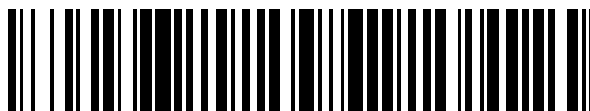


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 868**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10763676 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2483242**

54 Título: **Nuevos inhibidores de desacetilasas de histonas basados simultáneamente en 1H-pirroles trisustituidos y en espaciadores aromáticos y heteroaromáticos**

30 Prioridad:

02.10.2009 EP 09382193

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

73 Titular/es:

IKERCHEM, S.L. (50.0%)
Paseo Mikeletegi 69, tercera planta
20009 Donostia - San Sebastián, ES y
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO-EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (50.0%)

72 Inventor/es:

COSSÍO MORA, FERNANDO PEDRO;
ZUBIA OLASCOAGA, AIZPEA;
VARA SALAZAR, YOSU ION;
SAN SEBASTIÁN LARZABAL, EIDER;
OTAEGUI ANSA, DORLETA;
MASDEU MARGALEF, MARÍA DEL CARMEN y
ALDABA ARÉVALO, ENEKO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 452 868 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

NUEVOS INHIBIDORES DE DESACETILASAS DE HISTONAS BASADOS
SIMULTÁNEAMENTE EN 1H-PIRROLES TRISUSTITUIDOS Y EN ESPACIADORES
5 AROMÁTICOS Y HETEROAROMÁTICOS

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos derivados de
pirroles trisustituidos y de anillos intermedios aromáticos conformacionalmente
10 restringidos, con procedimientos para su preparación y con el uso de los mismos como
fármacos para el tratamiento del cáncer en composiciones farmacéuticas debido a su
acción inhibitoria sobre las desacetilasas de histonas de clase I y de clase II.

Antecedentes de la invención

15 Las desacetilasas de histonas (HDAC) constituyen una diana terapéutica de
interés en el tratamiento del cáncer (cf. P. A. Marks et al. *Nature Rev. Cancer* **2001**, *1*,
194; J. E. Bolden et al. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 769; P. Gallinari et al. *Cell*
Res. **2007**, *17*, 195; K. B. Glaser *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 659; L. Pan et al.
Cell. Mol. Immunol. **2007**, *4*, 337; M. Haberland et al. *Nature Rev. Genetics* **2009**, *10*,
20 32; Y. Zhang et al. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2840; S. Roper, M. Esteller *Mol.*
Oncol. **2007**, *1*, 19) y otras enfermedades tales como las vinculadas al sistema
nervioso central (cf. A. G. Kazantsev, L. M. Thompson *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**,
7, 854).

Se han diseñado diversas familias de inhibidores de HDAC (HDACi), cuyas
25 estructuras generales han sido recogidas en artículos de revisión (cf. A. Villar-Garea,
M. Esteller *Int. J. Cancer* **2004**, *112*, 171; T. A. Miller et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*,
5097; T. Suzuki, N. Miyata *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2867; M. Paris et al. *J. Med.*
Chem. **2008**, *51*, 1505). La estructura general de estos inhibidores consiste en una
estructura cíclica, un grupo espaciador y un grupo quelante capaz de unirse al catión
30 Zn (II) presente en el grupo activo de las diversas isoformas de HDAC pertenecientes
a la clase I (HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC8), a la clase II (HDAC4, HDAC5,
HDAC6, HDAC7, HDAC9 y HDAC10) y a la clase IV (HDAC11). Pese a tener un modo
de inhibición similar, se ha observado en ocasiones una cierta selectividad en la

inhibición de diversas isoformas de HDAC (cf. J. C. Wong et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5586; G. Estiu et al. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2898). Esta selectividad es de interés terapéutico (cf. K. V. Butler, A. P. Kozikowski *Curr. Pharm. Design* **2008**, *14*, 505; T. C. Karagiannis, A. El-Osta *Leukemia* **2007**, *21*, 61).

5 Entre los grupos quelantes capaces de unirse al catión Zn de diversos tipos de HDAC, se han desarrollado diversos grupos funcionales tales como, entre otros, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, metil y trifluorometil cetonas, epóxidos, sulfuros y disulfuros, o-aminobenzamidas, N-hidroxiformil derivados, mercaptoamidas, sulfonas y fosfonas (cf. M. Paris et al. *op. cit.*; T. Suzuki, N. Miyata, *op. cit.*). Como
10 grupos espaciadores se han descrito cadenas lineales alifáticas y grupos aromáticos y heteroaromáticos conectando el grupo quelante y el extremo contrario de los inhibidores. Entre los HDACi que incorporan grupos espaciadores con anillos aromáticos y heteroaromáticos cabe citar los siguientes: Belinostat (PXD101), Panobinostat (LBH-589), CRA-024781, MGDC0103, Entinostat (MS-275, también
15 descrito como SNDX-275), ITF2357, JNJ-16241199, Tacedinaline (CI-994) y LAQ-824 (cf. M. Paris et al. *op. cit.* y referencias citadas).

Por otra parte, como partes terminales de los inhibidores opuestos a los grupos quelantes se han estudiado diversos sistemas cíclicos, heteroaromáticos y aromáticos (cf. M. Paris et al. *op. cit.*; T. A. Miller *op. cit.*; T. Suzuki, N. Miyata *op. cit.*). En
20 particular, se han utilizado para este fin o como espaciadores (1*H*)-pirroles 2,4-disustituídos, en los que hay grupos aroilo en la posición 4 (cf. S. Massa et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2845; S. Massa et al. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2069; A. Mai et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 512) o grupos cinamoilo en la misma posición (cf. D. Chen et al. Benzimidazole derivatives: Preparation and pharmaceutical applications.
25 WO/2005/028447, 2005; S. Inoue et al. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 6785). Asimismo, en lo que se refiere a 1*H*-pirroles monosustituídos, se ha descrito el uso de *N*-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida como HDACi (cf. Y. Dai et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1897). Finalmente, varios de los autores de la presente invención han descrito la síntesis de 1*H*-pirroles tri- y tetrasustituídos (cf. A.
30 Arrieta et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4313) así como la utilización de los mismos como grupos terminales en la generación de HDACi (cf. A. Zubia et al. *Oncogene* **2009**, *28*, 1477; D. Otaegui et al. *Cancer Chemother. Pharm.* **2009**, *64*, 153; D. Otaegui et al. *J. Chromatography B* **2008**, *870*, 109; F. P. Cossío et al. Nuevos derivados pirrólicos con actividad inhibidora de desacetilasas de histonas WO/2007/074176, 2005). Sin
35 embargo, en este caso sólo se ha descrito la actividad de anillos de pirrol con

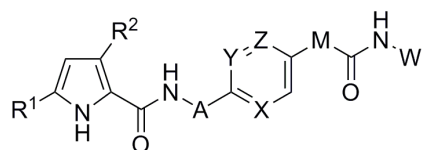
espaciadores consistentes en cadenas alifáticas lineales. La actividad de 2-carboxamido-1*H*-pirroles sustituidos en las posiciones 3 y 5 del anillo y conectados con los grupos quelantes a través de grupos que contengan anillos aromáticos o heteroaromáticos es desconocida.

5 En este contexto, la presente invención describe la síntesis química y la actividad HDACi de nuevos derivados pirrólicos trisustituidos conectados con grupos quelantes a través de grupos aromáticos y heteroaromáticos, mostrando la actividad inhibitoria frente a diversas isoformas de HDAC, en especial las pertenecientes a las clases I y II.

10

Objeto de la invención

En un aspecto, la presente invención se relaciona con los derivados de pirrol de fórmula general (I):



15

(I)

o las sales, solvatos o profármacos de los mismos.

Asimismo, otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I).

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer.

25 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se dirige a un método de tratamiento de cáncer que comprende la administración, a un paciente que necesita

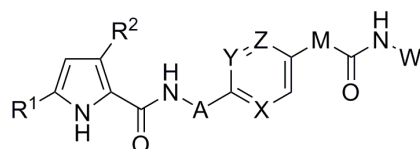
dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo.

De acuerdo con una realización particular, los compuestos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento de diversas formas de cáncer mediante la restricción del crecimiento tumoral u otros procesos que detienen el desarrollo de tumores primarios o metastáticos, a través de la inhibición de la acción de ciertas desacetilasas de histonas.

Por último, en otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

En primer lugar, la presente invención proporciona unos compuestos derivados de anillos 2,3,5-trisustituidos de 1*H*-pirrol que presentan la siguiente fórmula (I):



(I)

donde:

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí, un radical arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido o un radical heteroarilo opcionalmente sustituido,

A y M representan, independientemente entre sí, un grupo metileno o un enlace sencillo, en cuyo caso el anillo aromático adyacente estaría unido directamente al grupo amido,

el grupo $Y=Z$ representa indistintamente un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), un grupo imino (-N=CH- o -CH=N-), o un grupo metino con hibridación sp^2 en el átomo de carbono (=CH-),

X representa indistintamente un grupo metino (=CH-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) o un átomo de nitrógeno (=N-),

W representa indistintamente un grupo hidroxilo (-OH), un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido,

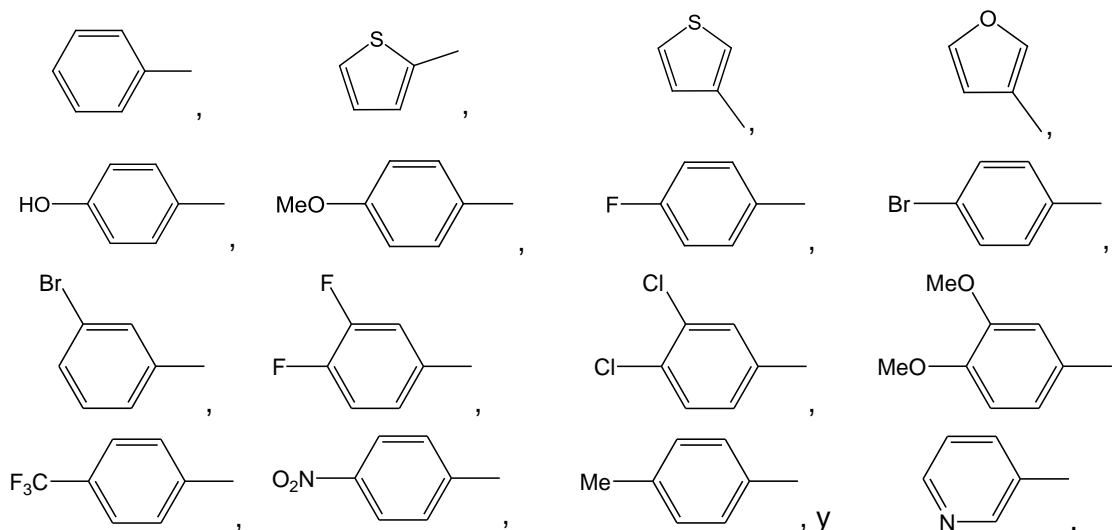
o a una sal, solvato o profármaco de los mismos.

- 5 De acuerdo con una realización preferida, R¹ y R² representan, independientemente entre sí, un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R¹ y R² representan, independientemente entre sí, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un anillo de piridina opcionalmente sustituido, un furano opcionalmente sustituido o un
- 10 tiofeno opcionalmente sustituido.

Según una realización particular, cuando R¹ y R² representan un grupo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan preferiblemente entre alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R'; donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí,

15 entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo, o arilo C₆-C₁₀, preferiblemente fenilo.

De acuerdo con una realización particular, R¹ y R² representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre:



20

De acuerdo con una realización particular, al menos uno de los grupos A o M es un grupo metileno. Según otra realización particular, al menos unos de los grupos A

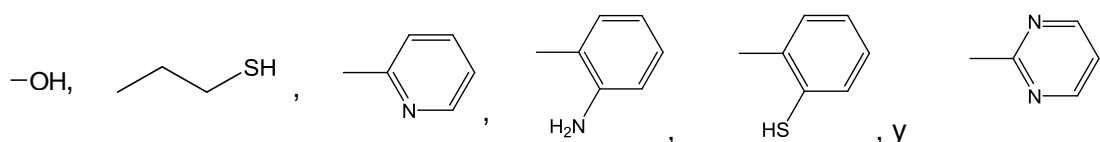
o M es un enlace sencillo. En una realización preferida A es un grupo metileno. En otra realización preferida M es un enlace sencillo.

De acuerdo con una realización particular, Y=Z y X forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo, piridina, pirazina o
5 furano.

De acuerdo con una realización particular, W representa un grupo hidroxilo (-OH); un grupo alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido; un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, preferiblemente un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, más preferiblemente un grupo
10 piridina o pirimidina, opcionalmente sustituido; o un grupo arilo C₆-C₁₀, preferiblemente un grupo fenilo, opcionalmente sustituido.

Según una realización particular, cuando W representa un grupo sustituido, dichos sustituyentes se seleccionan preferiblemente de alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R'; donde
15 R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo, o arilo C₆-C₁₀, preferiblemente fenilo.

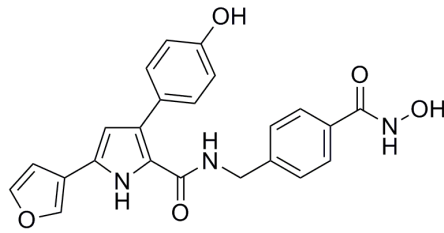
De acuerdo con una realización particular, W representa un grupo seleccionado entre:



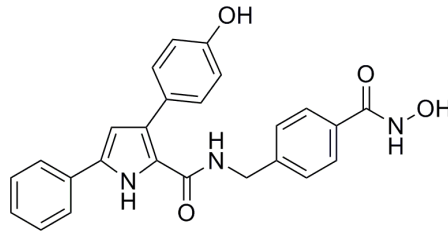
20

En una realización preferida, dichos compuestos de fórmula general (I) se seleccionan entre:

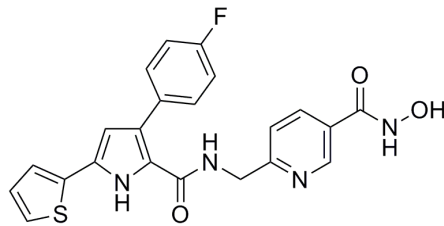
[1] 5-(3-Furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-
25 carboxamida, con la siguiente fórmula estructural :



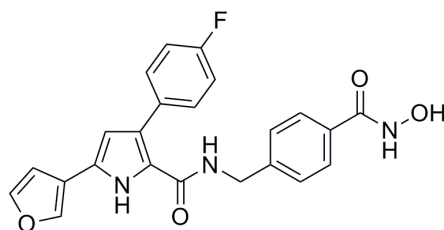
[2] 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



5 [3] 6-[[{3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]-*N*-hidroxinicotinamida, con la siguiente fórmula estructural:

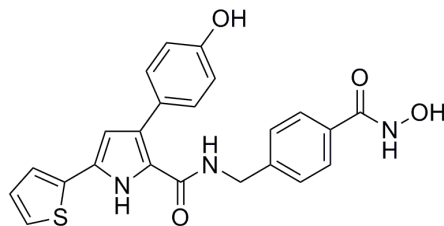


[4] 3-(4-Fluorofenil)-5-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

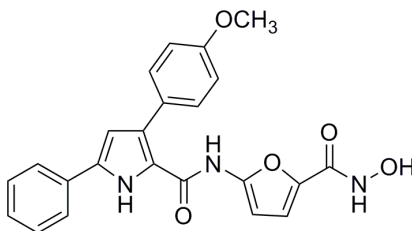


10

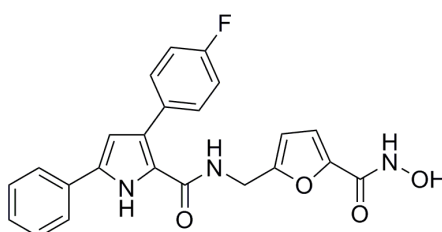
[5] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



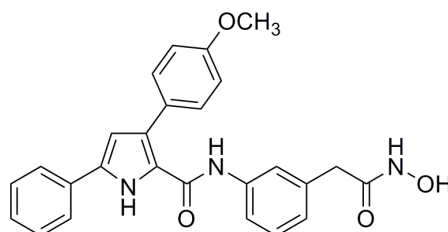
[6] 5-Fenil-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



[7] 5-Fenil-3-(4-fluorofenil)-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

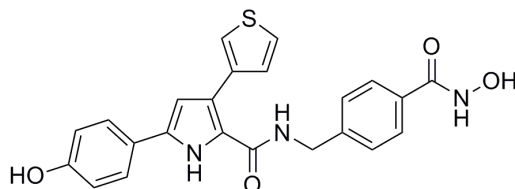


[8] 5-Fenil-*N*-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

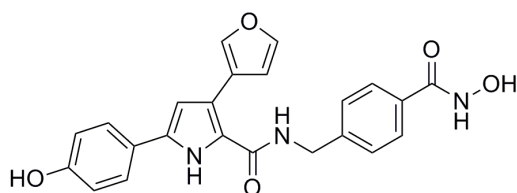


10

[9] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

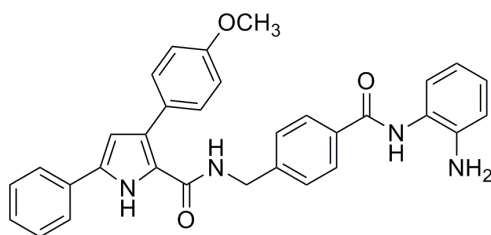


15 [10] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



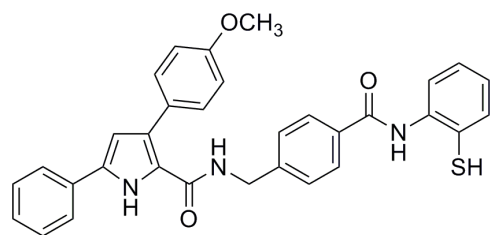
[11] *N*-(4-((2-(4-hydroxyfenil)amino)carbonil)encil)-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

5

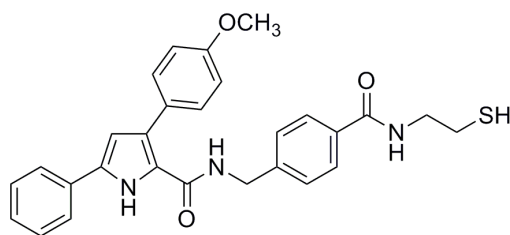


[12] 5-Fenil-*N*-(4-((2-mercaptofenil)amino)carbonil)encil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

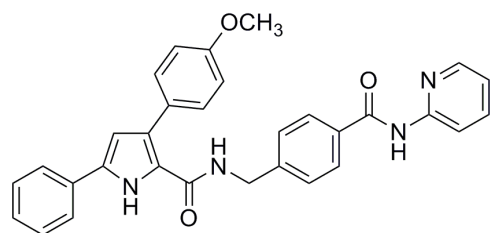
10



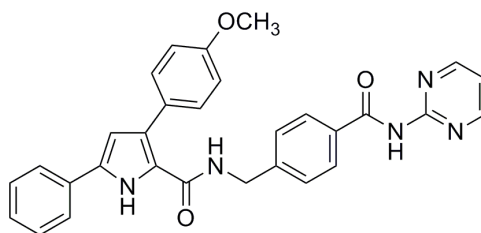
[13] 5-Fenil-*N*-(4-((2-mercaptoetil)amino)carbonil)encil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



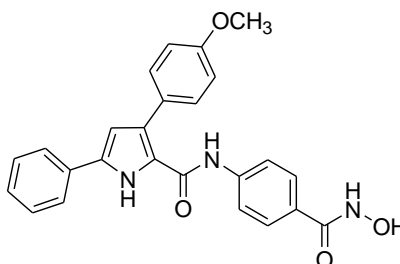
[14] 5-Fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-(4-((piridin-2-ilamino)carbonil)encil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



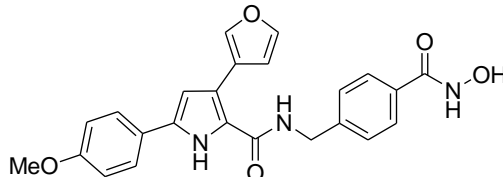
[15] 5-Fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-{4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



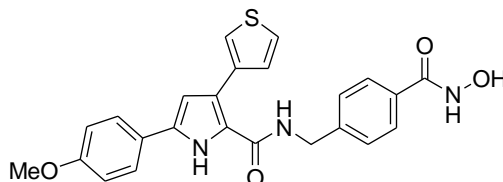
[16] 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



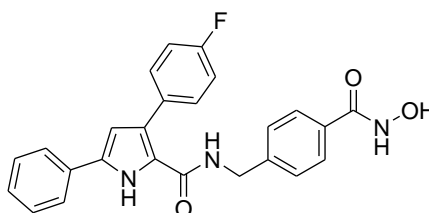
[17] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



10 [18] *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

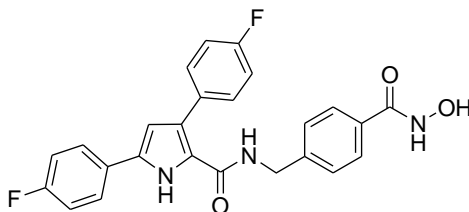


[19] 5-Fenil-3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

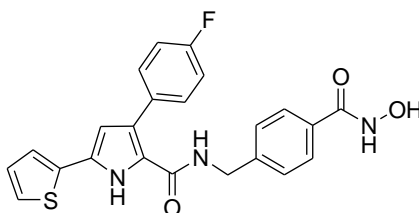


15

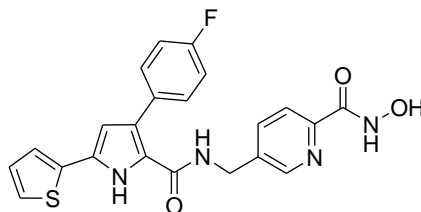
[20] 3,5-Bis-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



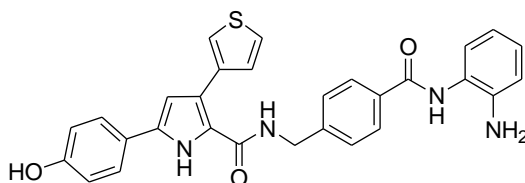
[21] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



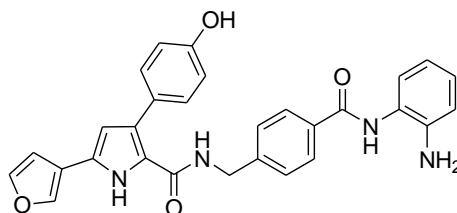
[22] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{2-[(hidroxiamino)carbonil]-5-piridil-metil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



10 [23] *N*-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

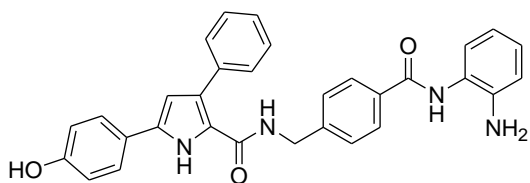


[24] *N*-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]bencil}-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

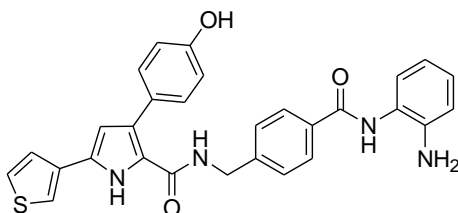


15

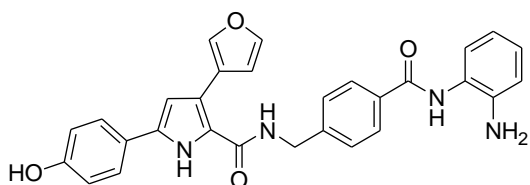
[25] 3-Fenil-*N*-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



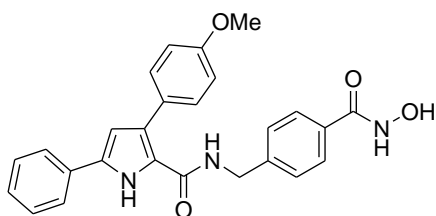
[26] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]bencil)-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



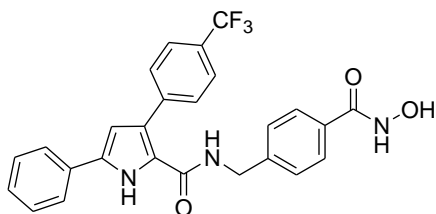
5 [27] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil]bencil)-3-(3-furil)-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



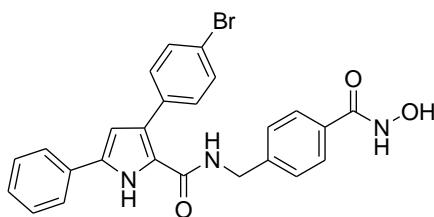
[28] 5-Fenil-*N*-(4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



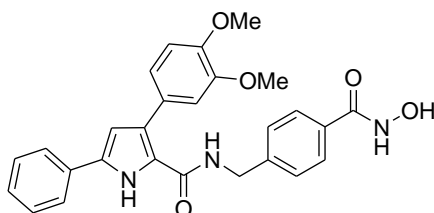
[29] 5-Fenil-*N*-(4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil)-3-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



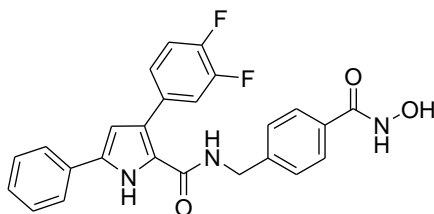
15 [30] 3-(4-Bromofenil)-*N*-(4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



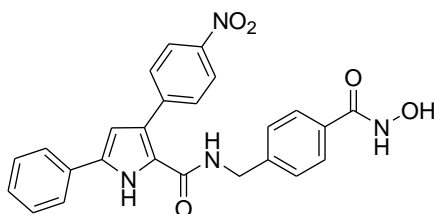
[31] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



5 [32] 3-(3,4-Difluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

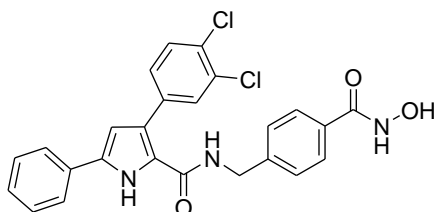


[33] 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



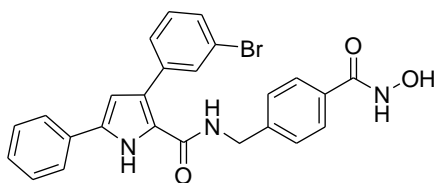
10

[34] 3-(3,4-Diclorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

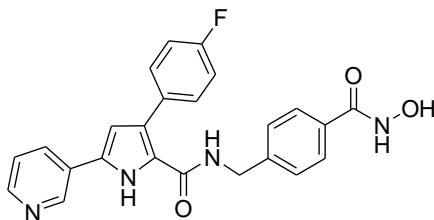


[35] 3-(3-Bromofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

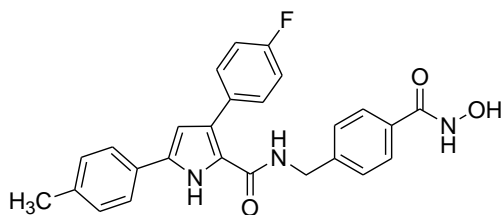
15



[36] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(3-piridinil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



5 [37] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



o una sal, solvato o profármaco de los mismos.

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el
10 significado detallado a continuación:

El término “alquilo C₁-C₆” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 3 (“alquilo C₁-C₃”), átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace
15 sencillo, incluyendo por ejemplo y en un sentido no limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

El término “arilo C₆-C₁₀” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2 ó 3 núcleos aromáticos, unidos por medio de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo por ejemplo y en un sentido no
20 limitativo, fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, etc. Preferiblemente “arilo” se refiere a fenilo.

“Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 3 a 10 miembros estable, preferiblemente un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste

en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; y el átomo de nitrógeno puede estar
5 opcionalmente cuaternizado. Ejemplos de tal heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, bencimidazol, benzotiazol, furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, isotiazol, imidazol, indol, purina, quinolina, tiadiazol.

El término "halógeno" se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

Tal como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de
10 sustitución en los radicales definidos anteriormente. Por tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento con respecto a los grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes. Dichos sustituyentes incluyen, por
15 ejemplo y en un sentido no limitativo, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, -N(R')(R''), -OR', -SR', -SOR', -SO₂R', -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')(R''), -OC(O)R'; en los que R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo y trifluorometilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de sales, preferiblemente
20 sales farmacéuticamente aceptables, en forma de solvatos o en forma de profármacos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que, cuando se administran al receptor, pueden proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto tal como el descrito en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" se refiere preferiblemente a composiciones y entidades moleculares que
25 son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o una reacción no favorable similar, tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administra a un ser humano o animal. Preferiblemente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por una agencia reguladora de un gobierno de estado o federal o está incluido en la Farmacopea
30 Estadounidense u otra farmacopea reconocida de modo general para su uso en animales, y de manera más particular en seres humanos.

La preparación de sales puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto original,

que contiene restos básicos, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, las sales de acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

5

10 Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales básicas de aminoácidos.

El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y engloba aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica producirían fácilmente tales derivados, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonatos de sales metálicas, carbamatos y amidas.

15

El término “solvato” según esta invención ha de entenderse como que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida al mismo mediante enlace no covalente. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato. Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina, tanto como compuestos libres o como solvatos. Los métodos de solvatación son conocidos dentro de la técnica. En una realización particular el solvato es un hidrato.

20

25

Las sales, solvatos y profármacos pueden prepararse por medio de métodos conocidos en el estado de la técnica. Se observará que las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente no aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención porque pueden ser útiles para preparar sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

30

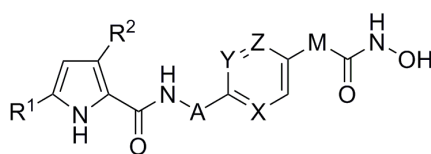
Los compuestos de la invención también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto por la sustitución

de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{11}C , ^{13}C o en ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la invención hace referencia a diferentes procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Los siguientes métodos A a C describen los procedimientos para obtener compuestos de fórmula general (I), o sus sales, solvatos o profármacos, entre los que se incluyen compuestos de fórmula (Ia).

Método A

10 El método A representa un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (Ia):

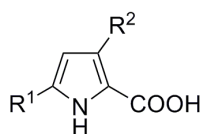


(Ia)

15 donde R^1 , R^2 , A, M, X, Y y Z tienen el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I),

que comprende hacer reaccionar:

a) un compuesto de fórmula (II);

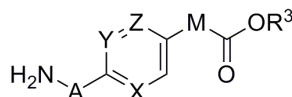


(II)

20

donde R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

b) un compuesto de fórmula (III),



(III)

25

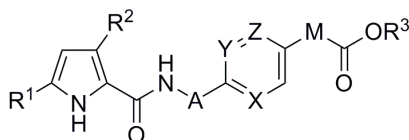
donde R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y R^3 es un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

c) al menos un reactivo de activación del grupo carboxilo; y

- d) una amina terciaria, preferiblemente una amina terciaria seleccionada entre las alifáticas cíclicas o acíclicas con C₃-C₁₀ carbonos y las alcanoaromáticas con C₉-C₁₅ carbonos,

para obtener un compuesto de fórmula general (IV),

5



(IV)

donde R¹, R², A, M, X, Y y Z tienen el significado dado anteriormente, y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido con una mezcla de clorhidrato
10 de hidroxilamina y fenolftaleína en presencia de un exceso de metóxido sódico en metanol.

Para los fines de la invención, la mezcla de reacción formada por los cuatro
compuestos a) a d) se puede realizar adicionando uno de los componentes a la
mezcla previa de los otros tres en un disolvente orgánico y a una temperatura
15 comprendida entre -85°C y +25°C, preferentemente a temperaturas próximas a 0°C.
Una vez concluida la adición, se deja la mezcla reaccionante agitando durante un
cierto tiempo hasta completar la transformación, pudiendo alcanzar la temperatura
ambiente. Una vez completada la reacción de formación de la amida, el éster obtenido
tras seguir el procedimiento indicado se adiciona sobre una mezcla de clorhidrato de
20 hidroxilamina y fenolftaleína en presencia de un exceso de metóxido sódico en
metanol. Una vez completada la reacción se obtienen, tras el tratamiento
correspondiente, los compuestos de fórmula general (Ia).

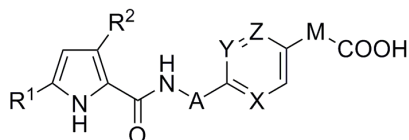
Método B

25 El método B representa un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), que comprende:

- a) preparar un compuesto de fórmula general (IV) según se ha descrito en el método A;

- b) someter dicho compuesto a una reacción de hidrólisis, preferentemente en presencia de un hidróxido alcalino y agua, y un alcohol y/o un éter cíclico o acíclico, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, preferentemente a temperaturas próximas al intervalo de 50°C a +100°C, para dar lugar a un ácido de fórmula general (V)

5

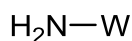


(V)

donde R¹, R², A, M, X, Y y Z tienen el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I); y

10

- c) hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

15

donde W tiene el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I);

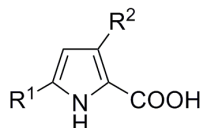
en presencia de un reactivo para la activación del grupo carboxilo, un disolvente orgánico y una amina terciaria, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 0 °C y +25 °C.

20

Método C

El método C representa un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), que comprende hacer reaccionar una mezcla formada por:

- a) un compuesto de fórmula general (II)

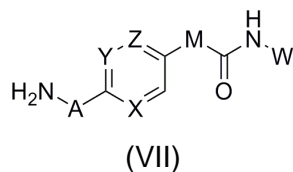


(II)

25

donde R¹ y R² tienen el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I);

b) un compuesto de fórmula general (VII)



5 donde A, M, X, Y, Z y W tienen el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I);

c) al menos un reactivo de activación del grupo carboxilo; y

d) una amina terciaria, preferiblemente una amina terciaria seleccionada entre las aminas alifáticas cíclicas o acíclicas con C₃-C₁₀ carbonos y las aminas alcanoaromáticas con C₉-C₁₅ carbonos.

10 Para los fines de la invención, la mezcla de reacción formada por los cuatro componentes de las fases a) a d) se puede realizar adicionando uno de los componentes a la mezcla previa de los otros tres en el disolvente orgánico y a una temperatura comprendida entre -85°C y +25°C, preferentemente a temperaturas próximas a 0°C. Una vez concluida la adición, se deja agitando la mezcla reaccionante
15 durante un cierto tiempo hasta completar la transformación, pudiendo alcanzarse la temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción, se obtienen los productos de fórmula general (I) siguiendo un método de aislamiento y purificación adecuado.

Los métodos A-C pueden incluir etapas de protección y desprotección de grupos funcionales, si fuese necesario. Los grupos protectores y métodos de
20 protección y desprotección son bien conocidos para el experto en la materia. Ejemplos ilustrativos de dichos grupos protectores se encuentran descritos en Green T.W. et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons.

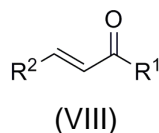
De acuerdo con una realización particular, cuando se emplea un grupo tritilo (trifenilmetilo) como grupo protector de un tiol en cualquiera de los compuestos de la
25 invención, la reacción de desprotección se lleva a cabo preferentemente mediante reacción con un silano trisustituido, preferiblemente trietilsilano, un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente diclorometano, y una sal de carácter básico, preferiblemente bicarbonato sódico.

30 Como elemento común a los métodos A-C el reactivo o conjunto de reactivos de activación del grupo carboxilo es preferiblemente el cloruro de oxalilo, el

diclorofosfato de fenilo, el fosforociamidato de dietilo (DEPC), o el sistema formado por el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC). Asimismo, el disolvente orgánico es preferiblemente un disolvente orgánico polar, el más preferido es la *N,N*-dimetilformamida o el 1,2-dimetoxietano; y la amina terciaria se selecciona preferiblemente entre la trietilamina, la piridina, la *N*-metilpirrolidina o la *N*-metilmorfolina.

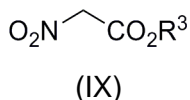
La preparación de los compuestos de fórmula (II) mencionados anteriormente se lleva a cabo mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar una mezcla formada por:

- 10 a) un compuesto carbonílico α,β -insaturado con la siguiente fórmula (VIII):



donde R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (I);

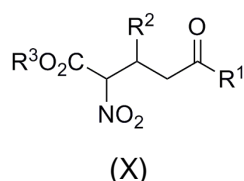
- 15 b) un éster del ácido nitroacético de fórmula general (IX):



donde R^3 tiene el significado dado anteriormente en conexión con el compuesto de fórmula (III) o (IV); y

- 20 c) una amina primaria, secundaria o terciaria, o una base inorgánica; preferiblemente una amina alifática cíclica o acíclica o una amina terciaria monoinsaturada, más preferiblemente, trietilamina, *N,N*-diisopropil etilamina (DIPEA), *N*-metil morfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o mezclas de las mismas.

- 25 La mezcla resultante se agita a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C. Una vez completada la reacción, el producto resultante, consistente en una mezcla de diastereómeros del α -nitro- δ -oxoéster de fórmula general (X):



donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado anteriormente, puede ser oxidado a un compuesto de fórmula general (XI). En una particular realización la etapa de oxidación se realiza en presencia de permanganate potásico, dimetildioxirano, peroxomonosulfato potásico (OxoneTM), cloruro de titanio (III), ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), cloruro de cromo (II) recién preparado o mezclas de los mismos. En una realización preferida, el compuesto de fórmula general (X) se trata con un exceso de metóxido sódico en metanol o etóxido sódico en etanol a una temperatura comprendida entre -25°C y +50°C, preferentemente a temperaturas próximas a +25°C. El nitronato así obtenido se hidroliza en presencia de un ácido fuerte y un disolvente prótico a una temperatura comprendida entre -85°C y 0°C, preferentemente a temperaturas próximas a -25°C. A los efectos de la invención, una realización preferida consiste en utilizar metanol y ácido sulfúrico para dar lugar a los α,δ-dioxoésteres correspondientes, de fórmula general (XI):



donde R¹, R² y R³ tienen el significado dado anteriormente.

La obtención de los ácidos 1*H*-pirrol-2-carboxílicos de fórmula general (II) se lleva a cabo mediante el tratamiento de los ésteres de fórmula (XI) previamente descritos con hidróxido amónico o con una sal amónica de un ácido carboxílico alifático de menos de 5 átomos de carbono en presencia de ácido acético a una temperatura comprendida entre 25°C y 100°C, y su posterior hidrólisis, preferentemente en presencia de un hidróxido alcalino, agua, un alcohol y un éter cíclico o acíclico, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, preferentemente a temperaturas próximas al intervalo de 50°C a 100°C rindiendo así, tras el tratamiento correspondiente, los compuestos de fórmula general (II).

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como medicamento.

30 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para su uso como medicamento en el tratamiento de cáncer.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En una realización particular, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, leucemia mielógena (o mielóide) crónica (CML), cáncer de colon, fibrosarcoma, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, multiple mieloma ortotópico, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, y cáncer de próstata.

El mecanismo de acción de los compuestos de fórmula (I) se explica por sus propiedades antagonistas con las desacetilasas de histonas implicadas en la regulación de procesos vinculados a la apoptosis, el crecimiento celular, la progresión tumoral, la metástasis cancerosa, la adhesión celular y otras. Dichas propiedades impiden la unión de las HDAC a sus ligandos naturales, que pueden ser las histonas o proteínas citoplasmáticas tales como la tubulina, así como su activación catalítica normal, consistente en la desacetilación de residuos de ϵ -N-acetil lisina presentes en dichas proteínas.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato o profármaco del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse con al menos otro fármaco para proporcionar una terapia de combinación. El al menos otro fármaco puede formar parte de la misma composición, o puede proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para prevenir, mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad. "Tratamiento" también engloba prevenir, mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término "excipiente" se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante con el que se administra el principio activo. Tales excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se emplean preferiblemente como

vehículos agua o disoluciones acuosas de solución salina y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para las disoluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 1995.

- 5 Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (disoluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral. Formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, 10 gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, 15 polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, rellenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de mezclado repetidas para distribuir el principio activo por todas las 20 composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en seco o en húmedo y opcionalmente pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

- 25 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como disoluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos habituales 30 tales como los descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

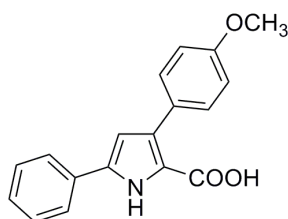
En general, la cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la severidad del trastorno que

está tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diariamente, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,01 hasta 1000 mg/kg/día.

- 5 Con el fin de facilitar la comprensión de las ideas precedentes, se describen a continuación unos ejemplos representativos de realización de la presente invención. Dichos ejemplos son de carácter meramente ilustrativo.

Ejemplos

- Ejemplo 1:** Preparación del ácido 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico, con
10 la siguiente fórmula estructural:



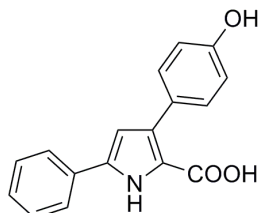
- Una disolución de (2E)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (5 g, 20.98 mmol) y etil nitroacetato (2.32 ml, 20.98 mmol) en trietilamina (8.77 ml, 62.94 mmol) fue agitada a 75°C durante 4 h. A continuación se añadió acetato de etilo (500 ml) y la
15 solución obtenida fue lavada con HCl 1N (4 x 250 ml), secada sobre Na₂SO₄ y evaporada bajo presión reducida, obteniéndose 7.21 g de 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-2-nitro-5-oxo-pentanoato de etilo.

- A esta materia se le añadió una disolución de metóxido sódico en metanol 0.5 M (58.2 ml) y se agitó durante 4 h, y a continuación se adicionó sobre una mezcla de
20 H₂SO₄ (12 ml) y MeOH (59 ml) enfriada a -20°C. La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 5 minutos, y tras dejar alcanzar la temperatura ambiente se añadió H₂O (50 ml), se evaporó el metanol a presión reducida y la solución acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1000 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (2 x 360 ml, solución acuosa al 1%) y con NaCl (2 x 360 ml, solución acuosa
25 saturada), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose 5.14 g de 2,5-dioxo-5-fenil-3-(4-metoxifenil)pentanoato de etilo.

- A esta materia se le añadió acetato amónico (4.53 g, 11.75 mmol) y ácido acético glacial (7.2 ml) y se agitó a 75°C durante 1h. Tras dejar alcanzar temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (800 ml) y la solución obtenida fue lavada con
30 NaHCO₃ (3 x 200 ml, solución acuosa saturada), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se

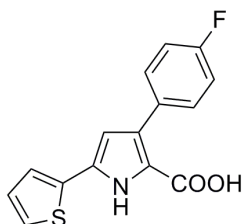
evaporó, obteniéndose 3.28 g de 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo. A esta materia disuelta en etanol (105 ml) y etilenglicoldimetiléter (3 ml) se le
 5 (cromatografía en capa fina). Una vez completada la reacción, se evaporó el etanol a
 presión reducida y la solución acuosa resultante fue enfriada a 0°C, neutralizada con
 HCl 6N y extraída con acetato de etilo (3x100 ml). Las fracciones orgánicas
 combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas bajo presión reducida,
 obteniéndose 2.86 g de ácido 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: Rdto
 10 41%; p.f. 198°C (dec.); IR 3467, 1643 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆)
 11.72 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 7.6 Hz),
 7.26 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s,
 1H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 162.5, 157.9, 134.4, 131.3, 131.2, 130.3,
 128.6, 127.9, 127.0, 125.1, 119.8, 113.0, 112.9, 109.3, 55.0, 54.9.

15 **Ejemplo 2:** *Preparación del ácido 5-fenil-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico, con la siguiente fórmula estructural:*



20 Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 Ejemplo 1 a partir de la (2*E*)-1-fenil-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona, obteniéndose el
 compuesto del título. Ácido 5-fenil-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico: Rdto 53%;
 p.f. 192-193°C; IR 3466, 3321, 1644, 1504, 1252, 1142, 804, 747 cm⁻¹; ¹H-RMN (500
 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 12.14 (s_a, 1H), 11.63 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz,
 25 2H), 7.38 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H); ¹³C-
 RMN (75 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 162.0, 156.2, 134.9, 132.4, 131.2, 130.4, 128.5,
 127.1, 126.1, 125.2, 118.7, 114.4, 109.4.

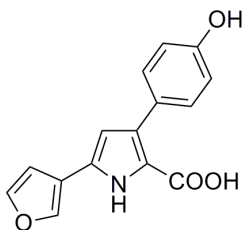
Ejemplo 3: Preparación del ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxílico, con la siguiente fórmula estructural:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 5 Ejemplo 1 a partir de la (2E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-tienil)prop-2-en-1-ona, obteniéndose
 el compuesto del título. Ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxílico: Rdto
 56%; p.f. 194-195°C; IR 3425, 1635, 1380 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO- d_6)
 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5 Hz, J' = 5.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, J = 5.1 Hz,
 1H), 7.10 – 6.99 (m, 4H), 6.41 (s, 1H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 163.2,
 10 161.5, 161.2, 145.0, 134.1, 132.8, 130.9, 130.8, 129.5, 129.4, 128.5, 127.8, 126.9,
 115.4, 115.3, 113.8, 108.1.

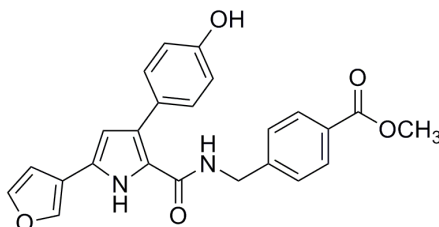
Ejemplo 4: Preparación del ácido 5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico:

15



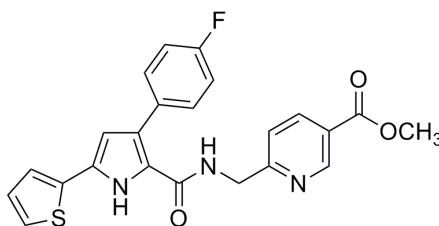
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 Ejemplo 1 a partir de la (2E)-1-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona, obteniéndose
 el compuesto del título. Ácido 5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico:
 20 Rdto 52%; p.f. 154-156°C; IR 3431, 3326, 1652, 1507, 1252, 1145, 782 cm^{-1} ; ^1H -RMN
 (300 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.47 (s, 1H), 9.31 (s_a, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.7
 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H);
 ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 163.1, 156.0, 143.6, 139.1, 136.6, 132.1, 130.3,
 127.0, 126.4, 118.2, 114.4, 109.0, 108.9.

Ejemplo 5: Preparación del 4-[[[5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonyl]amino)metil]benzoato de metilo:



5 Una solución de ácido 5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (1.45 g, 5.5 mmol) y de clorhidrato del 4-(aminometil)benzoato de metilo (1.10 g, 5.5 mmol) en DMF (27.5 ml) fue enfriada a 0°C. Trietilamina (4.22 ml, 30.25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.81 g, 6.0 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (1.17 g, 6.0 mmol) y *N*-metilmorfolina (0.61 ml, 5.5 mmol) fueron
10 añadidos sucesivamente, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 2h, y durante 96 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añadió acetato de etilo (400 ml), y la solución obtenida fue lavada con agua (75 ml), Na₂S₂O₃ 1N (75 ml, solución acuosa), agua (75 ml), NaHCO₃ (75 ml, solución acuosa saturada), y NaCl (75 ml, solución acuosa saturada), secada sobre Na₂SO₄ y evaporada bajo presión reducida,
15 obteniéndose 1.43 g (3.47 mmol) del 4-[[[5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonyl]amino)metil]benzoato de metilo: Rdto 63%; p.f. 223-224°C; IR 3390, 3321, 1700, 1616, 1532, 1272 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.51 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (t_a, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H),
20 6.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 166.0, 161.2, 156.3, 145.0, 143.6, 138.5, 129.9, 129.1, 128.1, 127.5, 127.4, 126.0, 125.9, 121.3, 118.2, 115.1, 108.7, 108.3, 51.9, 42.1.

Ejemplo 6: Preparación del 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino) metil]nicotinato de metilo:

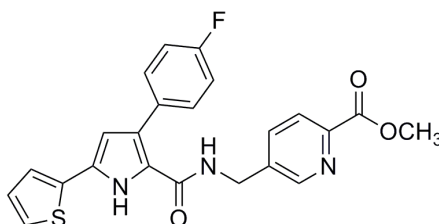


25

Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 5 a partir del ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico y el clorhidrato del 6-(aminometil)nicotinato de metilo, obteniéndose el compuesto del título. 6-([3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)amino)metil] nicotinato de metilo: Rdto 91%; p.f. 174-176°C; IR 3378, 3245, 1723, 1618, 1505, 1433, 1218, 1113, 843 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, CDCl₃) 9.45 (s_a, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1 Hz, J' = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6 Hz, J' = 5.4 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 6.88 (t_a, J = 4.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 165.9, 162.9, 161.0, 157.9, 150.0, 142.4, 138.7, 138.3, 136.7, 130.8, 128.6, 128.0, 127.6, 127.2, 122.6, 122.4, 119.3, 116.2, 116.0, 109.1, 51.5, 48.7.

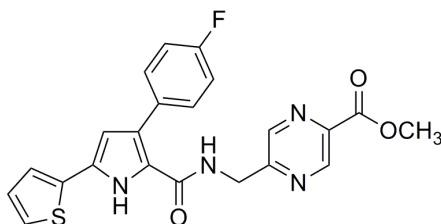
Ejemplo 7: Preparación del 5-([3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)amino) metil]piridin-2-carboxilato de metilo:

15



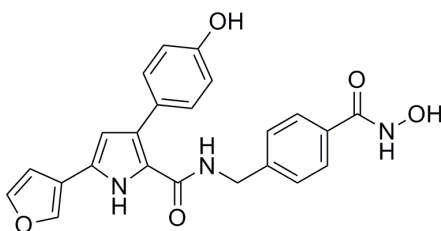
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 5 a partir del ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico y el clorhidrato del 5-(aminometil)piridin-2-carboxilato de metilo, obteniéndose el compuesto del título. 5-([3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil)amino)metil]piridin-2-carboxilato de metilo: Rdto 66%; p.f. 174-175°C; IR 3398, 3255, 1733, 1643, 1541, 1432, 1258, 1121 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, CDCl₃) 9.59 (s_a, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.3 Hz, J' = 2.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.1 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.6 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 3.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.01 (t_a, J = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, CDCl₃) 165.6, 163.8, 161.8, 161.4, 149.1, 147.3, 137.9, 136.2, 134.3, 131.4, 131.3, 131.2, 129.7, 128.1, 127.6, 125.2, 124.8, 123.5, 121.6, 116.5, 116.3, 110.4, 53.1, 40.8.

Ejemplo 8: Preparación del 5-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]pirazin-2-carboxilato de metilo:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 5 Ejemplo 5 a partir del ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxílico y el
 clorhidrato del 5-(aminometil)pirazin-2-carboxilato de metilo, obteniéndose el
 compuesto del título. 5-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-
 il]carbonil]amino)metil]pirazin-2-carboxilato de metilo: Rdto 76%; ¹H-RMN (500 MHz, δ
 ppm, CDCl₃) 9.47 (s_a, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.3 Hz, J' = 5.5 Hz,
 10 2H), 7.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (dd,
 J = 4.5 Hz, J' = 4.1 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J
 = 5.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

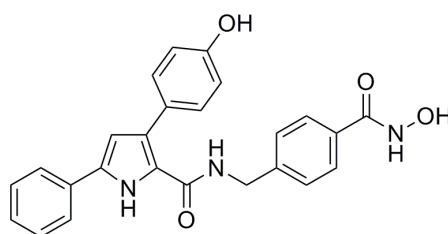
Ejemplo 9: Preparación de 5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-
 15 hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0.48 g, 7.5 mmol) y fenoltaleína
 20 (1 mg) en metanol (1.25 ml) bajo atmósfera inerte se le añadió gota a gota una
 alícuota de metóxido sódico en metanol (tomada de una solución de 2.70 g, 50 mmol
 de metóxido sódico en 10 ml de metanol bajo atmósfera inerte) hasta observar en la
 solución un color rosa permanente. 4-[[5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-
 carboxamido]metil]benzoato de metilo (0.52 g, 1.25 mmol) y metóxido sódico en
 25 metanol (12.5 mmol, 2.46 ml de una disolución preparada previamente) fueron

añadidos sucesivamente. La mezcla fue agitada durante 26h, observándose la formación de un precipitado denso. Transcurrido este tiempo, se añadió agua (3 ml) al medio de reacción. Esta solución fue acidificada con ácido acético glacial y extraída con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas bajo presión reducida, obteniéndose 0.49 g de la 5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 94%; p.f. 159-160°C; IR 3406, 3243, 1626, 1526, 1268 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.50 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (ta, 1H), 7.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 164.0, 161.2, 156.3, 143.6, 142.6, 138.5, 131.2, 129.9, 127.4, 127.1, 126.8, 125.9, 121.3, 118.2, 115.1, 108.7, 108.3, 42.0.

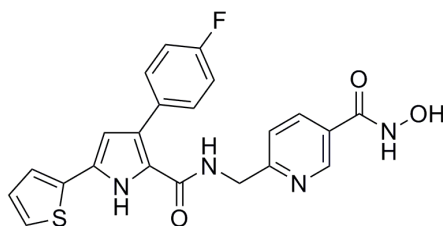
15 **Ejemplo 10:** Preparación de 5-fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



20 Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9 a partir del 4-[[5-fenil-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamido]metil]benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto del título. 5-Fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida: Rdto 69%; p.f. 139-141°C; IR 3407, 3251, 1627, 1527, 1494, 1260 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.48 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 164.1,

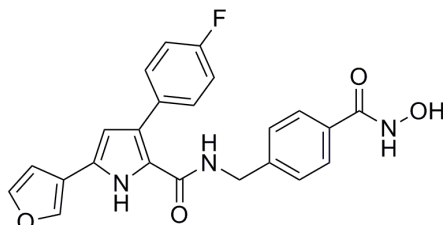
161.2, 156.2, 142.7, 141.1, 132.9, 131.6, 129.9, 128.7, 128.6, 127.2, 126.8, 126.7, 125.0, 124.6, 122.4, 114.8, 108.4, 42.1.

Ejemplo 11: Preparación de 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]-N-hidroxinicotinamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9 a partir del 6-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil] nicotinato de metilo, obteniéndose el compuesto del título 6-
10 [[[[3-(4-fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]-N-hidroxinicotinamida: Rdto 96%; p.f. 151-152°C; IR 3406, 3202, 1620, 1547, 1504 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.80 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5 Hz, J' = 5.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 3.7
15 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 162.6, 162.2, 161.0, 160.9, 160.2, 147.2, 135.2, 134.4, 131.6, 131.5, 130.9, 130.8, 128.0, 127.9, 127.3, 126.9, 124.5, 123.3, 122.4, 120.9, 114.8, 114.6, 108.7, 44.2.

Ejemplo 12: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-5-(3-furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1H-pirrol-2-carboxamida:

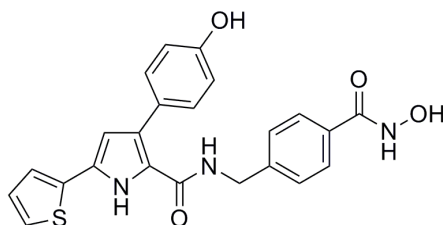


Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9 a partir del 4-[[[3-(4-fluorofenil)-5-(3-furil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto del título. 3-(4-
25 il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto del título. 3-(4-

Fluorofenil)-5-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:

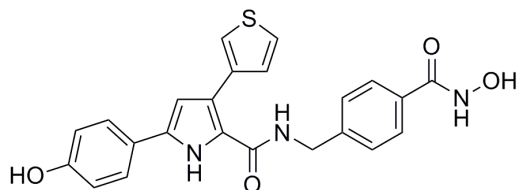
Rdto. 72%; p.f. 162-164°C; IR 3427, 3378, 3206, 1627, 1538, 1293, 1012 cm⁻¹; ¹H-RMN (200 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.70 (s, 1H), 11.20 (s_a, 1H), 9.04 (s_a, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (t_a, J = 5.4 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 8.3 Hz, J' = 5.8 Hz, 2H),
 5 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 164.0, 161.9, 161.0, 160.0, 143.7, 142.7, 138.5, 131.9, 131.8, 131.2, 130.6, 130.6, 127.2, 126.8, 126.5, 125.9, 121.8, 118.1, 114.7, 114.6, 108.7, 108.2, 42.1.

10 **Ejemplo 13:** Preparación de *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-
 15 3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 64%; p.f. 171-172°C; IR 3415, 3255, 1639, 1545, 1503, 1260 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.66 (s, 1H), 11.14 (s_a, 1H), 9.35 (s_a, 1H), 8.95 (s_a, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 3.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
 20 6.36 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 161.0, 156.2, 142.6, 134.6, 131.2, 129.9, 128.0, 127.8, 127.7, 127.1, 126.7, 125.6, 124.1, 122.9, 122.0, 114.9, 108.4, 42.1.

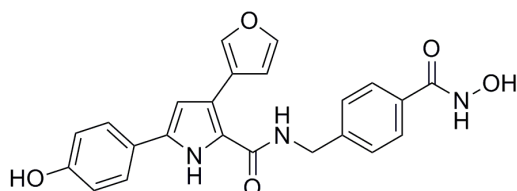
Ejemplo 14: Preparación de *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



25

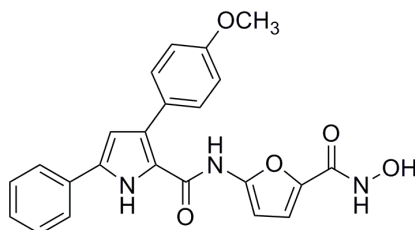
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 97%; p.f. 121-122°C; IR 3373, 3199, 1652, 1612, 1536, 1501, 1270 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.24 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.17 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.6 Hz, J' = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 164.0, 161.0, 156.7, 142.8, 135.9, 133.6, 131.3, 129.1, 127.2, 126.8, 126.1, 124.5, 123.6, 122.6, 121.9, 121.4, 115.4, 106.9, 42.1.

Ejemplo 15: Preparación de 3-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



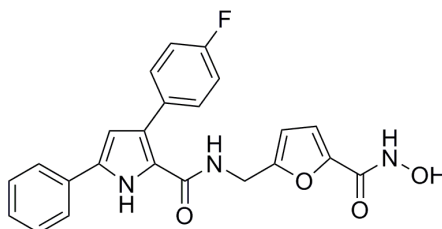
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 92%; p.f. 122-123°C; IR 3390, 3245, 1655, 1614, 1539, 1264 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.15 (s, 2H), 9.53 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 164.0, 160.7, 156.8, 142.9, 142.2, 140.9, 133.9, 131.3, 129.3, 127.2, 126.9, 126.1, 122.6, 120.9, 120.3, 119.6, 115.5, 111.4, 106.3, 42.0.

Ejemplo 16: Preparación de 5-fenil-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



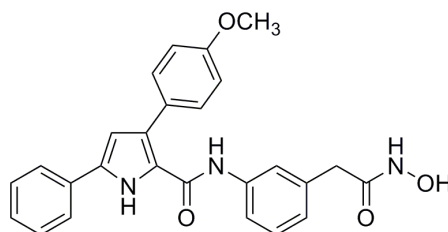
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. 5-Fenil-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 74%; p.f. 160-162°C; IR 3344, 3210, 1638, 1525, 1247, 1035 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.65 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 10.85 (s_a, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 158.1, 156.8, 149.1, 137.5, 134.1, 131.6, 131.2, 130.1, 128.7, 127.6, 127.3, 124.6, 120.5, 113.2, 109.2, 94.6, 55.0, 54.8.

- 10 **Ejemplo 17:** Preparación de 5-fenil-3-(4-fluorofenil)-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furilmetil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



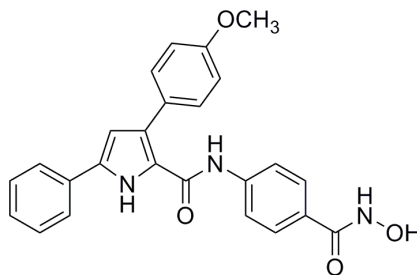
- Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. 5-Fenil-3-(4-fluorofenil)-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furilmetil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 78%; p.f. 152-153°C; IR 3408, 3239, 1635, 1527, 1493, 1214, 1041 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.62 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.6 Hz, 5.7, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 161.9, 160.7, 160.0, 156.5, 154.5, 145.0, 133.1, 131.8, 131.8, 131.4, 130.6, 130.6, 128.6, 127.7, 126.9, 124.6, 122.5, 114.5, 114.3, 113.5, 108.6, 108.4, 35.7.

- Ejemplo 18:** Preparación de 5-fenil-*N*-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



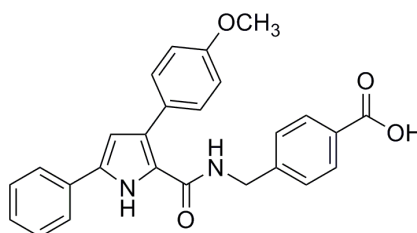
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título 5-Fenil-*N*-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 82%; p.f. 205-206°C; IR 3431, 3369, 3202, 1645, 1553, 1448, 1256 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.75 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 166.8, 159.5, 158.0, 139.0, 136.4, 133.2, 131.5, 129.7, 128.6, 128.3, 127.7, 126.9, 124.6, 123.9, 122.9, 120.1, 117.8, 113.5, 108.3, 55.0, 36.5.

10 **Ejemplo 19:** Preparación del 5-fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



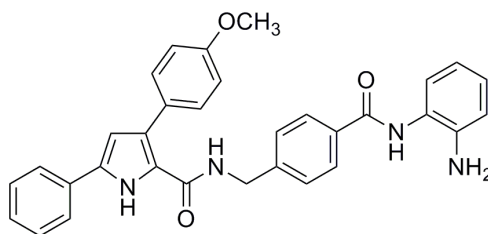
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 95%; p.f. 234-235°C; IR 3349, 3247, 1637, 1528, 1438, 1245 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.84 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.93 (s_a, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d_a, J = 1.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 163.9, 159.8, 158.1, 141.7, 133.6, 131.4, 129.8, 129.1, 128.7, 127.6, 127.1, 127.0, 124.7, 122.7, 118.7, 113.5, 108.4, 55.0.

Ejemplo 20: Preparación del ácido 4-[[[5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico:



A una disolución de 4-[[[5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoato de metilo (1.5 g, 3.41 mmol) disuelto en etanol (85 ml) y etilenglicoldimetiléter (3.41 ml) se le adicionó gota a gota una disolución acuosa de NaOH 10% (34.1 ml). La mezcla resultante fue agitada a reflujo y el progreso de la
 5 reacción fue monitorizado por TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C, se eliminó el etanol a presión reducida y la solución resultante se enfrió a 0°C, se neutralizó con HCl 6N y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas bajo presión reducida, obteniéndose 1.26 g de ácido 4-[[[5-fenil-3-(4-
 10 metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]benzoico: Rdto 88 %; p.f. 260°C (dec); IR 3408, 3268, 1684, 1525, 1496, 1264 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 11.57 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 7H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆)
 15 167.1, 160.9, 157.9, 144.8, 133.0, 131.5, 130.1, 129.2, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 126.7, 124.6, 122.3, 113.1, 108.5, 55.0, 42.0.

Ejemplo 21: Preparación de *N*-(4-[[[2-aminofenil]amino]carbonil]bencil)-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:

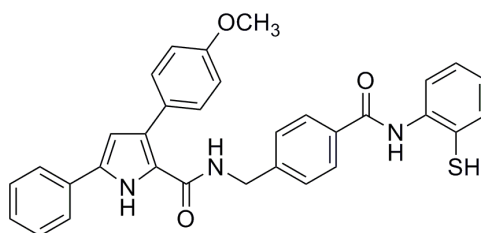


20

Una solución de ácido 4-[[[5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamido]metil]benzoico (0.213 g, 0.5 mmol) y de fenilendiamina (0.108 g, 1.0 mmol) en DMF (10 ml) fue enfriada a 0°C. Trietilamina (0.40 ml, 2.87 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0.101 g, 0.75 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-
 25 etilcarbodiimida (0.144 g, 0.75 mmol) fueron añadidos sucesivamente, y la mezcla fue agitada a 0°C durante 2 h, y durante 96 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añadió acetato de etilo (40 ml), y la solución obtenida fue lavada con agua (7 ml), Na₂S₂O₃ 1N (7 ml, solución acuosa), agua (7 ml), NaHCO₃ (7 ml, solución acuosa saturada), y NaCl (7 ml, solución acuosa saturada), secada sobre
 30 Na₂SO₄ y evaporada bajo presión reducida, obteniéndose 0.142 g (0.27 mmol) de la *N*-

(4-[[2-aminofenil]amino]carbonil)bencil)-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 55%; p.f. 142-143°C (dec); IR 3407, 3296, 1627, 1530, 1493, 1246 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 8.0 Hz, J' = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 7.9 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 7.5 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 165.0, 161.1, 157.9, 143.0, 142.9, 133.1, 132.9, 131.5, 129.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.7, 126.6, 126.4, 124.5, 123.3, 122.6, 116.2, 116.1, 113.4, 108.3, 55.0, 42.1.

Ejemplo 22: Preparación de 5-fenil-N-(4-[[2-mercaptofenil]amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:

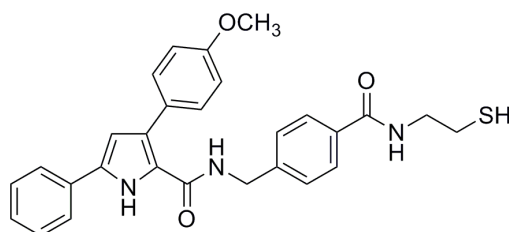


15

Una disolución de ácido 4-[[5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamido]metil]benzoico (0.206 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (2.5 ml) se adicionó gota a gota sobre una solución de diclorofosfato de fenilo (0.1 ml, 0.625 mmol) en DMF (0.1 ml) bajo atmósfera inerte a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. 2-(tritisulfanil)anilina (0.404 g, 1.0 mmol) y trietilamina (4.17 ml, 30 mmol) fueron añadidos sucesivamente, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo se añadió acetato de etilo (40 ml), y la solución obtenida fue lavada con HCl 0.1N (3 x 7 ml), agua (7 ml), y NaOH 1N (3 x 7 ml), secada sobre Na_2SO_4 y evaporada bajo presión reducida. La materia obtenida fue disuelta en CH_2Cl_2 (5 ml), y la disolución fue enfriada a 0°C. A continuación, se adicionaron sucesivamente ácido trifluoroacético (0.49 ml, 6.4 mmol) y trietilsilano (0.09 ml, 0.55 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió NaHCO_3 (7.7 ml, solución acuosa saturada) y se agitó durante 30 min, tras los cuales se separó la fase orgánica, y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas

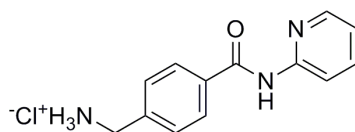
fueron secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas bajo presión reducida, obteniéndose 0.216 g (0.404 mmol) de la 5-fenil-*N*-(4-[[2-mercaptofenil]amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 81%; p.f. 134-135°C; IR 3407, 3384, 3233, 1681, 1638, 1525, 1493, 1249 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, CDCl_3) 10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.34 – 7.20 (m, 4H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 165.4, 161.2, 158.0, 143.5, 135.9, 133.5, 133.0, 132.3, 131.6, 129.9, 128.7, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 126.9, 126.8, 124.6, 123.9, 122.6, 114.0, 113.4, 108.3, 55.0, 42.2.

Ejemplo 23: Preparación de 5-fenil-*N*-(4-[[2-mercaptoetil]amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



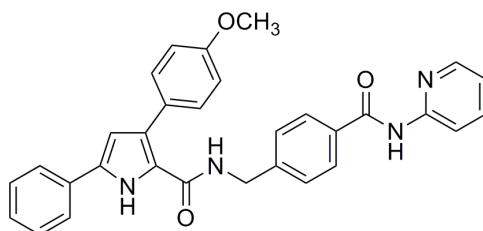
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 22, a partir del ácido 4-[[5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamido]metil]benzoico y el clorhidrato de 2-(tritisulfanil)etanamina obteniéndose el compuesto del título. 5-fenil-*N*-(4-[[2-mercaptoetil]amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 70%; p.f. 131-132°C; IR 3396, 3280, 1635, 1524, 1499, 1246 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, CDCl_3) 9.99 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.17 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 5H), 2.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.62 (s, 1H); ^{13}C -RMN (75 MHz, δ ppm, CDCl_3) 167.7, 161.7, 159.6, 142.4, 134.6, 133.4, 131.6, 130.8, 129.6, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 124.9, 122.3, 114.7, 109.8, 55.6, 43.1, 39.5, 38.4, 29.9.

Ejemplo 24: Preparación del clorhidrato de 4-(aminometil)-*N*-piridin-2-il-benzamida:



Sobre una disolución de ácido 4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil} benzoico (0.75 g, 3 mmol) en tolueno (12 ml) bajo atmósfera inerte se adicionaron sucesivamente DMF seca (0.03 ml), piridina (1.5 ml, 18.62 mmol) y cloruro de oxalilo (0.52 ml, 6 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 6 h, observándose la formación de un precipitado. Transcurrido este tiempo, se filtró el precipitado y se lavó con tolueno. Las aguas de filtrado combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y evaporadas bajo presión reducida, obteniéndose el cloruro de ácido correspondiente. Este sólido fue disuelto en piridina (9.3 ml, 115 mmol) bajo atmósfera inerte, y se le añadió 2-aminopiridina (0.31 g, 3.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. Se añadió CHCl₃ (100 ml) y la solución obtenida fue lavada con NaHCO₃ (3 x 15 ml, solución acuosa saturada), y NaCl (3 x 15 ml, solución acuosa saturada), secada sobre Na₂SO₄ y evaporada bajo presión reducida. La materia obtenida fue disuelta en metanol (100 ml) y la disolución resultante fue enfriada a 0°C. Se adicionó HCl 6N (7.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró a vacío para dar 0.406 g (1.54 mmol) de clorhidrato de 4-(aminometil)-N-piridin-2-il-benzamida: Rdto 51%; p.f. 258-259°C; IR 3442, 3303, 1672, 1609, 1571, 1437, 1249 cm⁻¹; ¹H-RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 10.89 (s, 1H), 8.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 3H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0, 2H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0, 2H), 7.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.4 Hz, 2H); ¹³C-RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 165.9, 150.6, 144.7, 141.1, 138.5, 133.0, 128.8, 128.3, 120.2, 115.6, 41.7.

Ejemplo 25: Preparación de 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-N-{4-[(piridin-2-ilamino)carbonil]encil}-1H-pirrol-2-carboxamida:

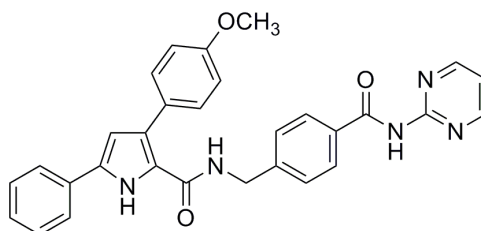


25

Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 5 a partir del ácido 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxílico y el clorhidrato de 4-(aminometil)-N-piridin-2-il-benzamida, obteniéndose el compuesto del

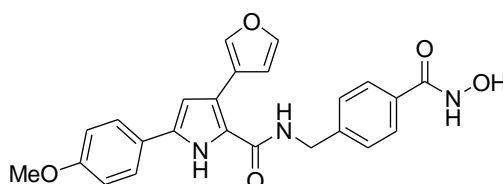
título. 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-{4-[(piridin-2-ilamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 71%; p.f. 196°C (dec.); IR 3402, 3239, 1623, 1536, 1432, 1304, 1246 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, δ ppm, CDCl₃) 9.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (dt, J = 7.0 Hz, J' = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.27 (m, 7H), 7.07 (ddd, J = 7.3 Hz, J' = 5.0 Hz, J'' = 0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, δ ppm, CDCl₃) 165.7, 161.6, 159.7, 151.9, 148.1, 143.0, 138.8, 134.7, 133.6, 131.6, 130.9, 129.2, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 125.0, 122.4, 120.1, 114.7, 109.9, 55.6, 43.1.

- 10 **Ejemplo 26:** Preparación de 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-{4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil] bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



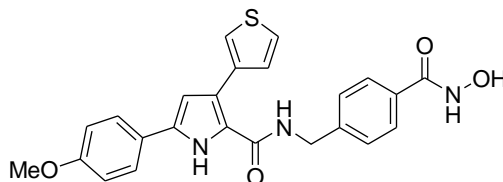
- Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
- 15 Ejemplo 5, a partir del ácido 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico y del clorhidrato de 4-(aminometil)-*N*-pirimidin-2-il-benzamida, obteniéndose el compuesto del título. 5-fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-{4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida: Rdto. 58%; p.f. 190-191°C; IR 3396, 3251, 1623, 1571, 1525, 1429, 1243 cm⁻¹; ¹H-RMN (300 MHz, δ ppm, CDCl₃) 9.72 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.44-7.23 (m, 6H), 7.06 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, δ ppm, CDCl₃) 164.9, 161.6, 159.7, 158.7, 158.2, 143.1, 134.7, 133.6, 131.6, 130.9, 129.2, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 125.0, 122.3, 117.1, 114.7, 109.9, 55.6, 43.1.

- 25 **Ejemplo 27:** Preparación de 3-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



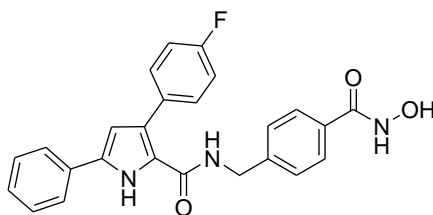
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 75%; p.f. 189-190°C; IR 3390, 3292, 1626, 1600, 1534, 1435, 1258 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.33 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.1, 160.8, 158.52, 142.9, 142.2, 141.0, 133.5, 131.3, 127.2, 126.9, 126.0, 124.1, 121.3, 120.4, 119.6, 114.2, 111.4, 106.8, 55.2, 42.1.

10 **Ejemplo 28:** Preparación de *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 70%; p.f. 185 (dec.)°C; IR 3384, 3303, 1619, 1612, 1530, 1434, 1254 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.42 (s, 1H), 8.27 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J' = 4.0$ Hz, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.1, 161.2, 158.5, 142.9, 135.9, 133.3, 131.3, 129.2, 127.3, 126.9, 126.1, 124.7, 124.3, 123.8, 122.1, 121.9, 114.2, 107.5, 55.2, 42.2.

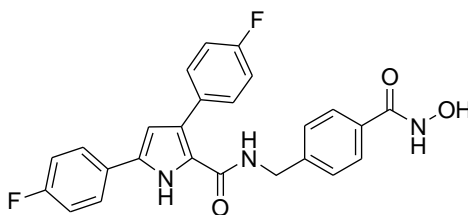
Ejemplo 29: Preparación de 5-fenil-3-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



25 Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 85%; p.f. 215-216°C; IR 3404, 3296, 1619, 1614, 1523, 1439, 1258 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.85

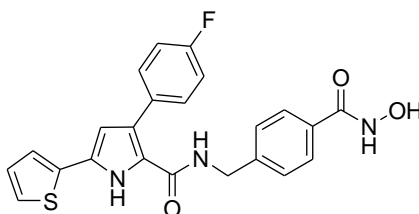
(s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 4H), 7.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 164.9, 161.8, 146.4, 143.7, 143.4, 134.4, 132.3, 132.1, 130.3, 130.2, 129.7, 128.3, 128.0, 127.8, 126.8, 125.6, 125.3, 123.9, 109.1, 43.2.

Ejemplo 30: Preparación de 3,5-bis-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 10 Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 62%; m.p. 219-220 °C; IR 3430, 3269, 1668, 1633, 1523, 1498, 1267 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.62 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J' = 5.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J' = 5.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 164.0, 162.2, 161.9, 160.9, 160.2, 160.0, 142.6, 132.1, 131.8, 131.3, 130.6, 129.2, 128.1, 127.4, 127.2, 127.1, 126.8, 126.6, 126.5, 122.9, 115.6, 115.4, 114.6, 114.4, 108.3, 42.1.

Ejemplo 31: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:

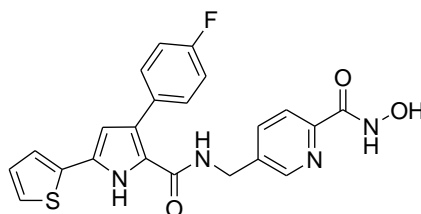


20

Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 31%; p.f. 214-216°C; IR 3430, 3356, 1667, 1632, 1523, 1419, 1267 cm^{-1} ; ^1H -RMN (200 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.78 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H),
 25 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 164.6, 162.4, 161.5, 160.4,

142.5, 134.4, 131.5, 130.6, 130.6, 129.2, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 126.9, 126.8, 124.4, 123.1, 122.6, 114.6, 114.5, 108.4, 42.1.

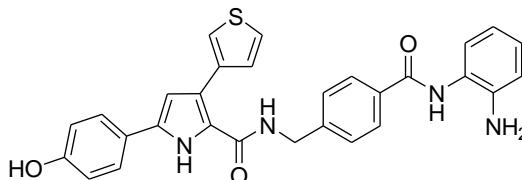
Ejemplo 32: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-N-{2-[(hidroxiamino)carbonil]-5-piridilmetil}-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



5

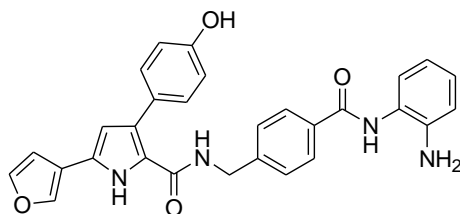
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 24%; p.f. 189-191°C; IR 3411, 3226, 1616, 1538, 1502, 1421, 1293, 1221, 1020 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.71 (s_b, 1H), 11.40 (s_b, 1H), 9.01 (s_b, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.47 (s, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 162.0, 161.1, 160.1, 158.9, 148.7, 147.8, 137.6, 137.2, 136.5, 134.4, 131.4, 130.6, 130.5, 127.9, 127.0, 124.4, 123.2, 122.5, 121.4, 114.7, 114.5, 108.4, 107.5, 40.1.

Ejemplo 33: Preparación de N-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]bencil)-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



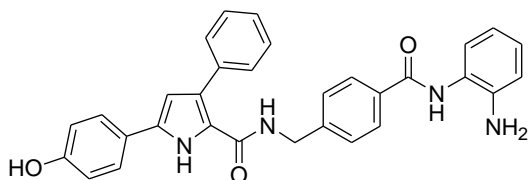
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 21, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 20%; IR 3370, 3256, 1643, 1613, 1501, 1450, 1259 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.19 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 2.7$ Hz, $J' = 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 172.5, 161.0, