido naranja que se recogió sin purificación adicional.

Etapas 6. (E)-11-(4-Metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxilato de metilo (550)

35 Se disolvieron el compuesto 549 (1,06 g, 3,68 mmol) y 1-metilpiperazina (0,818 ml, 7,37 mmol) en tolueno (40 ml) y se agitó a 110°C durante 16 h. Se eliminó el tolueno en el evaporador rotatorio. Se disolvió el producto en bruto en acetato de etilo y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria. Se purificó el residuo a través de Isco empleando un gradiente de disolventes del 0 al 50% de metanol : acetato de etilo para proporcionar el compuesto 550 (0,86 g, 66%) como un sólido blanco.

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,31 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s a, 4H), 2,47 - 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

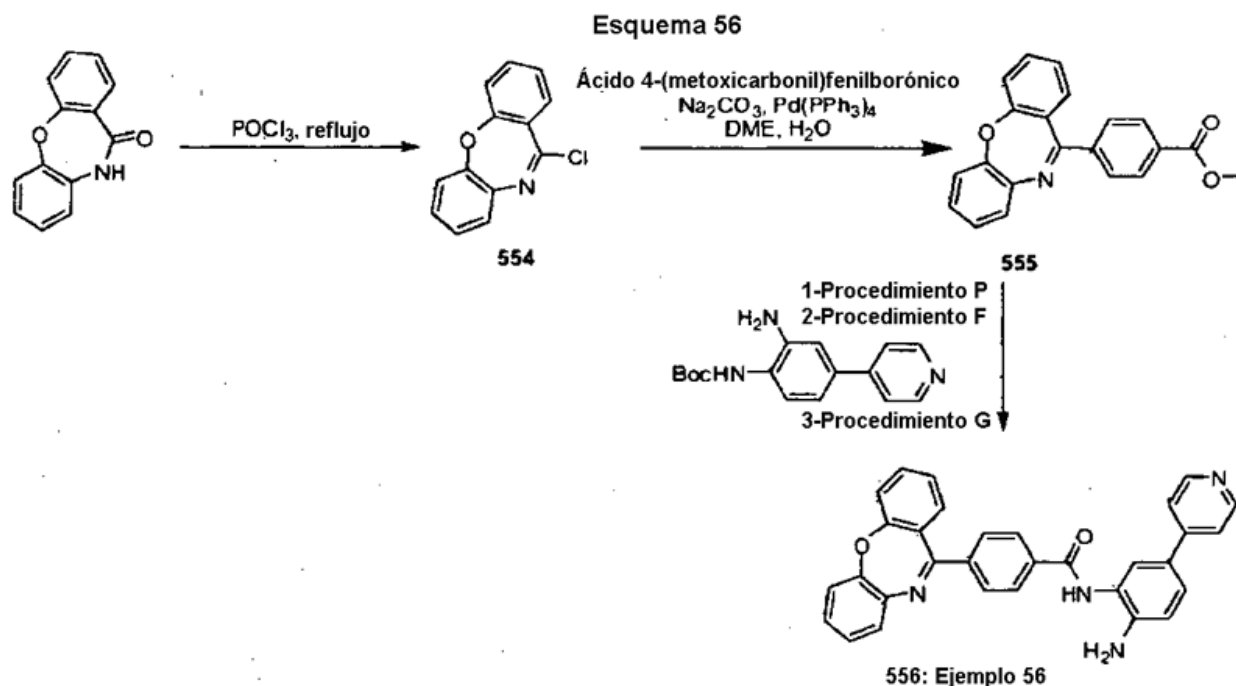
Etapas 7-9. (E)-N-(4-Aminobifenil-3-il)-11-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamida (551)

45 Partiendo del compuesto 550, se siguieron los procedimientos generales P, F y G para proporcionar el compuesto del título 551 como un sólido blanco (120 mg, rendimiento del 90%, última etapa).

50 ¹H-RMN (MeOD-d₄) δ (ppm): 7,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 7H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,60 (s a, 4H), 2,61 (s a, 4H), 2,38 (s, 3H). EMBR: (calc.) 503,2 (hallado) 504,5 (MH)⁺.

Ejemplo 56

55 (Z)-N-(2-Amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (556)



Etapas 1: (E)-11-Clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (554)

- 5 Se agitó una disolución de 10,11-dihidrodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11-ona (1,00 g, 4,74 mmol) y oxicluro de fósforo (40 ml) durante 5 h a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en AcOEt y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite naranja. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc (10%) en hexanos para proporcionar 554 (939 mg, 86%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 229,0 (hallado) 230,1 (MH)⁺.

Etapas 2: (Z)-4-(Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de metilo (555)

- 15 A una disolución de 554 (229 mg, 1,00 mmol) en DME (3 ml) se añadió ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (216 mg, 1,20 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,065 mg, 0,056 mmol) y Na₂CO₃ (ac.) 2 N (1,5 ml, 3,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 90°C. Entonces se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se vertió en AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc (15%) en hexanos para proporcionar 555 (327 mg, 99%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 329,1 (hallado) 330,3 (MH)⁺.

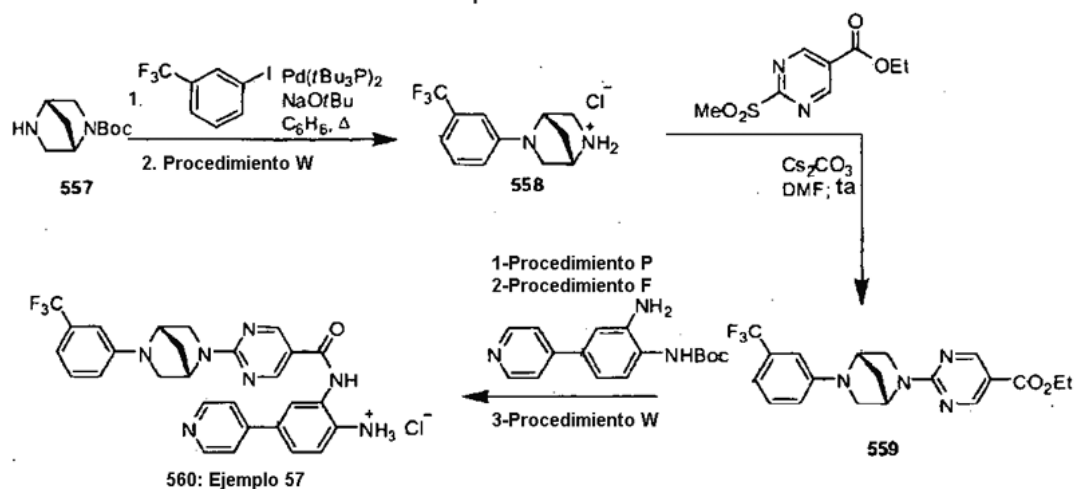
Etapas 3-5: (Z)-N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (556)

- 25 Partiendo del compuesto 555, se siguieron los procedimientos generales P, F y G para proporcionar el compuesto del título 556 como un sólido amarillo (100 mg, rendimiento del 19%, última etapa). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm) 1H: 9,91 (s, 1H), 8,50 (d, J= 5,6 Hz, 2H), 8,14 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,58 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,19 (dd, J= 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 482,5 (hallado) 483,4 (MH)⁺.

Ejemplo 57

- 30 Cloruro de 4-(piridin-4-il)-2-(2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamido)bencenamónio (560)

Esquema 57



Etapas 1: Cloruro de ((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-5-aza-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptano (558)

- 5 Se disolvieron (S,S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (557) (7,3 g, 36,8 mmol) y bis(tri-
butilfosfina)paladio (0) (0,05 g, 0,098 mmol) en benceno (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno para dar una
suspensión naranja. Entonces se añadieron 3-yodobenzotrifluoruro (6,93 ml, 47,9 mmol) y terc-butoxido de sodio
(7,78 g, 81 mmol) y se dejó agitar la mezcla a 110°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura
ambiente, se filtró a través de Celite® y se decoloró el filtrado con carbón activado. Se eliminó el disolvente a vacío y
se suspendió el residuo sólido en hexanos y se trituró y se filtró para obtener el carbamato (8,9 g,) como un polvo
blanquecino. A este polvo se añadió dioxano (25,7 ml) para dar una suspensión amarillo-naranja que se enfrió hasta
0°C y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 64,3 ml, 257 mmol). Se disolvió
el sólido y se dejó que la mezcla volviera hasta temperatura ambiente a lo largo de 4 h. Se filtró la suspensión hasta
obtener la sal de clorhidrato 558 como un sólido tostado (6,82g, 66%). EMBR: 243,1 (calc.) 243,1 (hallado).

Etapas 2: 2-((1S,4S)-5-(3-(Trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxilato de etilo (559)

- Se suspendieron el compuesto 558 (500 mg, 1,794 mmol) y carbonato de cesio (1461 mg, 4,49 mmol) en DMF (5
ml) para dar una suspensión amarilla. Entonces se añadió 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (496 mg,
2,153 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se diluyó la mezcla con agua y acetato
de etilo. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, luego con salmuera y se secó con MgSO_4 . Se eliminó el
disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 25-50% en hexanos) para
obtener el compuesto 559 como un sólido blanco (313 mg, 45%). EMBR: 392,1 (hallado) 393,2 (MH)⁺.

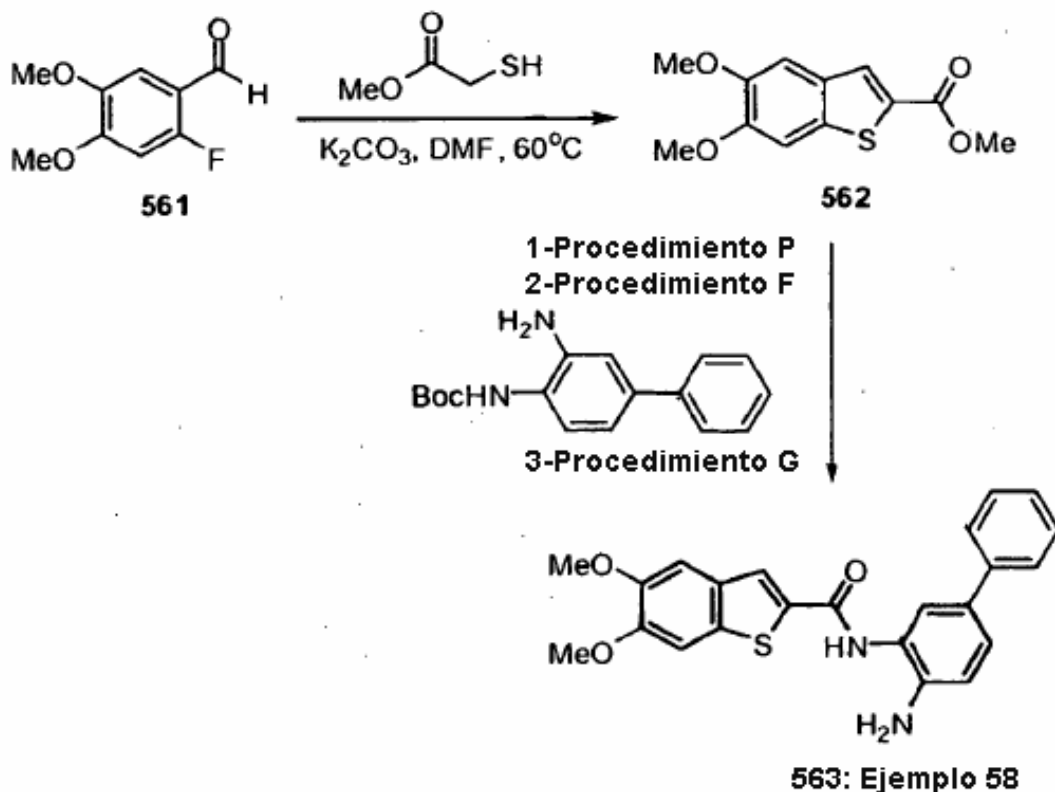
Etapas 3-5: Cloruro de 4-(piridin-4-il)-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamido)benzenammonio (560)

- Partiendo del compuesto 559, se siguieron los procedimientos generales P, F y W para proporcionar el compuesto
del título 560 como un sólido naranja (17 mg, rendimiento del 29%, últimas dos etapas). ¹H-RMN (CD_3OD) δ (ppm):
1H: 9,10 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H),
7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,28 (m, 2H).
EMBR: (calc.) 531,2 (hallado) 532,6 (MH)⁺.

Ejemplo 58

N-(4-aminobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxamida (563)

Esquema 58

Etapa 1: 5,6-Dimetoxibenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo (562)

- 5 A una disolución agitada de 561 (1,09 g, 5,92 mmol) en DMF (20 ml) se añadió tioglicolato de metilo (6,51 mmol, 0,58 ml) y carbonato de potasio (2,45 g, 17,76 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 60°C y se dejó agitar durante 15 horas. Se retiró el DMF a través de evaporación rotatoria y se realizó la extracción acuosa con acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio antes de retirarse el disolvente bajo presión reducida y se secó a vacío el sólido resultante. Esto proporcionó 562 como un sólido blanco (1,14 g, 77%). ¹H-RMN (DMSO) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 2-4: N-(4-Aminobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (563)

- 15 Partiendo del compuesto 562, se siguieron los procedimientos generales P, F y G para dar el compuesto del título 563 como un sólido amarillo (38,6 mg, rendimiento del 41%, etapa).

¹H-RMN (DMSO) δ (ppm) 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,25 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). EMBR: (calc.) 404,5 (hallado) 405,4 (MH)⁺.

- 20 Los procedimientos generales A a HH usados para sintetizar los compuestos de esta invención se describen en la tabla 1. Un ejemplo específico de cada procedimiento general se proporciona en la etapa indicada de un ejemplo particular. Los sustratos y los métodos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas con el fin de facilitar la síntesis de los compuestos dentro del alcance de la presente invención.

Tabla 21: Procedimientos generales y condiciones de reacción

Proc.	Esq.	Ej.	Etapas	Condiciones de reacción
A	1	1a	1	$R^1-NH_2 \xrightarrow[2. NaOH, THF, 80^\circ C]{1. Boc_2O, DMAP, THF} R^1-\overset{H}{N}-Boc$
B	1	1a	2	$Ar^1-Br + Ar^2-B(OH)_2 \xrightarrow[DME, H_2O; 80^\circ C]{Pd(PPh_3)_4, POT, K_2CO_3} Ar^1-Ar^2$

C	1	1a	3	$\begin{array}{ccc} \text{R}^1\text{NO}_2 & \xrightarrow[\text{EtOAc} \circ \text{MeOH}]{\text{H}_2, \text{Pd/C}} & \text{R}^1\text{NH}_2 \\ & \circ & \\ \text{R}^1\text{CH=CHR}^2 & \xrightarrow[\text{EtOAc} \circ \text{MeOH}]{\text{H}_2, \text{Pd/C}} & \text{R}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^2 \end{array}$
D	1	1a	4	$\text{XCH}_2\text{R}^3 + \text{R}^1\text{NH-R}^2 \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}, \text{ta}]{\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DME}; \text{ta}} \text{R}^1\text{N(R}^2\text{)CH}_2\text{R}^3$
E	1	1a	5	$\text{R}^1\text{C(=O)OR} \xrightarrow[110^\circ\text{C}]{2\text{N HCl}} \text{R}^1\text{C(=O)OH}$
F	1	1a	6	$\text{R}^1\text{C(=O)OH} + \text{Ar}^1\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{BOP, DMAP, piridina}]{\text{BOP, piridina} \circ \text{BOP, Et}_3\text{N, piridina}} \text{R}^1\text{C(=O)NH-Ar}^1$
G	1	1a	7	$\text{Ar}^1\text{NH-Boc} \xrightarrow{\text{TFA, DCM}} \text{Ar}^1\text{NH}_2$
H	2	2a	2	$\text{Ar}^1\text{-X} + \text{CH}_2=\text{CHC(=O)OR}^2 \xrightarrow[\text{DIPEA, DMF, } 120^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_2, \text{POT}} \text{Ar}^1\text{-CH=CHC(=O)OR}^2$
I	2	2a	3	$\text{R}^1\text{C(=O)OtBu} \xrightarrow{\text{TFA, DCM}} \text{R}^1\text{C(=O)OH}$
J	37	37a	1	$\text{R}^1\text{NH-R}^2 + \text{X-Ar}^1 \xrightarrow[\text{DMSO, } 90-130^\circ\text{C} \circ \text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMSO, } 90-130^\circ\text{C}]{90-130^\circ\text{C}} \text{R}^1\text{N(R}^2\text{)-Ar}^1$
K	6	6a	1	$\text{R}^1\text{C(=O)Cl} + \text{R}^2\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{piridina}]{\text{Et}_3\text{N, DCM}} \text{R}^1\text{C(=O)NH-R}^2$
L	6	6a	2	$\text{BrCH}_2\text{R}^3 + \text{R}^1\text{NH-R}^2 \xrightarrow[\text{DCM, Acetona}]{\text{K}_2\text{CO}_3, \text{NaI}} \text{R}^1\text{N(R}^2\text{)CH}_2\text{R}^3$
M	10	10a	1	$\text{R}^1\text{NH-R}^2 + \text{EtOOC-C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{S} \xrightarrow{\text{DME, ta}} \text{R}^1\text{N(R}^2\text{)-C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{S-CO}_2\text{Et}$
N	29	29a	1	$\text{R}^1\text{C(=O)OH} + \text{Ar}^1\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{BOP, Et}_3\text{N}} \text{R}^1\text{C(=O)NH-Ar}^1$

O	34	34b	3	$R^1-O-Ac \xrightarrow[\text{NH}_3, \text{MeOH}]{Et_3N, \text{MeOH}} R^1-OH$
P	37	37a	3	$R^1-C(=O)-O-R^2 \xrightarrow[\text{MeOH, THF, H}_2\text{O}]{LiOH \cdot H_2O} R^1-C(=O)-OH$ También se considera el uso de NaOH o KOH en vez de LiOH.H₂O.
Q	41	41a	1	$R^1-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-\text{CHO} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF, 80}^\circ\text{C}]{\text{2-bromoacetato de metilo}} R^1-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}-\text{C(=O)OMe})-\text{CHO}$
R	41	41a	2	$R^1-O-Bn \text{ o } R^1-NH-Cbz \xrightarrow[\text{MeOH}]{H_2, Pd/C 10\%} R^1-OH \text{ o } R^1-NH_2$
S	41	41a	3	$R^2-N(R^1)-CH_2CH_2-Cl + HO-Ar^1 \xrightarrow[\text{DMF, acetona}]{K_2CO_3} R^2-N(R^1)-CH_2CH_2-O-Ar^1$
T	42	42a	1	$R^1-NH_2 \xrightarrow[\text{de } 0^\circ\text{C a ta}]{\text{CBzCl, DCM, Na}_2\text{CO}_3} R^1-NHCbz$
U	42	42a	5a	$R^1-NH_2 \xrightarrow[\text{Et}_3N, \text{DCM}]{R^2SO_2Cl \text{ o } (R^2SO_2)_2O} R^1-NH-SO_2-R^2$
V	42	42b	5b	$R^1-OH \xrightarrow[\text{Piridina}]{Ac_2O \text{ o } AcCl} R^1-O-Ac$
W	42	42b	6b	$R^1-NH-Boc \xrightarrow[\text{Dioxano o DCM}]{HCl 4M \text{ en dioxano}} R^1-NH_2$
X	33	33a	1	$O=C=N-C_6H_4-C(=O)OEt \xrightarrow[\text{R}^1OH, \text{THF, ta}]{\text{R}^1OH, \text{THF, ta}} R^1-O-C(=O)-NH-C_6H_4-C(=O)OEt$
Y	45	45a	2	$Ar^1-CH_2-X \xrightarrow[\text{CuSO}_4, \text{Ascorbato de Na, H}_2\text{O}]{1) NaN_3/\text{DMSO}, 2) \text{Propionato de metilo}} Ar^1-CH_2-N=N-C(=O)OMe$
Z	7	7a	2	$R^3-CHO + HN(R^1)-R^2 \xrightarrow[\text{DME}]{PhSiH_3, BuSnCl_2} R^3-CH_2-N(R^1)-R^2$
AA	25	25a	1	$HN(R^1)-R^2 \xrightarrow[\text{2. R}^3OH]{1. CDI, \text{piridina; ta}} R^1-N(R^2)-C(=O)-OR^3$

BB	24	24a	2	$\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^1 \end{matrix} \xrightarrow[2. \text{R}^3\text{OH}]{1. \text{Trifosgeno, DCM}} \text{R}^1 \text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{O} \end{matrix} \text{R}^3$
CC	7	7a	1	$\text{R}^1 \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{OH} \end{matrix} \xrightarrow[\text{o cloruro de oxalilo, Et}_3\text{N, DCM}]{\text{SOCl}_2, \text{DMF}_{\text{cat}}, \text{DCE}} \text{R}^1 \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{Cl} \end{matrix}$
DD	20	20a	7	$\text{R}^3 \text{CHO} + \text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^1 \end{matrix} \xrightarrow[\text{DCE}]{\text{NaHB(OAc)}_3} \text{R}^3 \text{CH}_2 \text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^1 \end{matrix}$
EE	10	10a	2	$\text{R}^1 \text{S} \text{Ar} \xrightarrow[\text{DCM}]{m\text{CPBA}} \text{R}^1 \text{S} \begin{matrix} \text{Ar} \\ \text{O}_2 \end{matrix}$
FF	14	14a	4	$\text{Ar}^1 \text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF, MeOH, H}_2\text{O}]{\text{SnCl}_2, \text{NH}_4\text{OAc}} \text{Ar}^1 \text{NH}_2$
GG	44	44	1	$\text{R}^1 \text{OH} + \text{X} \text{R}^2 \xrightarrow[\text{THF o DMF}]{\text{NaH}} \text{R}^1 \text{O} \text{R}^2$
HH	28	28a	3	$\text{HO} \text{R}^1 + \text{HN} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix} \xrightarrow[\text{THF}]{\text{DEAD, PPh}_3} \text{R}^1 \text{N} \begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R}^3 \end{matrix}$ $\text{HO} \text{R}^1 + \text{HO} \text{R}^2 \xrightarrow[\text{THF}]{\text{DEAD, PPh}_3} \text{R}^1 \text{O} \text{R}^2$

$\text{Ar}^1, \text{Ar}^2, \text{Ar}^3$ = Pueden ser un resto clínico apropiado durante esta reacción. Éstos incluyen pero no se limitan a arilo o heteroarilo, alquenilo y alquinilo.

- 5 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ = Pueden ser un resto clínico apropiado durante esta reacción. Éstos incluyen pero no se limitan a arilo, heteroarilo, alquilo, heterociclilo y cicloalquilo.

X = halógeno

- 10 Los compuestos 56-58, 61-72, 320 y 372-389 descritos en esta invención se preparan partiendo del material de partida correspondiente y siguiendo la secuencia preparativa (procedimiento general de A a O) indicado en la tabla 21.

Tabla 22: Caracterización y secuencia preparativa de los compuestos sintetizados

Ej.	Comp.	Material de partida	Estructura	Nombre	Caracterización	Secuencia preparativa
-----	-------	---------------------	------------	--------	-----------------	-----------------------

4a	56			2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3',4',5'-trimetoxibifenil-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (dd, J=21,1, 7,6 Hz, 2H), 7,58 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (d, J=5,1Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J=3,3 Hz, 1H), de 7,05 a 7,03 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). EMBR: calc. 460,2, hallado 461,2 (MH) ⁺	K, B, G
4b	57			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(1H-pirazol-4-il)-benzamidina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,69 (s, 1H), 8,14(s, 1H), de 8,12 a 8,07 (m, 1H), 7,7 (t, J=9,0 Hz, 2H), 7,40 (t, J=7,6 Hz, 2H), de 7,28 a 7,27 (m, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,97 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,2 Hz, 1H). EMBR: calc. 360,1, hallado 361,1.	K, B, G
4c	58			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-6-(tiofen-2-il)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,00 (s, 1H), 9,05 (dd, J=14,4, 2,4Hz, 2H), 8,56 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,03 (dd, J=4,8,3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H). EMBR: calc. 376,5, hallado 377,9	K, B, G
5a	61			2,2,2-trifluoroacetato de N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(piridin-3-il)benzamidina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,99 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,1Hz, 1H), 8,47 (s, J=7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (dd, J=21,7, 6,7 Hz, 2H), 7,76 (t, J=5,1Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), de 7,39 a 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J=2,5 Hz, 1H), de 7,07 a 7,05 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H).	F, G
5b	62			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), de 7,34 a 7,25 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,21 (s, 2H). EMBR: calc. 337,1, hallado 378,1.	F, G

5c	63			N-(2-amino-5-(tiófen-2-il)fenil)-6-(2-pirrolidin-1-il)etil)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 9,04 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J= 8,2 Hz, 1H), de 7,45 a 7,43 (m, 2H), 7,34 (dd, J= 5,1,1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J= 3,5, 0,98 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 5,1,3,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,67 (m, 4H), 1,26-1,22 (m, 3H), 0,84 (t, J= 6,9 Hz, 2H). EMBR: calc. 392,2, hallado 393,2.	F, G
5d	64			N-(2-amino-5-(tiófen-2-il)fenil)-6-morfolino-nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,52 (s,1H), 8,75 (s, J= 2,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J= 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J= 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,70 (t, J= 4,8 Hz, 4H), 3,58 (t, J= 4,8 Hz, 4H). EMBR: calc. 380,1, hallado 381,1.	F, G
5e	65			N-(2-amino-5-(tiófen-2-il)fenil)-3-(1H-pirrol-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (dd, J=15,5, 7,4 Hz, 2H), 7,58 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J=2,2 Hz, 3H), 7,35 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 3,5 Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,82 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J=2,2 Hz, 1H). EMBR: calc. 359,1, hallado 360,1.	F, G
5f	66			N-(2-amino-5-(tiófen-2-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=4,9, 0,98 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J= 3,5,0,98 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,1,3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). EMBR: calc. 368,1, hallado 369,0.	F, G

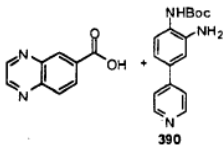
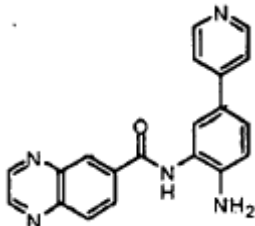
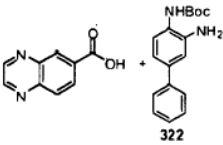
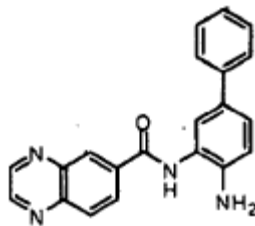
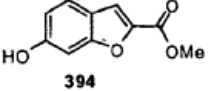
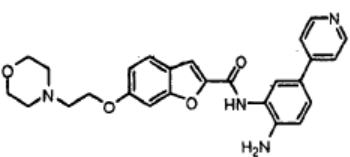
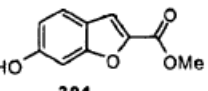
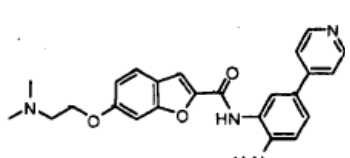
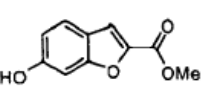
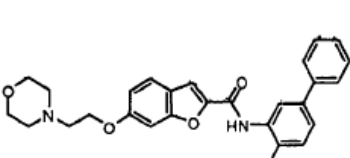
5g	67			N-(2-amino-5-(tiopen-2-il)fenil)-5-(morfolinometil)furan-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 7,40 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=3,7, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 6H), 2,42-2,39 (m, 4H). EMBR: calc. 383,5, hallado 384,1.	F, G
5h	68			N-(2-amino-5-(tiopen-2-il)fenil)-6-(1H-pirazol-1-il)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,95 (sa, 1H), 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,55 (dd, J1=8,8 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=3,2, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=2,6, 1,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H). EMBR: calc. 361,1, hallado 362,1.	F, G
5i	69			N-(2-amino-5-(tiopen-2-il)fenil)-6-bromonicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,95 (s, 1H), 8,96 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,27 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,6, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H). EMBR: calc. 373,0, hallado 373,9.	F, G
5j	70			N-(2-amino-5-(tiopen-2-il)fenil)-5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12,29 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=3,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H). EMBR: calc. 390,3, hallado 391,8.	F, G

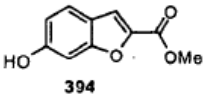
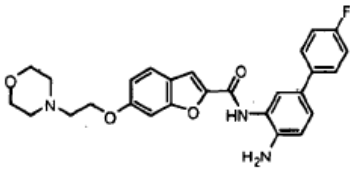
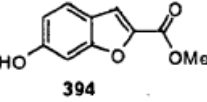
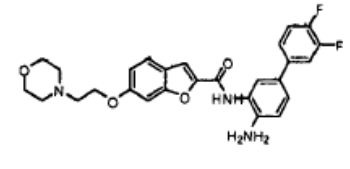
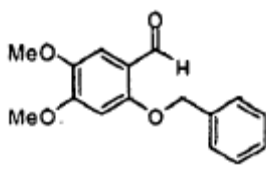
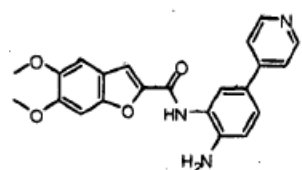
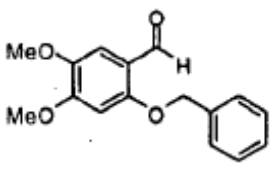
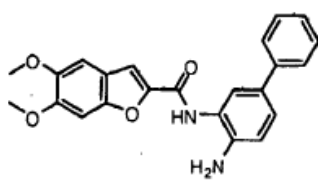
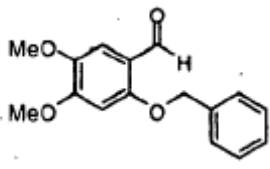
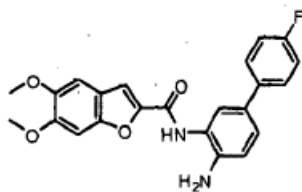
5k	71			N-(2-amino-5-(thiophen-2-yl)fenil)-6-cianonicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 9,26 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,22 (t, 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,0, 2,0 Hz), 7,22 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 1H). EMBR: calc. 320,4, hallado 321,0.	F, G
5l	72			N-(2-amino-5-(thiophen-2-yl)fenil)-3-fluoro-4-hidroxibenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,60 (s, 1H), 7,82 (d, J= 12, 1Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J= 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J= 3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H). EMBR: calc. 328,1, hallado 329,0.	F, G
5m	372			N-(2-amino-5-(thiophen-2-yl)fenil)-4-(piperidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (2H), 6,91 (m, 3H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,21 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). EMBR: calc. 377,5, hallado 378,1 (MH) ⁺ .	F, G
5n	373			N-(2-amino-5-(thiazol-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,28 (t, 4H), 2,45 (t, 4H), 2,23 (s, 3H). EMBR: calc. 393,2, hallado 394,2 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
5o	374			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-3-metoxibenzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,46 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 3H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,99 (d J=8,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). EMBR: calc. 319,2, hallado 320,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
5p	375			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,56-8,40 (m, 2H), 7,90 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H). EMBR: calc. 332,2, hallado 333,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G

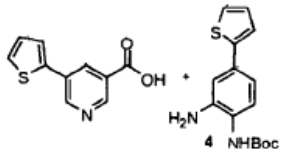
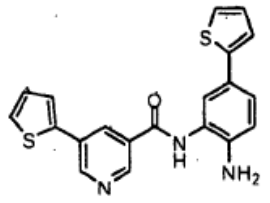
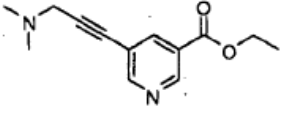
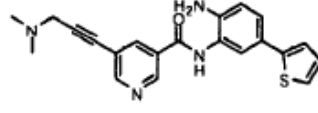
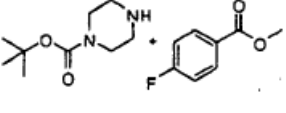
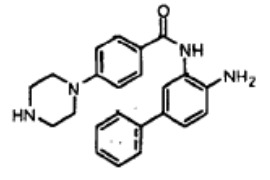
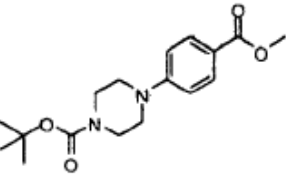
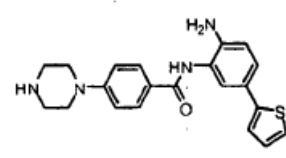
5q	376			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,46-8,43 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H). EMBR: calc. 329,1, hallado 330,2 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
5r	377			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,59 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,64-7,48 (m, 6H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,35 (s, 2H). EMBR: calc. 333,1, hallado 334,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
5s	378			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,48-8,46 (m, 2H), 7,71 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 6,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). EMBR: calc. 389,1, hallado 390,2 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
8k	379			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (Acetona-d ₆) δ (ppm): 8,92 (s, 1H), 7,94 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,80 (sa, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 2,06-2,03 (m, 4H). EMBR: calc. 363,5, hallado 364,0.	J, I, F, G
34 m	380			acetato de 4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilo	¹ H-RMN (Acetona-d ₆) δ (ppm): 9,18 (sa, 1H), 8,11 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,66 (t, J=2,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J=12,3, 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,93 (sa, 2H), 2,33 (s, 3H). EMBR: calc. 382,4, hallado 383,0.	B, C, F, G

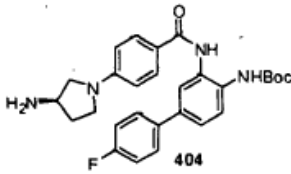
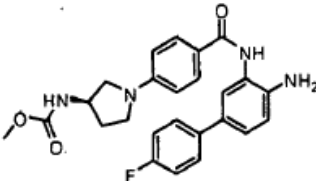
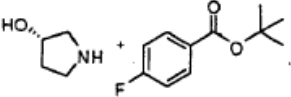
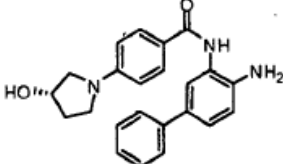
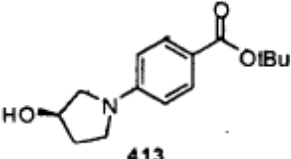
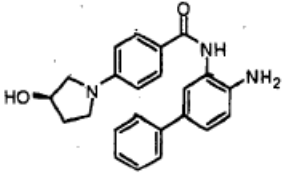
34n	381			N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-yl)-4-hidroxi benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,07 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,58 (ddd, J=12,7, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H). EMBR: calc. 340,3, hallado 341,0.	B, C, F, G, O
36	320			N-(4-aminobifenil-3-yl)-1-(4-nitrofenilsulfonil)piperidin-4-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,72 (d, J=12,0 Hz, 2H), 2,38-2,51 (m, 3H), 1,94 (dd, J=14,2, 3,0 Hz, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H). EMBR: calc. 480,2, hallado 481,0 (MH) ⁺ .	N, G
	382			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(4-metilpiperazin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,52 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,55 (dd, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (tt, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,04 (sa, 2H), 3,28 (t, J=5,0 Hz, 4H), 2,45 (t, J=5,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H). EMBR: calc. 386,2, hallado 387,2 (MH) ⁺ .	F, G
	383			N-(4-aminobifenil-3-yl)-1-bencilpiperidin-4-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,58-7,53 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 10H), 6,94 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 4H). EMBR: calc. 385,5, hallado 386,5 (MH) ⁺ .	F, G
	384			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(4-metilpiperazin-1-yl)sulfonilbenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,96 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,17-5,14 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,38-2,35 (m, 4H), 2,13 (s, 3H). EMBR: calc. 450,2, hallado 451,2 (MH) ⁺ .	F, G

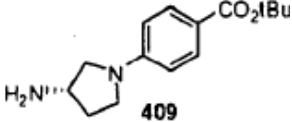
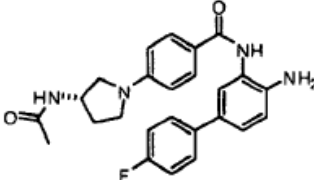
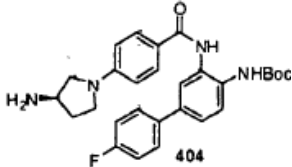
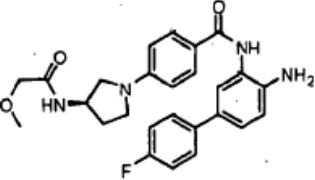
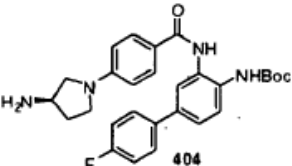
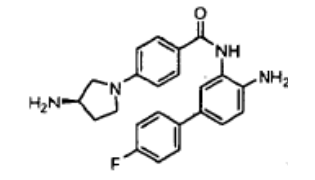
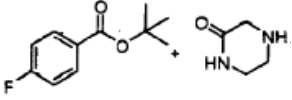
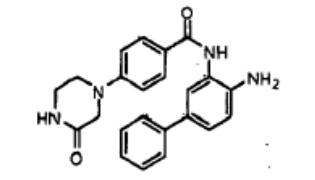
385			N-(4-(aminobiphenil-3-il)-3-(piridin-3-il)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 4H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H). EMBR: calc. 365,4, hallado 366,4 (MH) ⁺	F, G
386			N-(4-(aminobiphenil-3-il)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida	Inicio de formulario ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,41 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,1Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,00 (d, J=9,6 Hz, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 1,98-1,96 (m, 4H). EMBR: calc. 357,5, hallado 358,2 (MH) ⁺	F, G
387			N-(4-(aminobiphenil-3-il)-5-(piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,60-8,55 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 3H), 7,78 (d, J = 4,1Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H). EMBR: calc. 371,5, hallado, 372,2 (MH) ⁺	F, G
388			N-(4-(aminobiphenil-3-il)-5-(metil-4-(morfolinometil)furan-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,62-7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,57-2,50 (m, 4H), 2,44 (s, 3H). EMBR: calc. 391,5, hallado 392,2 (MH) ⁺	F, G
389			N-(2-hidroxi-5-(tiofen-3-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,90 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 6,91 (d, J=8,1Hz, 1H), 3,61 (m,H), 3,52 (s, 2H), 2,39 (m, 4H). EMBR: calc. 394,5, hallado 395,1 (MH) ⁺	B, C, F

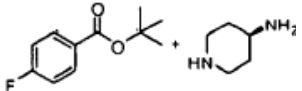
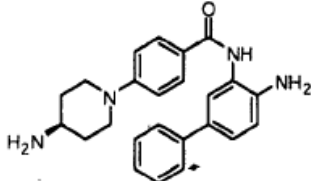
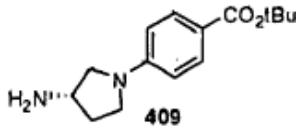
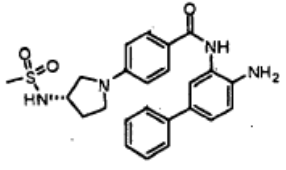
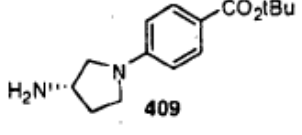
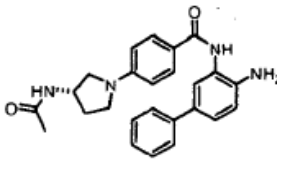
464			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)quinoxalin-6-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,99 (d, J=4,9 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,1Hz, 2H), 8,44-8,41 (m, 1H), 8,24 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J=5,7 H, 2H), 7,58 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,4 Hz, 1H). EMBR: calc. 341,2, hallado 342,4 (MH) ⁺ .	F, G
465			N-(4-aminobifenil-3-il)quinoxalin-6-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 9,00-8,91 (m, 2H), 8,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,2 Hz, 1H). EMBR: calc. 340,2, hallado 341,4 (MH) ⁺ .	F, G
466			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,46 - 8,44 (m, 2H), 7,72 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 4H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,98-2,92 (m, 4H). EMBR: calc. 458,2, hallado 459,3 (MH) ⁺ .	S, P, F (con 390), G
467			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-6-(2-dimetilamino)etoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,49 - 8,47 (m, 2H), 7,73 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,25 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 2H), 4,20 (t, J=5,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H). EMBR: calc. 416,2, hallado, 417,2 (MH) ⁺ .	S, P, F (con 390), G
468			N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 4H), 7,38-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 4,18 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,71 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,82 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J=4,5 Hz, 4H). EMBR: calc. 457,2, hallado 458,4 (MH) ⁺ .	S, P, F (con 390), G

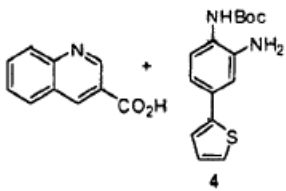
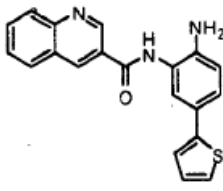
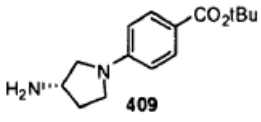
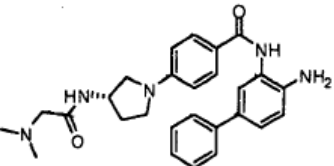
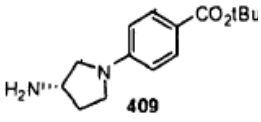
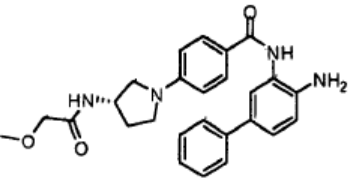
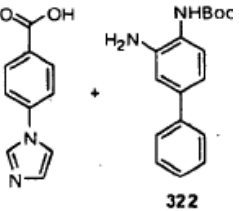
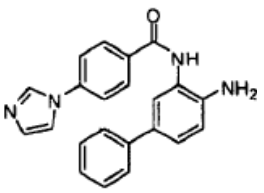
469			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-6-(2-morpholinoethoxy)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,23 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,86 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J=4,7 Hz, 4H). EMBR: calc. 475,2, hallado 476,5 (MH) ⁺ .	S, P, F (con 390), G
470			N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-yl)-6-(2-morpholinoethoxy)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,80 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 7,26 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,24 - 5,21 (m, 1H), 4,17 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,57 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,72 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,47 (m, 4H). EMBR: calc. 493,2, hallado 494,5 (MH) ⁺ .	S, P, F, G
471			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,77 (s, 1H), 8,50 (d, J=5,8 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, J=3,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). EMBR: calc. 389,1, hallado 390,1 (MH) ⁺ .	R, Q, P, F (con 390), G
472			N-(4-aminobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,2 Hz, 3H), 7,40-7,21 (m, 6H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). EMBR: calc. 388,1, hallado 389,1 (MH) ⁺ .	R, Q, P, F (con 322), G
473			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5,6-dimetoxibenzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,75 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 4H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,14 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). EMBR: (calc.) 406,1 (hallado) 407,4 (MH) ⁺ .	R, Q, P, F (con 402), G

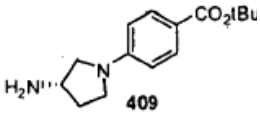
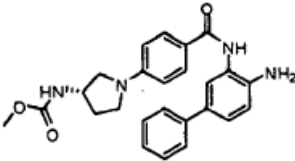
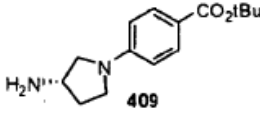
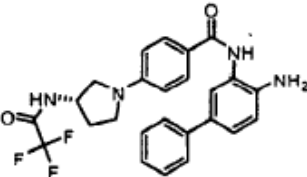
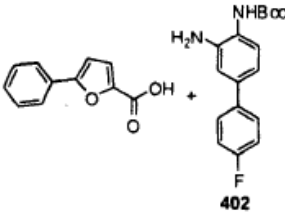
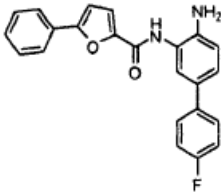
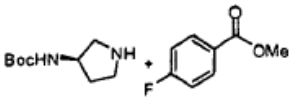
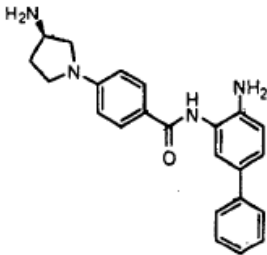
474			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,11 (s, 1H), 9,09 (d, J=2,4 Hz, 1H), 9,05 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,57 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=3,8, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (dd, J=5,2, 3,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H). EMBR: calc. 377,1, hallado 378,0 (MH) ⁺ .	N, W
475			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-(3-dimetilamino)prop-1-inil)nicotinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,43 (t, J=2,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=5,0, 3,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,28 (s, 6H). EMBR: calc. 376,1, hallado 377,0 (MH) ⁺ .	P, F (con 4), G
476			N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(piperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,55 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,19 (t, 5,0 Hz, 4H), 2,83 (t, J=5,0 Hz, 4H). EMBR: calc. 372,2, hallado 373,2 (MH) ⁺ .	J, P, F (con 322), G
477			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,57 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 3H), 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,40 (t, 4,9 Hz, 4H), 3,06 (t, J=5,0 Hz, 4H). EMBR: calc. 378,2, hallado 379,1 (MH) ⁺ .	P, N (con 4), W

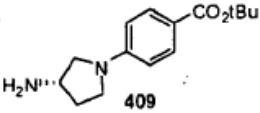
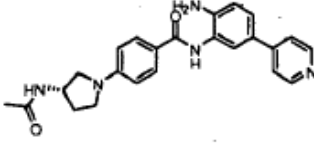
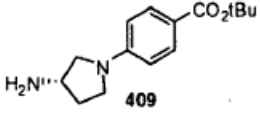
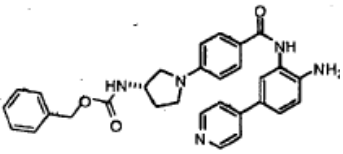
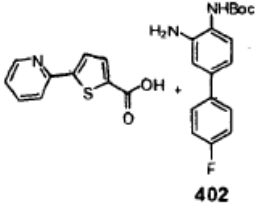
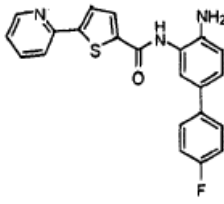
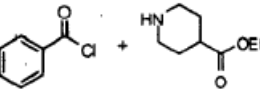
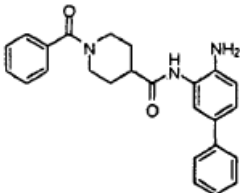
478	 404		(R)-1-(4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de metilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,3 (s, 1H), 8,02 (s, J=8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (sa, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,21 (sext, J=5,9 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,2, 5,0 Hz, 1H), 2,19 (sext, J=6,6 Hz, 1H), 1,94 (sext, J=6,4 Hz, 1H). EMBR: calc. 448,2, hallado 449,2 (MH) ⁺ .	K, W
479	 413		(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (tt, J=7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,02 (d, J=1,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,43 (sa, 1H), 3,47 (dd, J=10,6, 4,6 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,17 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H). EMBR: calc. 373,2, hallado 374,2 (MH) ⁺ .	J, V, I, F (con 322), O, G
480	 413		(R)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,30 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (tt, J=7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,03 (s, 3H), 4,43 (sa, 1H), 3,47 (dd, J=10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,17 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H). EMBR: calc. 373,2, hallado 374,2 (MH) ⁺ .	V, I, F (con 322), O, G

481	 409		(S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ(ppm): 9,44 (s, 1H), 8,19 (d, 1=6,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,58 (dd, J=8,8, 5,2 Hz, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (t, 1=8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,38 (m, J=5,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J=10,0, 6,4 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,14 (dd, J=10,0, 4,4 Hz, 1H), 2,19 (sext, J=6,7 Hz, 1H), 1,91 (sext, J=6,1 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H). EMBR: calc. 432,2, hallado 433,3 (MH) ⁺ .	I, F (con 322), R, V, G
482	 404		(R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,23 (td, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,31-3,34 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,20 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H). EMBR: calc. 462,3, hallado 463,2 (MH) ⁺ .	K, G
483	 404		(R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,41 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,23 (td, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 3H), 2,98 (dd, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H). EMBR: calc. 390,2, hallado 391,3 (MH) ⁺ .	G
484			N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-oxopiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,53(s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,51 (d, 1H); 7,39 (t, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,23 (tt, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,85 (8, 2H), 3,54(t, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 386,2 hallado 387,2 (MH) ⁺ .	J, I, F (con 322), G

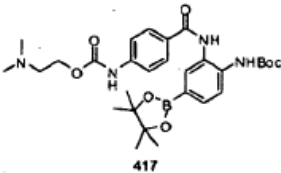
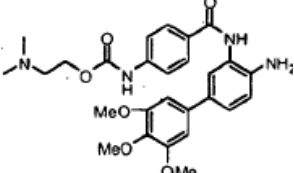
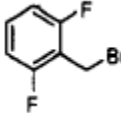
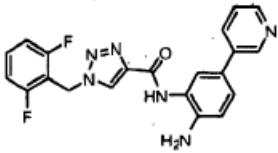
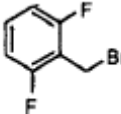
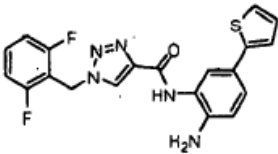
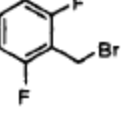
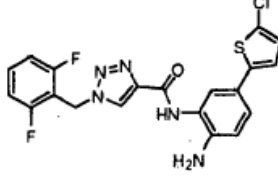
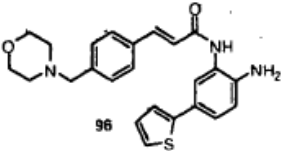
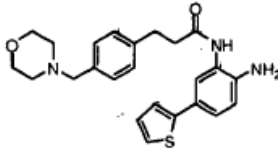
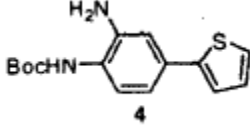
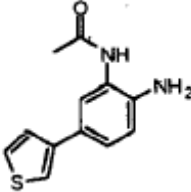
485			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(4-aminopiperidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,48 (s, 1H), 7,87 (d, J= 9,1Hz, 2H), 7,55 (dd, J= 1,3, 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 2,1Hz, 1H), 7,39 (dt, J= 2,1, 7,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J= 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dt, J= 1,3, 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 9,1Hz, 2H), 6,86 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 5,04 (sa, 2H), 3,82 (d, J= 12,7 Hz, 2H), 2,86 (dt, J= 2,5, 12,0 Hz, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 1,76 (dd, J= 3,3, 12,5 Hz, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H). Alquil NH ₂ solapado EMBR(ESI): (calc.) 386,2 (hallado) 387,2 (MH) ⁺ .	J, T, I, F (con 322), R, G
486			(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(metilsulfonilamido)pirolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 7,89 (d, J= 8,8 Hz, 2H), de 7,57 a 7,51 (m, 3H), 7,48 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,39 (dt, J=6,4, 1,9 Hz, 2H), 7,30 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (dt, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,01 (sa, 2H), 4,08 (dd, J=6,3, 12,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, J=6,6, 10,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (dd, J= 5,5, 10,2 Hz, 1H), 2,3 - 2,25 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H). (Un H solapado). EMBR(ESI): (calc.) 450,17 (hallado) 451,2 (MH) ⁺ .	U, I, F (con 322), G
487			(S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-N-(4-aminobifenil-3-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (s, 3H). EMBR: (calc.) 414,50 (hallado) 415,3 (MH) ⁺ .	U, I, F (con 322), G

488			N-(2-amino-5-(thiophen-2-yl)fenil)quinolin-3-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,83 (0,3H, s), 9,55 (1H, d, 1=1,9 Hz), 9,27 (1H, s), 8,23 (1H, d, 1=8,0 Hz), 8,19 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,02-7,97 (1H, m), 7,83-7,79 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,61 (1H, d, 1=2 Hz), 7,58 (1H, d, J=2 Hz), 7,53 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,47 (1H, d, J=3,5 Hz), EMBR: 345,09 (calc.) 346,0 (hallado)	F, W
489			(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-dimetilamino)acetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,20-2,00 (m, 7H), 1,99-1,96 (m, 1H). EMBR(ESI): (calc.) 457,57 (hallado) 458,3 (MH) ⁺ .	T, I, F (con 322), R, F, G
490			(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H). EMBR(ESI): (calc.) 444,53 (hallado) 445,2 (MH) ⁺ .	T, I, F (con 322), R, K, G
491			(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 5,13 (s, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 444,53 (hallado) 445,2 (MH) ⁺ .	F, G

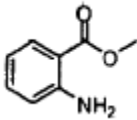
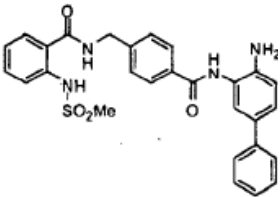
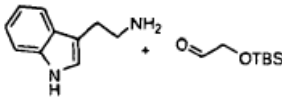
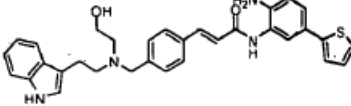
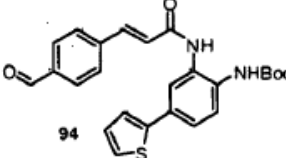
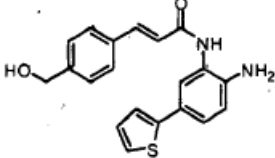
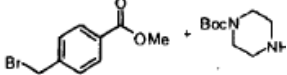
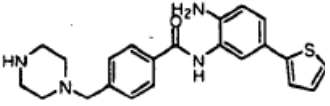
492	 409		(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(2-methoxyacetamido)pyrrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,93 (m, 1H). EMBR(ESI): (calc.) 444,53 (hallado) 445,2 (MH) ⁺ .	K, I, F (con 322), G
493	 409		(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pyrrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,82 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,47 (t, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,31 (dt, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). EMBR: (calc.) 468,47 (hallado) 469,1 (MH) ⁺ .	K, I, F (con 322), G
494	 402		N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-5-fenilfuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,86 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s a, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 372,4 (hallado) 373,3 (MH) ⁺ .	F, G
495			(R)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=7,2, 1,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=8,2, 2,2 Hz 1H), 7,22 (tt, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,00 (d, J=10,2 Hz, 1H) 3,76 (quint, J=4,5 Hz, 1H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,15 (dd, J=10,4, 4,1 Hz, 1H), 2,19 (sext, J=6,3 Hz, 1H), 1,91 (sext, J=5,1 Hz, 1H). EMBR: (calc.) 372,5 (hallado) 373,2 (MH) ⁺ .	J, P, F (con 322), G

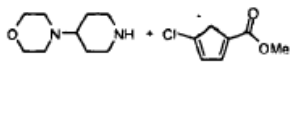
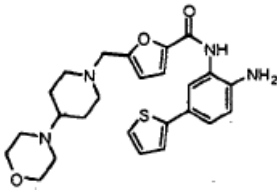
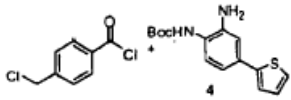
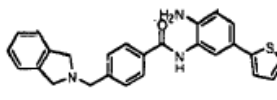
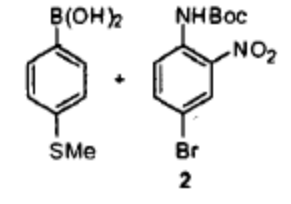
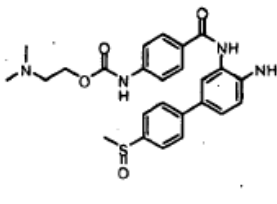
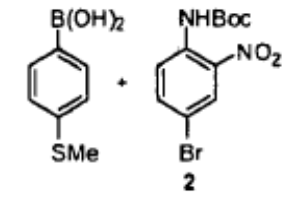
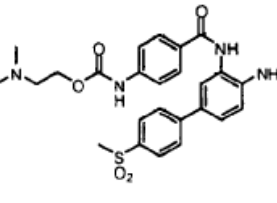
496	 409		(S)-4-(3-acetamidopirrolidin-1-yl)-N-(2-amino-5-(piridin-4-yl)fenil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1H: 9,43 (s, 1H), 8,49 (d, 1=6,3 Hz, 2H), 8,18 (d, 1=6,8 Hz, 1H), 7,88 (d, 1=9,0 Hz, 2H), 7,66 (d, 1=2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,47 (dd, 1=8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,87 (d, 1=8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, 1=9,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (quint, 1=5,1 Hz, 1H), 3,54 (dd, 1=9,8, 6,5 Hz, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,12 (dd, J=10,2, 4,1 Hz, 1H), 2,17 (sext, J=5,1 Hz, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H). EMBR: (calc.) 415,5 (hallado) 416,2 (MH) ⁺ .	V, I, F (con 390), G
497	 409		(S)-1-(4-(2-amino-5-(piridin-4-yl)fenilcarbamoil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 8,43 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=6,5 Hz, 2H), 7,48 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 5H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,30 (quint, J=5,1 Hz, 1H), 3,59 (dd, J=10,2, 6,7 Hz, 1H), 3,46 (dt, J=9,0, 7,4 Hz, 1H), 3,35 (q, J=7,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, J=9,8, 4,9 Hz, 1H), 2,26 (sext, J=7,2 Hz, 1H), 1,99 (sext, J=6,8 Hz, 1H). EMBR: (calc.) 507,6 (hallado) 508,3 (MH) ⁺ .	T, I, F (con 390), G
498	 402		N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-5-(piridin-2-yl)tiófen-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,60-8,55 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 3H), 7,78 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H). EMBR(ESI): (calc.) 389,5 (hallado) 390,2 (MH) ⁺ .	F, G
499			N-(4-aminobifenil-3-yl)-1-benzoilpiperidin-4-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,66-4,45 (m a, 1H), 3,80-3,62 (m a, 1H), 3,22-2,84 (m a, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,06-1,80 (m a, 2H), 1,76-1,58 (m a, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 399,5 (hallado) 400,4 (MH) ⁺ .	K, P, F (con 322), G

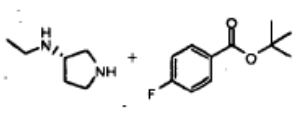
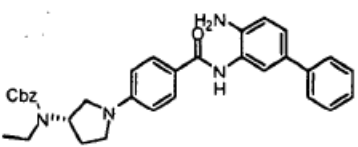
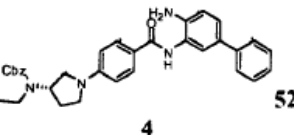
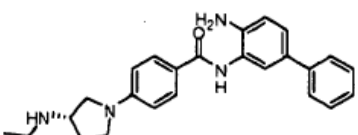
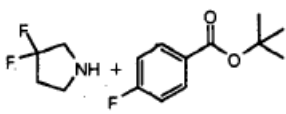
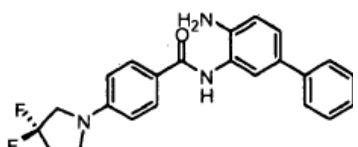
500			N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-yl)-5-(morpholinometil)furan-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,46-8,44 (m, 2H), 7,72 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 4H), 6,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,98-2,92 (m, 4H). EMBR: (calc.) 413,4 (hallado) 414,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
501			N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-yl)-1-(benzylpiperidin-4-yl)carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,50-7,23 (m, 10H), 6,96-6,90 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 4H). EMBR: (calc.) carboxamida 421,5 (hallado) 422,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
502			N-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-yl)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 9,86 (s, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,52-7,37 (m, 3H), 6,94-6,86 (m, 1H), 5,30 (s, 2H). EMBR: (calc.) 469,4 (hallado) 470,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
503			(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(bis(dimetilamino)metil)pirrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,46 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 9H), 2,27 (m, 2H), 1,97 (m, 2H). EMBR: (calc.) 470,72 (hallado) 471,4 (MH) ⁺ .	F, G
504			4-(2-amino-5-(2-aminopirimidin-5-yl)fenilcarbamoil)fenilcarbamato de (2-(dimetilamino)etilo)	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J=5,6 Hz, 2H), solapado DMSO-d ₆ , 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 435,38 (hallado) 436,2 (MH) ⁺ .	B, G

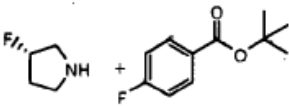
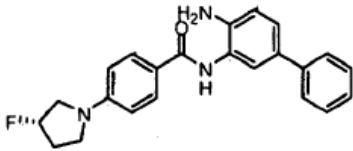
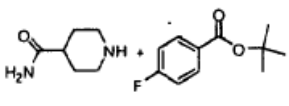
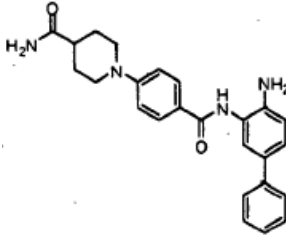
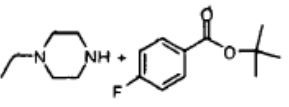
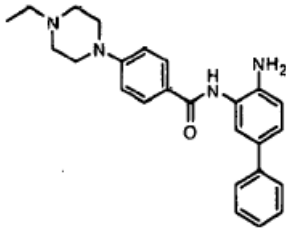
505			4-(4-amino-3',4',5'-trimetoxifenil-3-ilarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,34 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,52 (t, J=5,6 Hz, 2H). solapado DMSO-d ₆), 2,19 (s, 6H). EMBR: (calc.) 508,57 (hallado) 509,2 (MH) ⁺ .	B, G
506			N-(2-amino-5-(piridin-3-il)fenil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 8,75 (d, J=2 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,41 (dd, J=1,6 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,58 (d, J=2 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (t, J=8 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,17 (s, 2H). EMBR: (calc.) 406,2 (hallado) 407,3 (MH) ⁺ .	Y, P, F, W
507			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 4H), 7,08-7,13 (m, 3H), 5,82 (s, 2H). EMBR: (calc.) 411,1 (hallado) 412,3 (MH) ⁺ .	Y, P, F (con 4), W
508			N-(2-amino-5-(5-clorotiofen-2-il)fenil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,52 (m, 2H), 7,26 (dd, J=2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J=8 Hz, 2H), 7,01 (d, J=4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=2,4 Hz, 6,4 Hz, 2H), 5,80 (s, 2H). EMBR: (calc.) 445,8 (hallado) 446,3 (MH) ⁺ .	Y, P, F (con 168), W
509			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-morfolinometil)fenilpropanamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,17(s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,22-7,17 (m, 6H), 7,04 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,54 (t, 4H), 3,41 (s, 2H), J=2,90 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,32-2,27 (m, 4H). EMBR: (calc.) 421,3 (hallado) 422,2 (MH) ⁺ .	C
510			N-(2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)acetamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,20 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,04 (s, 3H). EMBR: 232,1 (calc.) 233,0 (hallado para M+H)	V, G

511			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-((3,4-dimetoxifenilamino)m etil)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,50 - 8,38 (m, 2H), 7,96 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,66 - 7,64 (m, 3H), 7,55 - 7,51 (m, 3H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,13 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 4,3 7 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H). EMBR: (calc.) 454,2 (hallado) 455,3 (MH) ⁺ .	F, Z, G
512			4-(4,4'-diaminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamoato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,34 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,17 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,53 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR(ESI): (calc.) 433,13 (hallado) 434,3 (MH) ⁺ .	B, C, F, G
513			5-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)tiofen-2-ilcarbamoato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN: (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,66 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,32 (s, 6H). EMBR: (calc.) 430,66 (hallado) 431,1 (MH) ⁺ .	F, C, AA, G
514			4-(4-amino-3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamoato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 452,59 (hallado) 453,2 (MH) ⁺ .	B, C, F (con 335), G
515			4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,23 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,53 (m, 2H). EMBR: (calc.) 416,54 (hallado) 417,2 (MH) ⁺ .	BB, E, CC, K (con 4), G

516			N-(4-(4-aminobifenil-3-ylcarbamoyl)benzyl)-2-(metilsulfonamido)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 5H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H). EMBR: calc.: 514,2; obt. 515,2 (M+H) ⁺ .	U, P, N, P, CC, K (con 322), W
517			(E)-3-(4-((2-1H-indol-3-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)metil)fenil)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)acrilamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,75 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (dd, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H). EMBR: 536,2 (calc.) 537,3 (hallado)	DD, Z, F (con 4), G
518			(E)-N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-3-(4-hidroxi)metil)fenil)acrilamida	¹ H-RMN: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,44 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,28 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,53 (d, 2H). EMBR: 350,1 (calc.) 351,0 (hallado para M+H)	Z, G
519			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,31 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, J=5,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,41 Hz, 1H), 7,10 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,55-3,18 (m, 8H). EMBR(ESI): (calc.) 392,3 (hallado) 393,3 (MH) ⁺ .	D, P, F (con 4), G

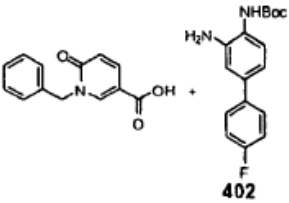
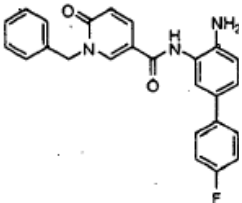
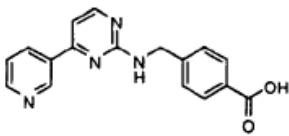
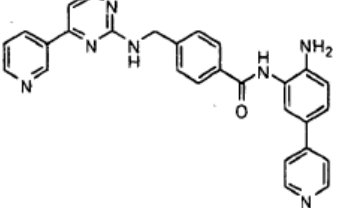
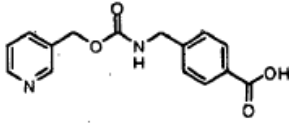
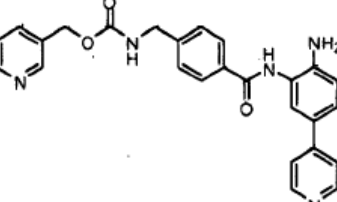
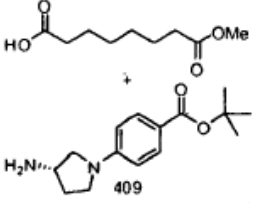
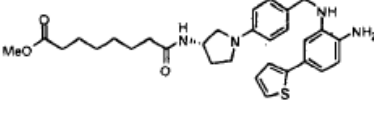
520			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-5-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)furan-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,59 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, n=3,6 Hz, J2=1,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J1=5,2 Hz, J2=4,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,54 (s, 6H), 2,88 (d, J=11,6 Hz, 2H), 2,43 (t, J=4,4 Hz, 4H), 2,08 (tt, J=11,2 Hz, J2=3,6 Hz, 1H), 1,99 (t, J=10,8 Hz, 2H), 1,74 (d, J=11,6 Hz, 2H), 1,38 (qd, J1=12,0 Hz, J2=3,6 Hz, 2H). EMBR: 466,6 (calc.) 467,1 (hallado)	D, E, M (con 4), G
521			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-(isoindolin-2-ilmetil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,71 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=3,5, 1,2 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 4H), 7,03 (dd, J=5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,85 (s, 4H). EMBR: 425,55 (calc.) 426,1 (hallado)	K, L, G
522			4-(4-amino-4'-(metilsulfinil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,04 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,58 (s, J=2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,88 (d, J=8,43 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,22 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,61 (sa, 2H), 2,26 (s, 6H). EMBR: (calc.) 480,58 (hallado) 481,4 (MH) ⁺ .	B, C, F (con 335), G, EE
523			4-(4-amino-4'-(metilsulfonyl)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,18 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,77-7,68 (m, 4H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,40 (dd, J1=8,4 Hz, J2=2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,61 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,67 (sa, agua solapada 2H), 3,23 (s, agua solapada, 6H), 2,75 (s, 3H). EMBR: (calc.) 496,58 (hallado) 497,2 (MH) ⁺ .	B, C, F (con 335), G, EE

524			(S)-1-(4-(4-aminobiphenyl-3-ylcarbamoyl)phenyl)pyrrolidin-3-yl(etil)carbamato de bencilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,43 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 6H), 7,29 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,66 (quint, J=8,2 Hz, 1H), 3,51 (t, J=9,8 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,0 Hz, 3H). EMBR(ESI): (calc.) 534,6 (hallado) 535,3 (MH) ⁺ .	J, T, I, CC, K (con 322), G
525			(S)-N-(4-(4-aminobiphenyl-3-yl)-4-(3-etilamino)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,41 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,28 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J=9,0 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (dd, J=10,0, 6,3 Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,08 (dd, J=10,0, 6,3 Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 2H), 2,13 (sext, J=7,3 Hz, 1H), 1,83 (sext, J=6,8 Hz, 1H), 1,03 (t, J=7,0 Hz, 3H). EMBR(ESI): (calc.) 400,52 (hallado) 401,2(MH) ⁺ .	R
526			N-(4-(4-aminobiphenil-3-il)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,49 (s, 1H), 7,91 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,29 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,78 (t, J=13,3 Hz, 2H), .3,56 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,56 (sept, J=7,2 Hz, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 393,2 (hallado) 394,1 (MH) ⁺ .	J, I, CC, K (con 322), G

527			(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-fluoropiperidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,45 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,29 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J=9,0 Hz, 2H), 5,47 (d, J=54,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,66-3,48 (m, 3H), 3,49-3,36 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 375,2 (hallado) 376,2 (MH) ⁺ .	J, I, K (con 322), G
528			1-(4-(4-aminobifenil-3-ylcarbamoyl)fenil)piperidin-4-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 7,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J=7,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J=13,2 Hz, 2H), 2,89 (t, J=11,3 Hz, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,90 (d, J=13,5 Hz, 2H), 1,80 (qd, J=11,9, 3,7 Hz, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 414,2 (hallado) 415,2 (MH) ⁺ .	J, I, F (con 322), G
529			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(4-etilpiperazin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, J=7,0, 1,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,29 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (tt, J=7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,03 (t, J=7,2 Hz, 3H). Señal para 4H solapada con la señal de DMSO. EMBR(ESI): (calc.) 400,52 (hallado) 401,2 (MH) ⁺ .	J, I, F (con 322), G

530			(S)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,91 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=7,0, 1,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,0 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (tt, J=7,0, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,65 (dd, J=9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,57 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,39 (td, J=10,0, 6,8 Hz, 1H), 3,22 (t, J=8,4 Hz, 1H), 3,00 (quint, J=8,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,33 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 1H). EMBR(ESI): (calc.) 400,5 (hallado) 401,2 (MH) ⁺	J, I, F (con 322), G
531			N-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)-4-bencilpiperazin-1-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,40-7,28 (m, 7H), 7,24 (dd, J=5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,62-3,54 (m, 6H), 2,56-2,49 (m, 4H). EMBR(ESI): (calc.) 392,2 (hallado) 393,4 (MH) ⁺	B, BB, FF
532			N-(4-aminobifenil-3-il)-5-metoxipicolinamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,82 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J=11,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H). EMBR(ESI): (calc.) 319,1 (hallado) 320,3 (MH) ⁺	F, G
533			N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(morfolinometil)tiofen o-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,77 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,05 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,56-2,50 (m, 4H). EMBR: (calc.) 393,2 (hallado) 394,4 (MH) ⁺	F, Z, G

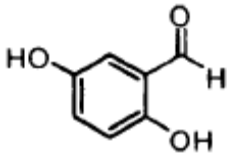
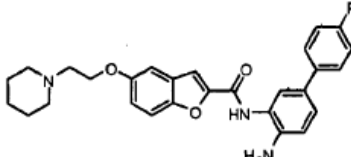
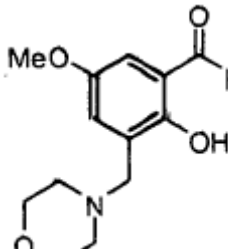
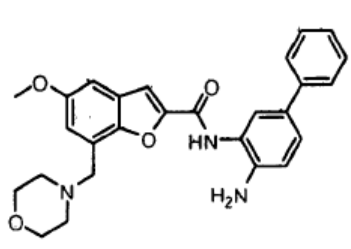
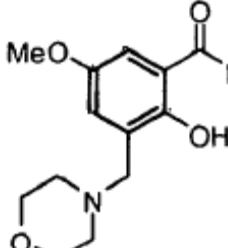
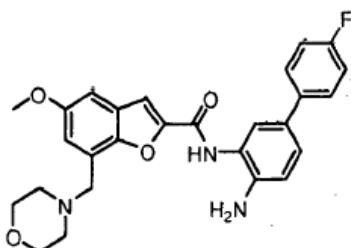
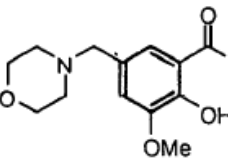
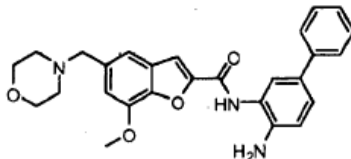
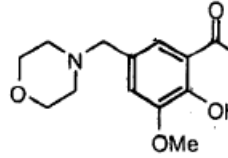
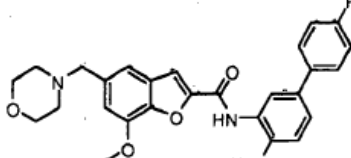
535			(R)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,91 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (tt, J=7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H). EMBR: (calc.): 400,2 (hallado) 401,3 (MH) ⁺	J, I, F (con 322), G
536			(R)-N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(3-(etilamino)pirrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 7,89 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, J=7,2, 1,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,8 Hz, 2H), 3,65 (dd, J=9,8, 6,4 Hz, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,39 (q, J=7,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=9,7, 6,0 Hz, 1H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,30 (sext, J=5,8 Hz, 1H), 1,95 (sext, J=5,7 Hz, 1H), 1,17 (t, J=5,3 Hz, 3H). EMBR: (calc.) 400,2 (hallado) 401,3 (MH) ⁺	J, T, I, F (con 322), G, R
537			4-(4-amino-4'-ciano-3'-fluorobifenil-3-ilcarbamoyl)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,89-7,86 (m, 1H), 7,73 (dd, J=11,6, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,51 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,19 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J=1,6 Hz, 2H), solapado DMSO-d ₆ , 2,18 (s, 6H). EMBR: (calc.) 461,2 (hallado) 462,2 (MH) ⁺	C, F (con 335), B, G
538			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(hidroximetil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,51 (m, 5H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H). EMBR: (calc.) 318,1 (hallado) 319,4 (MH) ⁺	GG, P, F (con 322), G

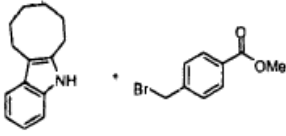
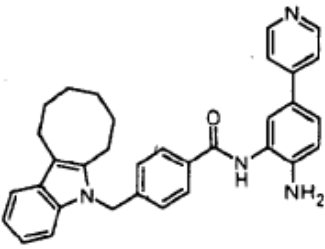
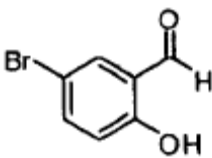
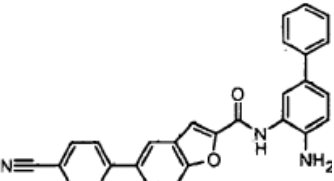
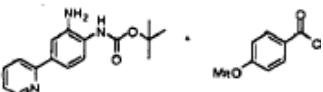
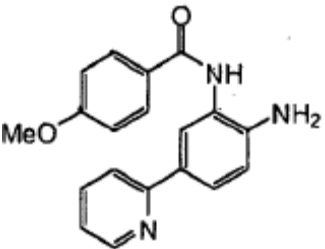
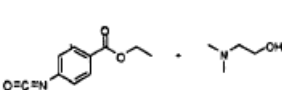
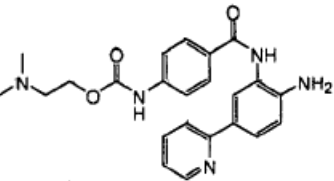
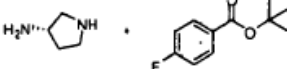
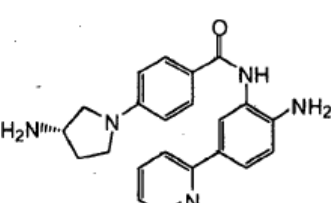
539	 402		N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 7H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H). EMBR: (calc.) 413,1 (hallado) 414,4 (MH) ⁺	F, G
540	 Descrito en el documento US 2004/0142953		N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,66 (sa, 1H), 9,23 (sa, 1H), 8,66 (sa, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (sa, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 473,2 (hallado) 474,2 (MH) ⁺	F (con 390), G
541	 Descrito en J. Med. Chem. 1999, 42, 3001-3003		carbamato de piridin-3-ilmetil4-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenilcarbamoi)encilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,72 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (da, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 (sa, 2H), 5,08 (sa, 2H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H). EMBR: (calc.) 453,2 (hallado) 454,2 (MH) ⁺	F (con 390), G
542	 409		(S)-8-(1-(4-(2-amino-5-(tiofen-2-il)fenilcarbamoi)fenil)pirrolidin-3-ilamino)-8-oxooctanoato de metilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), de 7,27 a 7,22 (m, 2H), de 7,04 a 7,02 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), de 4,38 a 4,37 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), de 3,42 a 3,27 (m, 2H), de 3,13 a 3,10 (m, 1H), 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89-1,88 (m, 1H), 1,48-1,47 (m, 4 H), 1,23-1,22 (m, 5H). EMBR(ESI): (calc.) 548,3 (hallado) 549,3 (MH) ⁺	F, I, F (con 4), G

543			N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,45 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 4H), 7,37 (t, J=7,0 Hz, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,77 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H). EMBR: (calc.) 427,2 (hallado) 428,5 (MH) ⁺	HH, P, F (con 322), G
544			N-(4-aminobifenil-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,18 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 4H), 2,02-1,89 (m, 4H). EMBR: (calc.) 381,2 (hallado) 382,5 (MH) ⁺	F, G
552			(E)-N-(2-amino-5-(piperidin-4-il)fenil)-11-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,39 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,19 (m, 10H), 6,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,53 (s a, 4H), 2,51 (s a, 4H), 2,30 (s, 3H). EMBR: (calc.) 504,2 (hallado) 505,3 (MH) ⁺	P, F (con 390), G
553			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-6-(piperidin-4-iloxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,54 (s a, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 4H), 7,32 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 6,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 3,43 - 3,46 (m, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H). EMBR(ESI): (calc.) 445,2 (hallado) 446,5 (MH) ⁺	HH, P, F (con 402), G
554			N-(4-aminobifenil-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H). EMBR: calc. 328,1, hallado 329,4.	F, G

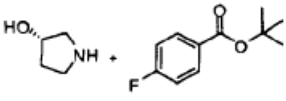
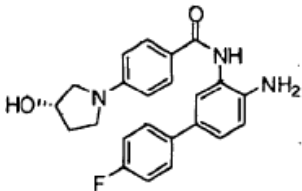
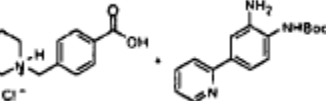
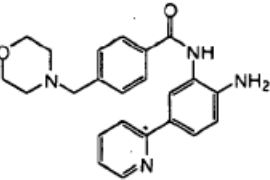
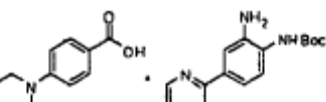
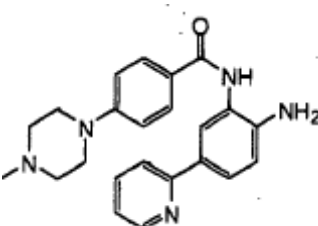
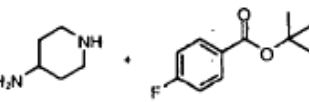
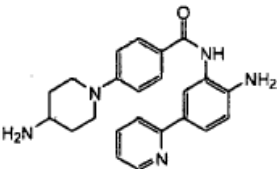
555			N-(2-amino-5-(pyridin-4-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H). EMBR: calc. 329,1, hallado 330,4.	F, G
556			N-(4-aminobifenil-3-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-6-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H). EMBR: calc. 334,1, hallado 335,4.	F, G
557			N-(2-amino-5-(pyridin-4-yl)phenyl)imidazo[2,1-b]thiazol-6-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,63 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H). EMBR: calc. 335,1, hallado 336,4.	F, G
558			N-(4-aminobifenil-3-yl)pirazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (MeOD-d ₄) δ (ppm): 8,72-8,67 (m, 1H), 7,78 (dt, J = 9,0,1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H). EMBR: calc. 328,1, hallado 329,5.	F, G
559			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)pirazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,17 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H). EMBR: calc. 346,2, hallado 347,5.	F, G
560			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)pirazolo[1,5-a]pyridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,81 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 4H), 7,17 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H). EMBR: calc. 346,1, hallado 347,5.	F, G

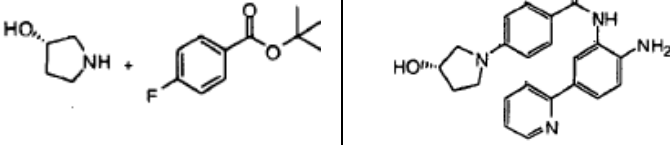
561			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)pirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,84 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 7,0, 0,8 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H). EMBR: calc. 329,1, hallado 330,4.	F, G
562			N-(4-aminobifenil-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,95 (s a, 1H), 9,80 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 8,80-8,74 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,34 (dd, 7,0, 4,3 Hz, 1H), 7,31-26 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H). EMBR: calc. 329,1, hallado 330,4.	F, G
563			N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,58 - 7,54 (m, 5H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (dd, J=9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,85 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J=4,7 Hz, 4H). EMBR: calc. 457,2, hallado 458,5.	Q, S, P, N (con 322), G
564			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-5-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,59 - 7,51 (m, 5H), 7,35 (dd, J=8,4, 2,2Hz, 1H), 7,28 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,20 (t, J=5,4 Hz, 2H), 3,73 (t, J=4,7 Hz, 4H), 2,85 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,63 (t, J=4,5 Hz, 4H). EMBR: calc. 475,2, hallado 476,3. No se ajusta a la estructura	Q, S, P, N (con 402), G
565			N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,57 - 7,53 (m, 5H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J=9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,82 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,58 (s a, 4H), 1,65 (q, J=5,7 Hz, 4H), 1,51 - 1,49 (m, 2H). EMBR: calc. 455,2, hallado 456,4	Q, S, P, N (con 322), G

566			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-5-(2-(piperidin-1-yl)etoxy)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,92 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 3H), 7,48 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 7,18 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,06 (dd, J=9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,09 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,66 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,50 - 1,45 (m, 4H), 1,38 - 1,36 (m, 2H). EMBR: calc. 473,2, hallado 474,3	Q, S, P, N (con 402), G
567			N-(4-aminobifenil-3-yl)-5-metoxi-7-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,60 - 7,55 (m, 4H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,60 - 2,58 (m, 4H). EMBR: calc. 457,2, hallado 458,5	Q, S, P, N (con 322), G
568			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-5-metoxi-7-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ (ppm): 7,59 - 7,55 (m, 4H), 7,36 (dd, J=8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,59 - 2,58 (m, 4H). EMBR: calc. 475,5, hallado 476,6	Q, S, P, N (con 402), G
569			N-(4-aminobifenil-3-yl)-7-metoxi-5-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,91 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,60 - 3,54 (m, 6H), 2,39 (s a, 4H). EMBR: calc. 457,2, hallado 458,6	Q, S, P, N (con 322), G
570			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-7-metoxi-5-(morfolinometil)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (t, J=3,9 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,40 - 2,36 (m, 4H). EMBR: calc. 475,5, hallado 476,6	Q, S, P, N (con 402), G

571			N-(2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)-4-((6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-cicloocta[b]indol-5-il)metil)benzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,58 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,3 Hz, 2H), 7,62 - 7,44 (m, 7H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,19 (q, J=8,7 Hz, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,24 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 2,06 (m, 1H), 1,78 - 1,27 (m, 5H), 0,77 - 0,73 (m, 2H). EMBR: (calc.) 500,6 (hallado) 501,5 (MH) ⁺	D (con NaH), P, F (con 390), G
572			N-(4-aminobifenil-3-il)-5-(4-cianofenil)benzofuran-2-carboxamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,05 (s, 1H), 8,22 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 4H), 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H). EMBR: (calc.) 429,2 (hallado) 430,5 (MH) ⁺	Q, P, N (con 322), B, G
573			N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,65 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, J=5,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,83 (s, 3H). EM (m/z): 320,2 (M+H).	K, G
574			4-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbarmato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 10,01 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 7,58 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). EM (m/z): 420,2 (M+H).	X, E, F, G
575			4-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenilcarbarmato de 2-(dimetilamino)etilo	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 8,51 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,48 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,80 (m, 1H). EM (m/z): 374,1 (M+H).	J, T, I, F, R, G

576			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-hidroxiacetidin-1-ylbenzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,47 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, J= 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,39 (tt, J= 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,30 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (tt, J= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,71 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 5,03 (sa, 2H), 4,61 (sext, J= 5,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 3,61 (dd, J= 8,4, 4,8 Hz, 2H). EM (m/z): 360,2 (M+H).	J, V, I, F, O, G
577			N-(4-aminobifenil-3-yl)-4-(2,3-dihidroxiopropilamino)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 7,78 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,55 (dd, J= 8,4, 0,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J= 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (tt, J= 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,19 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 5,02 (sa, 2H), 4,84 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J= 5,8 Hz, 1H), 3,65 (sext, J= 5,5 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,99 (m, 1H). EM (m/z): 378,5 (M+H).	J, V, I, F, O, G
578			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-4-(2,3-dihidroxiopropilamino)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 7,78 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 6,20 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 5,03 (sa, 2H), 4,85 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 4,66 (t, J= 5,2 Hz, 1H), 3,65 (q, J= 4,4 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,98 (m, 1H). EM (m/z): 396,1 (M+H).	J, V, I, F, O, G
579			N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-yl)-4-(3-hidroxiacetidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,46 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J= 8,2, 5,4 Hz, 2H), 7,47 (sa, 1H), 7,27 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J= 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,71 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,61 (sext, J= 5,5 Hz, 1H), 4,15 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,61 (dd, J= 7,8 Hz, 2H). EM (m/z): 378,1 (M+H).	J, V, I, F, O, G

580			(S)-N-(4-amino-4'-fluorobiphenil-3-yl)-4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,42 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,58 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,03 (sa, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,43 (sa, 1H), 3,47 (dd, J=10,6, 4,6 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H). EM (m/z): 392,2 (M+H).	J, I, F, G
581			N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,74 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,45 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,45 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,59 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,38 (sa, 4H). EM (m/z): 389,5 (M+H).	F, G
582			N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,55 (s, 1H), 8,54 (dt, J=4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,28 (t, J=5,0 Hz, 4H), 2,45 (t, J=5,0 Hz, 4H), 2,23 (s, 3H). EM (m/z): 388,1 (M+H).	F, G
583			N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-aminopiperidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,51 (s, 1H), 8,54 (dt, J=4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,73 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,82 (d, J=13,2 Hz, 2H), 2,86 (td, J=12,2, 2,4 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,77 (dd, J=12,8, 3,2 Hz, 2H), 1,27 (m, 2H). EM (m/z): 388,1 (M+H).	J, T, I, F, R, G

584		(S)-N-(2-amino-5-(pyridin-2-yl)fenil-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 9,46 (s, 1H), 8,54 (dt, J = 4,5, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 6,1, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (sa, 2H), 5,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,43 (sa, 1H), 3,47 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,93 (m, 1H). EM (m/z): 375,1 (M+H).	J, I, F, G
-----	---	--	--	------------

Ejemplos de ensayo

Ejemplo de ensayo 1

5

Inhibición de la actividad enzimática histona desacetilasa (HDAC-1)

Se usó el siguiente protocolo para someter a ensayo los compuestos de la invención. En el ensayo, el tampón usado fue HEPES 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM y el sustrato fue Boc-Lys(Ac)-AMC en una disolución madre 50 mM en DMSO. La disolución madre de enzima fue de 4,08 µg/ml en tampón.

Se preincubaron los compuestos (2 µl en DMSO diluido hasta 13 µl en tampón para transferir a una placa de ensayo) con enzima (20 µl de 4,08 µg/ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente (volumen de preincubación de 35 µl). Se preincubó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se inició la reacción llevando la temperatura a 37°C y añadiendo 15 µl de sustrato. El volumen de reacción total fue 50 µl. Se detuvo la reacción después de 20 minutos mediante la adición de 50 µl de revelador, preparado según indica Biomol (revelador Fluor-de-Lys, n.º de catálogo KI-105). Se incubó una placa en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la lectura (λ_{Ex} = 360 nm, λ_{Em} = 470 nm, filtro de punto de corte a 435 nm).

La tabla 21 a continuación muestra datos comparativos para los compuestos de la invención que demuestran la actividad inhibidora de HDAC-1 aumentada que resulta de incorporar un sustituyente plano.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de MTT

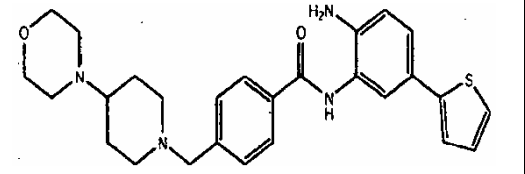
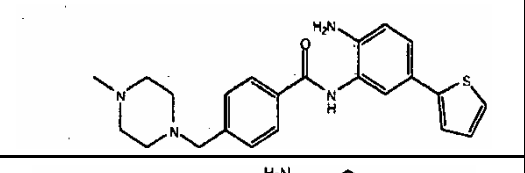
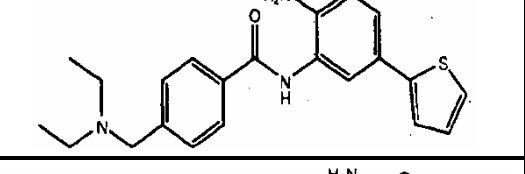
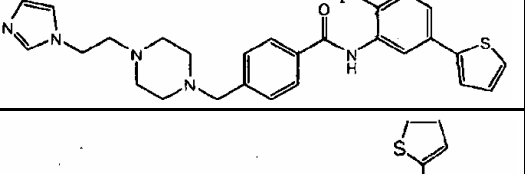
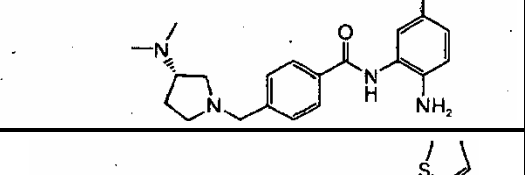
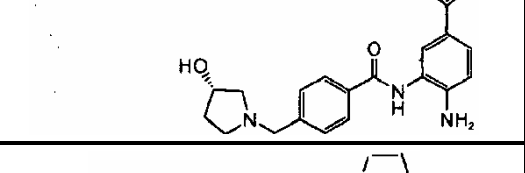
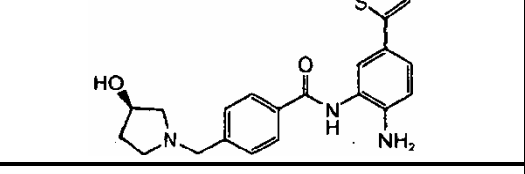
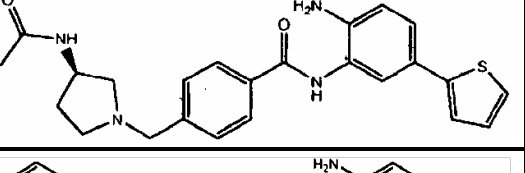
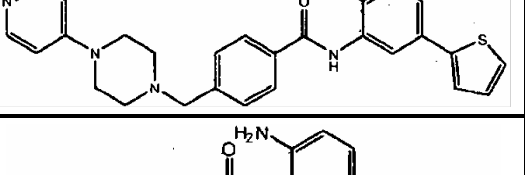
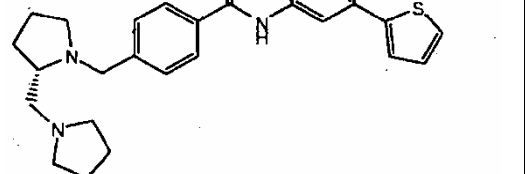
Se añadieron compuestos a diversas concentraciones a células de cáncer de colon humanas HCT116 sembradas en placas de 96 pocillos. Se incubaron las células durante 72 horas a 37°C en un incubador de CO₂ al 5%. Se añadió MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio, Sigma) a una concentración final de 0,5 mg/ml y se incubó con las células durante 4 horas antes de añadir un volumen igual de tampón de solubilización (N,N-dimetilformamida al 50%, SDS al 20%, pH 4,7) sobre las células en cultivo. Tras toda la noche de incubación, se cuantificó el colorante solubilizado mediante lectura colorimétrica a 570 nM usando una referencia a 630 nM. Se convirtieron los valores de DO en números de células según una curva de crecimiento patrón de la línea celular relevante. Se determina la concentración que reduce los números de células al 50% de las células tratadas con DMSO como CI₅₀ de MTT.

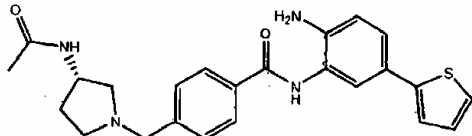
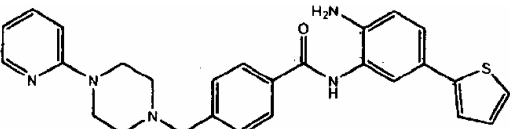
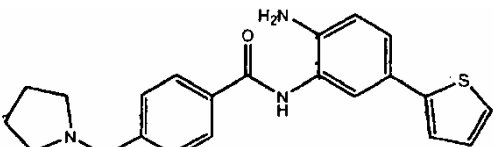
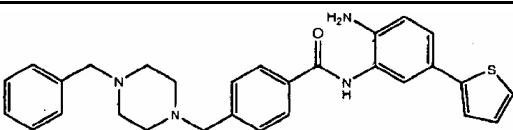
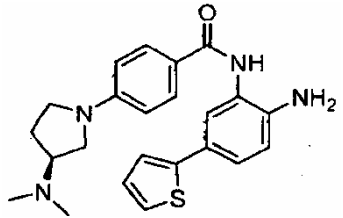
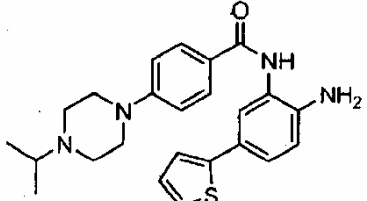
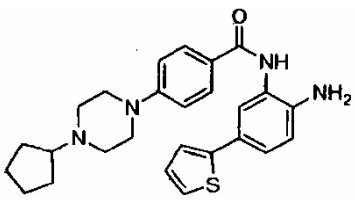
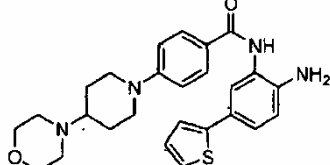
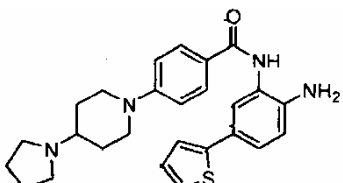
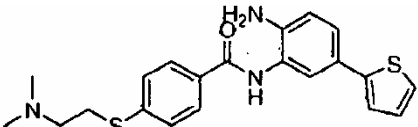
Ensayo de p²¹ WAF1/Cip1

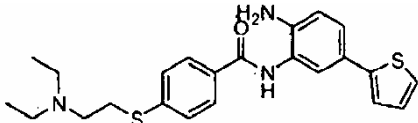
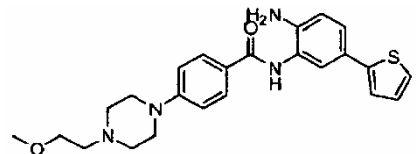
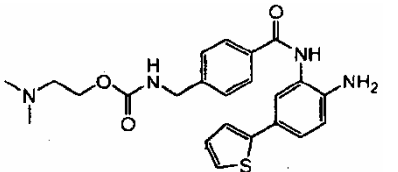
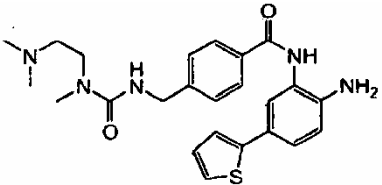
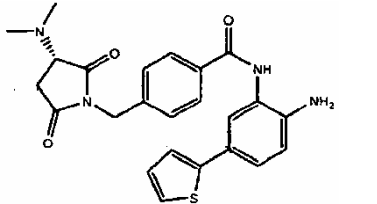
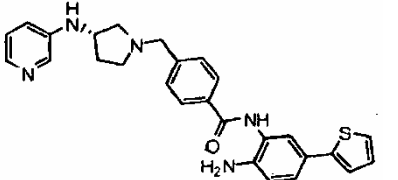
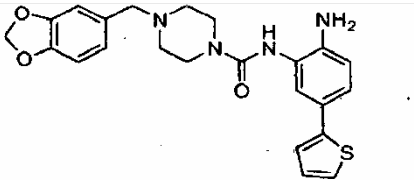
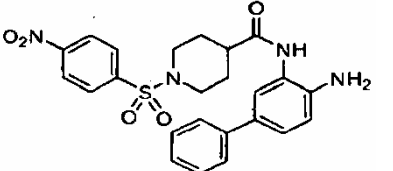
Se transfectaron de manera estable células HCT116 con plásmidos indicadores que codificaban para la luciferasa accionada por promotor p21. Se trataron las células con la concentración indicada de inhibidores de HDAC durante 16 horas antes de recoger las células y analizar la actividad luciferasa. Se designó la concentración eficaz (CE) de MS-275 como 1 µM. Se comparó la capacidad del inhibidor de HDAC con la de MS-275 (T. Suzuki, *et. al* J. Med. Chem., 1999, 3001-3003). Una CE inferior de un compuesto dado indica que este compuesto es más potente que MS-275 para inducir la expresión de p21.

Tabla 21

Ej.	Comp.	Estructura	HDAC -1 (μM)	MTT HCT1 16 (μM)	Esquema	Log D (pH 7,4)
1a	9		a	a	1	2,11
1b	10		a	a	1	3,10
1c	11		a	a	1	3,03
1d	12		a	b	1	3,86
1e	13		a	a	1	2,22
1f	14		a	a	1	3,20
1g	15		a	a	1	2,15
1h	16		a	a	1	3,30
1j	18		a	a	1	1,64

6b	77		a	a	6	2,59
6c	78		a	a	6	2,29
6d	79		a	a	6	3,19
6e	80		a	a	6	1,54
6f	81		a	a	6	2,11
6g	82		a	a	6	2,60
6h	83		a	b	6	2,60
6i	84		a	a	6	2,15
6j	85		a	a	6	3,32
6k	86		a	a	6	0,86

6l	87		a	a	6	2,15
6n	89		a	a	6	3,38
6o	90		a	a	6	3,15
6p	91		a	a	6	4,01
8a	101		a	a	8	1,94
8b	102		a	a	8	1,52
8c	103		a	a	8	2,68
8d	104		a	a	8	2,51
8e	105		a	a	8	1,60
8f	106		a	b	8	2,85

8g	107		a		8	2,58
8h	108		a	a	8	1,78
25a	221		a	a	25	1,85
25 b	222		a	a	25	1,05
27a	242		a	b	27	1,81
28a	249		a	a	28	3,27
35	316		a		36	2,32
36	320		a		37	3,21

A menos que se especifique lo contrario, en todas las tablas en esta memoria descriptiva, $a < 1 \mu\text{M}$; $1 \mu\text{M} < b < 5 \mu\text{M}$.

Número de comp.	CI50 de HDAC
441	D
284	A
61	B
147	C
148	C
173	C
283	A
62	B
150	C
161	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
65	B
174	B
56	B
57	C
149	D
132	A
172	D
140	C
184	B
19	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
19	B
19	A
19	A
171	B
193	D
194	D
170	A
43	C
44	C
42	C

Número de comp.	CI50 de HDAC
47	C
12	B
64	B
64	B
17	B
17	B
9	A
9	A
101	B
101	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
49	B
49	A
49	B
201	D
127	B
209	C
210	C
14	C
14	B
15	B
13	B
13	B
16	B
124	B
125	C
11	B
11	B
23	C
66	B
25	C
24	B
108	B
108	A
106	C
21	B
20	A
103	B
105	A
105	A
22	B
10	B
102	B
104	B
104	A
50	B
50	B
63	C
107	B
205	C
76	B
221	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
126	B
126	B
77	B
18	B
166	B
78	B
78	D
79	B
80	B
488	C
488	D
299	B
300	C
521	A
81	A
81	B
82	B
222	A
26	B
84	B
83	B
27	B
85	A
85	B
85	A
86	B
86	A
67	C
87	A
87	A
436	A
436	B
436	B
436	A
474	B
232	B
230	A
176	A
177	A
179	A
242	A

Número de comp.	CI50 de HDAC
28	C
88	A
89	B
90	A
29	C
249	A
249	A
231	A
68	C
30	D
31	C
33	D
216	B
32	D
69	C
51	A
51	B
91	B
92	A
226	B
227	B
178	A
265	D
233	B
175	A
271	A
271	A
235	A
234	A
260	D
261	D
262	D
70	C
71	C
285	A
286	C
287	C
301	B
302	A
510	D
253	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
58	C
109	A
288	B
288	B
288	D
303	C
289	B
289	C
72	B
305	C
290	C
308	C
304	C
110	A
338	A
307	D
291	C
339	A
340	A
340	B
341	A
278	C
96	B
96	C
306	D
292	A
292	B
279	B
380	C
431	A
381	C
293	B
293	D
475	C
379	B
518	B
327	B
327	B
327	B
327	A
327	A

Número de comp.	CI50 de HDAC
327	B
327	A
327	A
327	B
327	A
327	B
327	A
327	A
309	B
294	A
520	C
295	B
296	A
310	A
320	C
519	A
519	B
316	C
328	B
328	A
372	A
389	B
342	B
343	B
477	B
337	B
345	B
346	C
517	B
348	B
350	A
351	C
352	B
353	D
354	D
516	A
342	B
355	B
356	C
357	A
341	A

Número de comp.	CI50 de HDAC
347	B
515	C
506	C
427	C
514	C
507	B
358	B
359	C
360	C
361	C
362	D
349	C
508	B
363	B
364	C
513	B
365	C
366	C
367	C
373	C
368	D
522	C
369	D
523	D
512	B
422	B
370	B
371	B
447	D
487	A
487	A
487	B
481	B
481	A
481	B
537	D
509	C
330	A
330	B
330	B
330	A

Número de comp.	CI50 de HDAC
330	D
503	C
504	C
505	D
412	B
374	C
375	B
376	C
501	D
336	B
502	C
377	B
378	B
466	C
500	D
511	A
467	D
468	B
468	A
497	A
496	B
329	A
388	C
387	A
385	C
469	B
392	C
383	C
486	A
382	A
386	C
495	C
493	B
384	C
470	C
398	B
499	C
530	C
531	C
480	B
492	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
471	C
472	B
529	B
529	A
485	B
485	A
484	B
479	C
479	A
524	C
525	A
491	A
498	A
483	A
528	B
527	B
526	B
494	C
482	B
406	B
490	A
489	B
408	A
478	B
476	B
464	C
465	B
541	B
539	D
540	A
552	B
551	B
444	B
532	A
533	C
460	B
535	A
536	A
538	B
416	A
473	B

Número de comp.	CI50 de HDAC
542	A
491	A
463	C
544	C
563	A
553	A
576	A
577	A
563	C
564	C
565	C
554	C
578	B
579	A
566	A
580	A
555	B
556	B
573	C
574	B
567	D
568	D
581	C
557	A
560	A
575	B
582	B
569	A
583	B
584	B
558	A
570	A
559	C
561	C
571	C
572	C

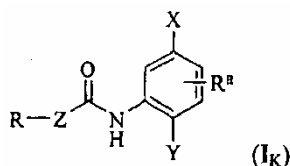
A menos que se especifique lo contrario, en todas las tablas en esta memoria descriptiva, $0,001 \leq A \leq 0,025 \mu\text{M}$, $0,025 < B \leq 0,100 \mu\text{M}$, $0,100 < C \leq 1 \mu\text{M}$; $1 < D \leq 10 \mu\text{M}$ para HDAC1 y/o HDAC2.

5

Los compuestos de la invención como promedio poseen biodisponibilidad aumentada, solubilidad aumentada y/o valores inferiores de Log D que los compuestos dados a conocer anteriormente, tales como los del documento WO 05/030705. Por consiguiente, estas nuevas entidades químicas son más solubles, están menos unidas a proteínas y, en última instancia, se espera que posean mejores propiedades farmacológicas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I_k:



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que X es arilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₃, amino, -NR³R⁴, -CN, -CF₃, -alquilo C₁-C₄, -S(O)₀₋₂R⁵, -O-CF₃ o halo seleccionados independientemente,

Y es -NH₂ u -OH;

R^a es H o F;

Z es fenilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo;

R es R⁹-(alquil C₀₋₆)N-C(O)-N(H)-(CH₂)_t,

alquil C₀₋₆-S(O)₂-N(H)-fenil-C(O)-N(H)-(CH₂)_t, R⁹-O-C(O)-N(H)-(CH₂)_t o

R⁹-O-C(O)-(CH₂)_t en el que t es 0-2; y

R⁹ es R¹⁰-alquil-C₀-C₂,

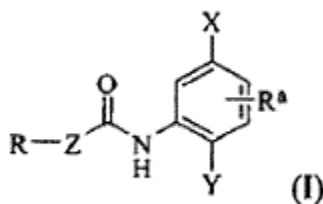
en el que R¹⁰ es arilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o N(X¹)(X²)-alquil C₀₋₃, y

en el que X¹ y X² son independientemente H, alquilo C₁-C₄ o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, siempre que cuando R¹⁰ es heterociclilo unido a través de los átomos de N, entonces R⁹ es R¹⁰-C₂-alquil-; y

en el que

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -alquil C₂-C₃-OR⁵, -C(O)-arilo, -alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, -alquil C₂-C₃-O-alquilo C₁-C₃, -alquil C₂-C₃-NR⁵R⁶, -CH₂-C(CH₃)₂-NR⁵R⁶, en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres amino, metoxilo, hidroxilo, -S-CH₂-heteroarilo, -NR₃S(O)₂-alquilo C₁-C₃.

2. Compuesto de fórmula I



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que X es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, -CH=N(OH), hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, -O-alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₀₋₃-N(R³)(R⁴), metoxilo o alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares, cicloalquilo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con oxo, alquilo y -C(O)-O-alquil-heteroarilo;

Y es NH₂ u OH;

R^a es H o halo (preferiblemente F);

Z se selecciona del grupo que consiste en fenilo, furilo, benzofurilo, piridilo, -alquil C₁-C₃-fenilo, -fenil-alquil C₁-C₃-heterociclilo, -fenil-alquenil-, heterociclilo y cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, -OMe o halo;

5 R se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_0-2-C(O)-N(R^3)(R^4)$, $-(CH_2)_{0-2}-C(O)-O-(CH_2)_{2-3}-N(R^3)(R^4)$, $-SO_2-N(R^3)(R^4)$; o

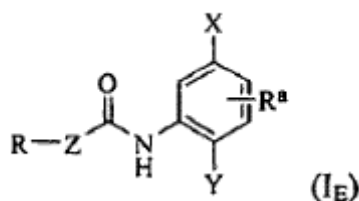
10 -Z-R se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con un grupo que se selecciona de halógeno e hidroxilo, -benzofuril-O-(CH₂)₂₋₃-heterociclilo, -benzotienil-O-(CH₂)₂₋₃-heterociclilo o -benzofuril-O-(CH₂)₂₋₃-N(R³)(R⁴), en los que cada grupo benzofurilo, heterociclilo y benzotienilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo y alquilo; y

15 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -alquil C₂-C₃-OR⁵, -C(O)-arilo, -alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, -alquil C₂-C₃-O-alquilo C₁-C₃, -alquil C₂-C₃-NR⁵R⁶, -CH₂-C(CH₃)₂-NR⁵R⁶, en los que arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres amino, metoxilo, hidroxilo, -S-CH₂-heteroarilo, -NR³S(O)₂-alquilo C₁-C₃,

20 R⁵, R⁶ se seleccionan independientemente de -H, -alquil C₀-C₃-arilo, -alquil C₀-C₃-heteroarilo, -alquil C₀-C₃-heterociclilo, -alquil C₀-C₃-cicloalquilo y alquilo C₁-C₆;

en los que "alquenilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono.

25 3. Compuesto de fórmula I_E:



30 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

X es piridilo, pirimidilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halo, amino o metoxilo;

35 Y es -NH₂ u -OH;

Z es fenilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

R es N(R⁵)(R⁶)-alquil C₁-C₃-S- o X³⁰-Y³¹-; en los que

40 R⁵ y R⁶ son, independientemente, H, -alquil C₀-C₃-arilo, heteroaril-alquil C₀-C₃-heteroarilo, -SO₂-Me-C(O)-alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₃; y

en la que

45 R^a es H o halo;

50 R³⁰ y R³¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido-, carboxamido-alquil C₁-C₃-, amidino, hidroxialquil C₂-C₈-, alquilaril C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heteroaril-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heterociclil-, heterociclil-alquilo C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-cicloalquil-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, alcoxilo C₂-C₈-, alcoxi C₂-C₈-alquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₈-carbonil-, ariloxycarbonilo, aril-alcoxi C₁-C₃-carbonil-, heteroariloxycarbonilo, heteroaril-alcoxi C₁-C₃-carbonil-, acilo C₁-C₈-, alquil C₀-C₈-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonil-, alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-NH-carbonil-, alquil C₀-C₈-O-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, alquil C₁-C₈-sulfonil-, arilalquilsulfonil-, arilsulfonil-, heteroarilalquilsulfonil-, heteroarilsulfonil-, alquil C₁-C₈-NH-sulfonil-, arilalquil-NH-sulfonil-, aril-NH-sulfonil-, heteroarilalquil-NH-sulfonil-, heteroaril-NH-sulfonil-, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterociclil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃- y un grupo protector, en los que cada

uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; o

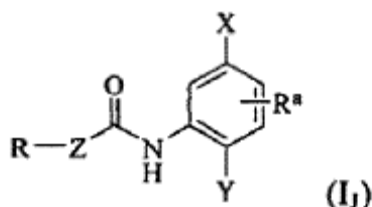
- 5 R^{30} y R^{31} tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, un grupo protector y $(X^{30}-Y^{31}-)$, en los que dicho heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno);
- 10 X^{30} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1-C_8- , alquenil C_2-C_8- , alquinil C_2-C_8- , alquil C_0-C_3 -alquenil C_2-C_8 -alquil C_0-C_3- , alquil C_0-C_3 -alquinil C_2-C_8 -alquil C_0-C_3- , alquil C_0-C_3 -O-alquil C_0-C_3- , HO-alquil C_0-C_3- , alquil C_0-C_4 -N(R^{30})-alquil C_0-C_3- , N(R^{30})(R^{31})-alquil C_0-C_3- , N(R^{30})(R^{31})-alquenil C_0-C_3- , N(R^{30})(R^{31})-alquinil C_0-C_3- , (N(R^{30})(R^{31}))₂-C-N-, alquil C_0-C_3 -S(O)₀₋₂-alquil C_0-C_3- , CF₃-alquil C_0-C_3- , heteroalquilo C_1-C_8 , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_3- , cicloalquil-alquil C_1-C_3- , heterocicilil-alquil C_1-C_3- , heteroaril-alquil C_1-C_3- y N(R^{30})(R^{31})-heterocicilil-alquil C_1-C_3- , en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; e

- 15 Y^{31} se selecciona del grupo que consiste en -N(R^{30})-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R^{30})-C(O)-, -C(O)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(S)-, -C(S)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(NR³⁰)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R^{31})-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R^{31})-, -N(R^{31})-SO₂- y -N(R^{30})-SO₂N(R^{31})-;
- 20 siempre que Y^{31} y X^{30} no estén unidos para formar -O-O- u -O-N-;

- 25 en los que "alquenilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono; y

"alquinilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono.

- 30 4. Compuesto de fórmula I_J:



- 35 y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

X es ciclopentenilo, opcionalmente sustituido con oxo o hidroxilo;

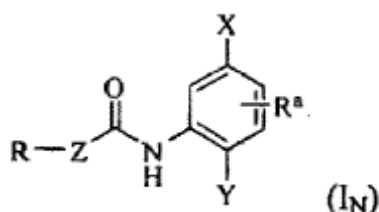
- 40 Y es -NH₂;

R^a es H o F;

Z es bencilo, -alquil C_0-C_3 -fenilo, heterociclilo o cicloalquilo; y

- 45 R es -alquil C_0-C_3 -morfolinilo.

5. Compuesto de fórmula I_N:



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

5 X es piridilo;

Y es $-\text{NH}_2$;

R^a es H o F;

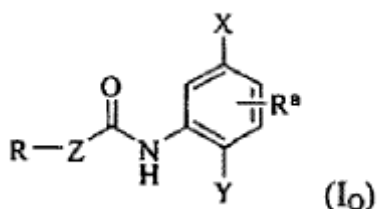
10 Z es fenilo, heterociclilo, cicloalquilo o heteroarilo, en los que fenilo, heterociclilo, cicloalquilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, alquiloxilo o halo; y

R es $-\text{O}$ -alquil C_2 - C_4 -heterociclilo

15 en los que "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, mono, bi, tri o policíclico que tiene de 3 a 15 carbonos.

6. Compuesto de fórmula I_0 :

20



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que X es fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, pirimidilo, piridilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo e indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo, halo, CN, alquiloxilo, alquil-OH, $-\text{OH}$, alquil- NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, alquil-O-alquilo, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ alquilo, $-\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}_3\text{C}(\text{O})\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{alquilo}$, $-\text{alquil-CN}$, CF_3 , $-\text{O-CF}_3$, $-\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_3\text{-C}(\text{O})\text{OR}_3$, $-\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_3\text{-NR}_3\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH-alquilo}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

30 Y es NH_2 ;

R^a es H o halógeno;

35 Z es benzofurilo, $-\text{benzofuril-arilo}$, benzofuril-heteroarilo, benzotiofeno o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1 - C_7 , hidroxilo, alcoxilo C_1 - C_7 , halo, CN y amino; y

R es $-(\text{CR}^{32}\text{R}^{33})_s\text{-N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})$, $-\text{Y}^{31}\text{-X}^{30}$, $-\text{O-heterociclilo}$, $-\text{O-alquil } \text{C}_2\text{C}_4\text{-N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})$ o $-(\text{CH}_2)_s\text{-N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})$;

en los que

40 s es un número entero desde 0 (en cuyo caso el nitrógeno está unido directamente al resto que está sustituido) hasta 6;

R^{30} y R^{31} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo- C_1 - C_8 , heteroalquilo C_1 - C_8 , alquenilo C_1 - C_8 , carboxamido, alquil C_1 - C_3 -carboxamido-, carboxamido-alquil C_1 - C_3 -, amidino, hidroxialquil C_2 - C_8 -, alquilaril C_1 - C_3 -, alquil C_1 - C_3 -heteroaril-, heteroaril-alquil C_1 - C_3 -, alquil C_1 - C_3 -heterociclil-, heterociclil-alquilo C_1 - C_3 -, alquil C_1 - C_3 -cicliquil-, cicloalquil-alquil C_1 - C_3 -, alcoxilo C_2 - C_8 -, alcoxi C_2 - C_8 -alquil C_1 - C_4 -, alcoxi C_1 - C_8 -carbonil-, ariloxycarbonilo, aril-alcoxi C_1 - C_3 -carbonil-, heteroariloxycarbonilo, heteroaril-alcoxi C_1 - C_3 -carbonil-, acilo C_1 - C_8 -, alquil C_0 - C_8 -carbonil-, aril-alquil C_0 - C_8 -carbonil-, heteroaril-alquil C_0 - C_8 -carbonil-, cicloalquil-alquil C_0 - C_8 -carbonil-, alquil C_0 - C_8 -NH-carbonil-, aril-alquil C_0 - C_8 -NH-carbonil-, heteroaril-alquil C_0 - C_8 -NH-carbonil-, cicloalquil-alquil C_0 - C_8 -NH-carbonil-, alquil C_0 - C_8 -O-carbonil-, aril-alquil C_0 - C_8 -O-carbonil-, heteroaril-alquil C_0 - C_8 -O-carbonil-, cicloalquil-alquil C_0 - C_8 -O-carbonil-, alquil C_1 - C_8 -sulfonil-, arilalquilsulfonil-, arilsulfonil-, heteroarilalquilsulfonil-, heteroarilsulfonil-, alquil C_1 - C_8 -NH-sulfonil-, arilalquil-NH-sulfonil-, aril-NH-sulfonil-, heteroarilalquil-NH-sulfonil-, heteroaril-NH-sulfonil-, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C_1 - C_3 -, cicloalquil-alquil C_1 - C_3 -, heterociclil-alquil C_1 - C_3 -, heteroaril-alquil C_1 - C_3 - y un grupo protector, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; o

R^{30} y R^{31} tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino, un grupo protector y (X^{30} - Y^{31} -), en los que dicho heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno);

R^{32} y R^{33} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, -alquil C_0 - C_3 -arilo, -alquil C_0 - C_3 -heteroarilo, -alquil C_0 - C_3 -heterociclilo, -alquil C_0 - C_3 -cicloalquilo y alquilo C_1 - C_4 ;

X^{30} se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1 - C_8 -, alquénil C_2 - C_8 -, alquínil C_2 - C_8 -, alquil C_0 - C_3 -alquénil C_2 - C_8 -alquil C_0 - C_3 -, alquil C_0 - C_3 -alquínil C_2 - C_8 -alquil C_0 - C_3 -, alquil C_0 - C_3 -O-alquil C_0 - C_3 -, HO-alquil C_0 - C_3 -, alquil C_0 - C_4 -N(R^{30})-alquil C_0 - C_3 -, N(R^{30})(R^{31})-alquil C_0 - C_3 -, N(R^{30})(R^{31})-alquénil C_0 - C_3 -, N(R^{30})(R^{31})-alquínil C_0 - C_3 -, (N(R^{30})(R^{31}))₂-C=N-, alquil C_0 - C_3 -S(O)₀₋₂-alquil C_0 - C_3 -, CF₃-alquil C_0 - C_3 -, heteroalquilo C_1 - C_8 , arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C_1 - C_3 -, cicloalquil-alquil C_1 - C_3 -, heterociclil-alquil C_1 - C_3 -, heteroaril-alquil C_1 - C_3 - y N(R^{30})(R^{31})-heterociclil-alquil C_1 - C_3 -, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes de halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino y guanidino; e

Y^{31} se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -N(R^{30})-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R^{30})-C(O)-, -C(O)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(S)-, -C(S)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(O)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(NR³⁰)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R^{30})-, -N(R^{30})-C(S)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -N(R^{30})-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R^{31})-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R^{31})-, -N(R^{30})-SO₂- y -N(R^{30})-SO₂N(R^{31});

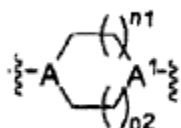
siempre que Y^{31} y X^{30} no estén unidos para formar -O-O- u -O-N-;

en los que "alquénilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono;

"alquínilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono; y

"cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, mono, bi, tri o policíclico que tiene de 3 a 15 carbonos.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es



en la que A y A¹ son independientemente CR¹¹ o N,

en el que R¹¹ es -OH, alquilo, alquénilo, alquínilo o arilo, y

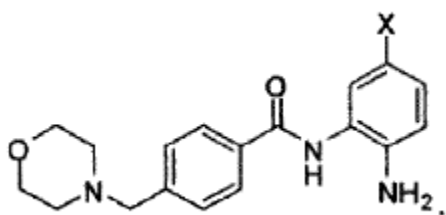
n₁ y n₂ son cada uno independientemente 0-3,

siempre que cuando n₁ y n₂ son 0, entonces A y A¹ no son ambos N;

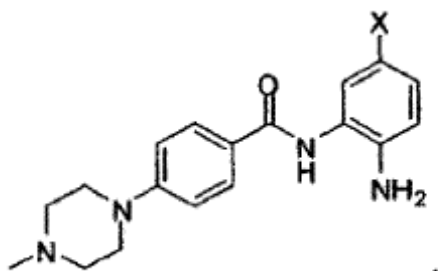
en los que "alquénilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono; y "alquínilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono.

8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que X es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

9. Compuesto según la reivindicación 6, que tiene la fórmula

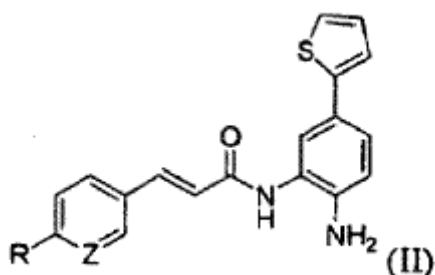


10. Compuesto según la reivindicación 6, que tiene la fórmula:



5

11. Compuesto que tiene la fórmula (II):



10

y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

Z es N o CH;

15

R es -CH₂OR³, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroarilo, -(CH₂)_m-arilo, -(CH₂)_m-heteroarilo o (heteroarilo de 5 ó 6 miembros)-(CH₂)_m-, en los que los anillos de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 metoxilos;

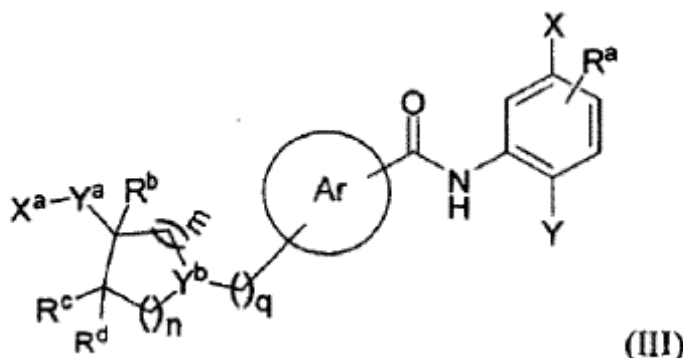
20

m es 0 ó 1; y

R³ tal como se define en la reivindicación 1.

12. Compuesto que tiene fórmula III

25



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o complejos del mismo y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que

X se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y furilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-), NH₂-, -N(alquilo C₁-C₃)₂-, -CN-, -S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₄-, -CF₃ y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido o, cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes del fenilo o piridilo, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroalquilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares;

Ar es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-) y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido;

R^a es H o halo;

R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo o halo; o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos anulares; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alcoxilo y alquilo;

Y es -NH₂ u -OH;

Y^b es -N- o -CH-;

Y^a es un enlace directo, -O-, -N(R³⁴)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R³⁴)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(O)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(NR³⁴)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(NR³⁵)-, -C(R³⁵)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(S)-N(R³⁵)-, -N(R³⁴)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³⁴)-, -N(R³⁴)-C(S)O-, -O-C(S)-N(R³⁵)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³⁵)-, -N(R³⁵)-SO₂-, N(R³⁴)-S(O)₂-N(R³⁵)-, -O-alquilo C₁-C₃-, -N(R³⁴)-alquilo C₁-C₃-, -C(O)-alquilo C₁-C₃- u -O-C(O)-alquilo C₁-C₃-;

X^a es alquilo C₁-C₈-, alquénil C₁-C₈-, alquínil C₁-C₈-, alquilo C₀-C₃-alquénil C₁-C₈-alquilo C₀-C₃-, alquilo C₀-C₃-alquínil C₁-C₈-alquilo C₀-C₃-, alquilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃-, HO-alquilo C₁-C₃-, alquilo C₁-C₄-N(R³⁴)-alquilo C₀-C₃-, N(R³⁴)(R³⁵)-alquilo C₀-C₃-, alquilo C₁-C₃-S(O)₀₋₂-alquilo C₁-C₃-, CF₃-alquilo C₀-C₃-, CF₂H-alquilo C₀-C₃-, heteroalquilo C₁-C₈-, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₃-, cicloalquil-alquilo C₁-C₃-, heterociclil-alquilo C₁-C₃-, heteroaril-alquilo C₁-C₃-, aril-alquilo C₀-C₂-heterociclil-alquilo C₀-C₂-, heteroaril-alquilo C₀-C₂-heterociclil-alquilo C₀-C₂-, N(R³⁴)(R³⁵)-heterociclil-alquilo C₀-C₃-, heteroaril-alquilo C₀-C₃-heterociclil- o alquilo C₁-C₄-CH(N(R³⁴)(R³⁵))-C(O)-N(R³⁴)-aril-, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente;

o

X^a-Y^a- se selecciona del grupo que consiste en H-, halo-, HO-, HS-, HC(O)-, HOC(O)-, alquilo C₁-C₄-, H₂N-, (R³⁴)(R³⁵)N-, alquilo C₁-C₄-NH-, (alquilo C₁-C₄)₂N-, HC(O)N(R³⁴)-, (R³⁴)(R³⁵)N-S(O)₂-N(R³⁶)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-, H₂N-C(O)-, HC(S)N(R³⁴)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-, H₂N-C(S)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-O-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(S)-O-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(O)-N(R³⁶)-, (alquilo C₁-C₃-N)₂-C=N-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁷)-N(R³⁶)-, (R³⁴)(R³⁵)N-C(NR³⁶)-, cicloalquil-alquilo C₀-C₂-C(NR³⁶)-, heterociclil-alquilo C₀-C₂-C(NR³⁶)-, aril-alquilo C₀-C₂-C(NR³⁶)-, heteroaril-alquilo C₀-C₂-C(NR³⁶)-, alquilo C₀-C₃-C(NR³⁶)-, alquilo C₁-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, CF₃-alquilo C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, CF₃-alquilo C₀-C₄-C(O)-N(R³⁶)-, aril-alquilo C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, heteroaril-alquilo C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, cicloalquil-alquilo C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, heterociclil-alquilo C₀-C₄-S(O)₂-N(R³⁶)-, alquilo C₁-C₄-O-C(O)-NH-, alquilo C₁-C₄-O-C(O)-N(H)-alquilo C₁-C₄-, alquilo C₁-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, alquilo C₁-C₄-

NH-C(O)-O-, alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-N(H)-C(S)-O-, alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, Me-C(O)-O-, Me-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, aril-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(alquil C₁-C₄)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-, aril-C₀-C₄ alquil-S(O)₀₋₂-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-, heteroaril-alquil C₀-C₄-S(O)₀₋₂-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-S(O)₀₋₂-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-S(O)₀₋₂-, aril-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, heteroaril-C₀-C₄ alquil-C(S)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, aril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-NH-, heteroaril-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, heterocicilil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, cicloalquil-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-O-, HO-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₁-C₄-N(H)-, HO-alquil C₁-C₄-N(R³)-, HO-alquil C₁-C₄-O-, HO-alquil C₁-C₄-S(O)₀₋₂-, HO-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-O-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-O-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, alquil C₁-C₄-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-O-, HO-alquil C₂-C₄-O-C(S)-N(H)-, HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-; HO-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-O-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₁-C₄-C(O)-O-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(NH)-N(H)-, (alquil C₀-C₄)-O-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-O-C(O)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-O-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-S(O)₀₋₂-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-C(O)-O-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₁-C₄-C(S)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)₂N-alquil C₂-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, (alquil C₁-C₄)-O-C(O)alquil C₁-C₈-C(O)-N(H)-, HO-C(O)alquil C₁-C₈-C(O)-N(H)-, HO-NHC(O)alquil C₁-C₈-C(O)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-C(O)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(R³)-, CF₃-alquil C₀-C₄-O-, CF₃-alquil C₀-C₄-S(O)₀₋₂-, CF₃-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, CF₃-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, CF₃-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, CF₃-alquil C₀-C₄-C(S)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-O-, CF₂H-alquil C₀-C₄-S(O)₀₋₂-, CF₂H-alquil C₀-C₄-O-C(O)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-N(H)-C(O)-O-, CF₂H-alquil C₀-C₄-O-C(S)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-N(H)-, CF₂H-alquil C₀-C₄-N(H)-C(S)-O-, (H)(R³⁴)N-alquil C₁-C₃-, (H)(R³⁴)N-alquil C₁-C₃-, HO-alquil C₁-C₃-, (H)(R³⁴)N-S(O)₂-N(R³⁵)-, (H)(R³⁵)N-S(O)₂-, (H)(R³⁴)N-C(S)-O-, (H)(R³⁴)N-C(O)-O-, (H)(R³⁴)N-C(S)-N(R³⁵)-, (H)(R³⁴)N-C(NR³⁵)-, (H)(R³⁴)NC(NR³⁴)-N(R³⁸)-, (H)(R³⁴)N-C(O)-N(R³⁵)-, HO-C(O)-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₄-S(O)₂-NH- y ((R³⁴)(R³⁵)N)₂-C=N-;

m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido-, carboxamido-alquil C₁-C₃-, amidino, hidroxialquilo C₂-C₈, alquil C₁-C₃-, aril-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heteroaril-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-heterocicilil-, heterocicilil-alquil C₁-C₃-, alquil C₁-C₃-cicloalquil-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₂-C₈-, alcoxi C₂-C₈-alquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₈-carbonil-, arilalcoxi C₁-C₃-carbonil-, heteroarilalcoxi C₁-C₃-carbonil-, heteroaril-alcoxi C₁-C₃-carbonil-, acilo C₁-C₈-, alquil C₀-C₈-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonil-, alquil C₀-C₈-N(H)-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-N(H)-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-N(H)-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-N(H)-carbonil-, alquil C₀-C₈-O-carbonil-, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonil-, alquil C₁-C₈-sulfonil-, arilalquilsulfonil-, arilsulfonil-, heteroarilalquilsulfonil-, heteroarilsulfonil-, alquil C₁-C₈-N(H)-sulfonil-, arilalquil-N(H)-sulfonil-, aril-N(H)-sulfonil-, heteroarilalquil-N(H)-sulfonil-, heteroaril-N(H)-sulfonilo, aroílo, arilo, cicloalquilo, heterocicililo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterocicilil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃- y un grupo protector, en los que cada uno de los anteriores está además opcionalmente sustituido con uno o más restos; o

R³⁴ y R³⁵ tomados junto con el N al que están unidos forman un heterocicilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi y alquilo, en los que el heterocicilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente de metileno, etileno o propileno),

siempre que 1) cuando Y^b es N, entonces m no es 0 si Y^a está unido al anillo que comprende Y, a través de un N, S

u O en Y^a, o 2) cuando m y n son ambos 0 entonces Y^b es -CH-;

en los que "alquenilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono;

"alquinilo" se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene desde 2 hasta 12 átomos de carbono; y

"cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, mono, bi, tri o policíclico que tiene de 3 a 15 carbonos.

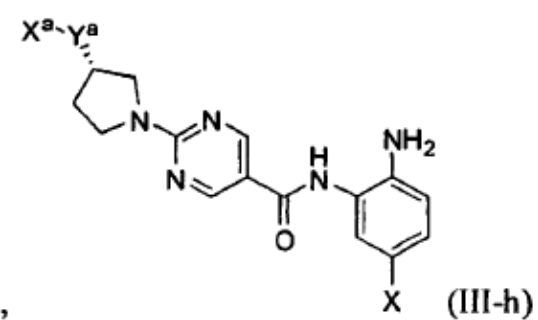
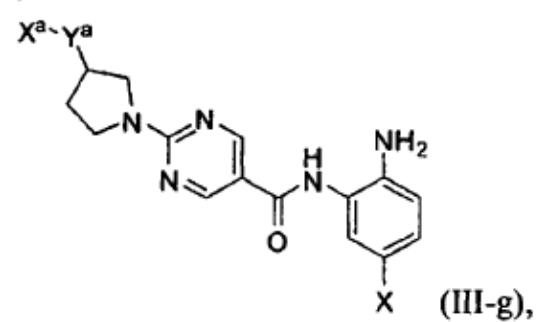
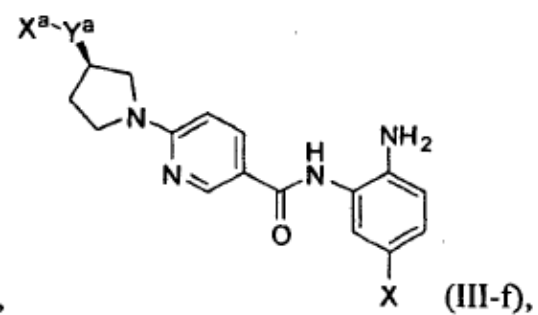
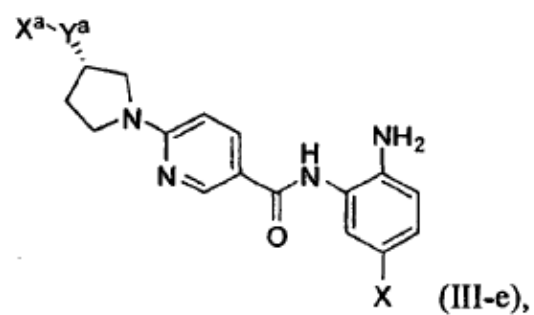
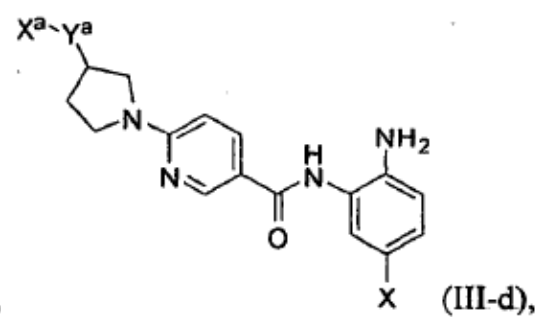
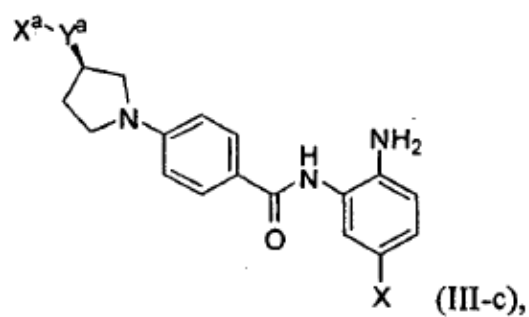
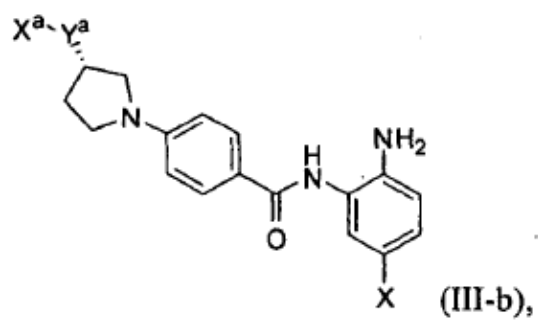
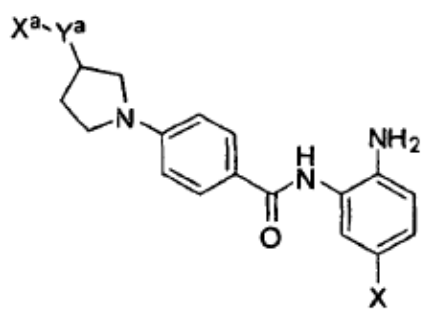
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, tienilo y furanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes tal como se describió anteriormente.

14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, tienilo y furanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, hidrocarbilo C₁-C₃, metoxilo, HalCH₂-O-, Hal₂CH-O-, Hal₃C-O- (preferiblemente F₃C-O-) y alquilo mono, di o tri-halo-sustituido.

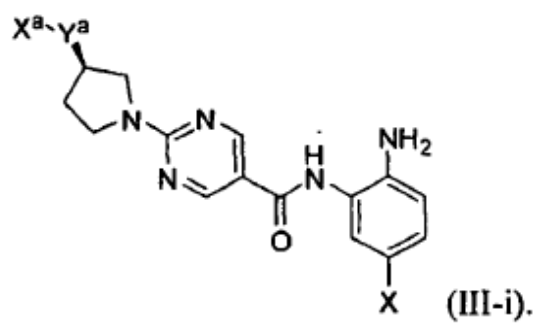
15. Compuesto según la reivindicación 12, en el que X^a comprende un resto seleccionado del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH, -NH₂, -O-alquil C₀-C₃-CH₃, halo, oxo, -C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃; en los que "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, mono, bi, tri o policíclico que tiene de 3 a 15 carbonos.

16. Compuesto según la reivindicación 12, en el que X^a-Y^a se selecciona del grupo que consiste en CH₃-SO₂-, CF₃-C(O)-NH-, CH₃-C(O)-NH-, ((CH₃)₂N)₂-C=N-, (CH₃)₂N-, CH₃-O-CH₂-C(O)-NH-, (CH₃)₂N-CH₂-C(O)-NH-, CH₃CH₂-N(CH₃)-, CF₃CH₂-NH-, H-, HO-, CH₃-O-C(O)-NH-, H₂N-, CH₃CH₂-NH-, H₂N-C(O)-, fenil-CH₂-O-C(O)-N(CH₂CH₃)-, CH₃CH₂-NH-, F, CH₃-O-CH₂-C(O)-NH-, heterociclil-heterociclilo, heterociclil-heteroarilo, aril-NH-, heteroaril-NH-, (CH₃)₂N-CH₂-C(O)-NH- y HO-CH₂CH₂-NH-.

17. Compuesto según la reivindicación 12, en el que los compuestos están representados por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



y



18. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en

4-(4-amino-4'-cloro-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

clorhidrato de 4-(4-amino-5'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4'-diclorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-aminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-morfolinoetilo,

4-(4-amino-4'-clorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(dimetilamino)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-cianobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2',4',5'-trifluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-etoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3',4',5'-trimetoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4,4'-diaminobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo, y

4-(4-amino-4'-ciano-3'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo.

19. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:

4-(4-amino-3',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-3'-fluoro-4'-metoxibifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo,

4-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo y

4-(4-amino-2',4'-difluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo.

20. Compuesto o sales del mismo según la reivindicación 12, que se seleccionan del grupo que consiste en:

(S)-N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida;

5 (R)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-(2-metoxiacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida;

N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)benzamida; y

(S)-N-(4-amino-4'-fluorobifenil-3-il)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)benzamida.

10

21. Compuesto o sales del mismo según la reivindicación 6, que se seleccionan del grupo que consiste en:

N-(4-aminobifenil-3-il)-4-(morfolinometil)benzamida;

15 N-(4-aminobifenil-3-il)-6-(2-morfolinoetoxi)benzofuran-2-carboxamida; y

N-(2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida.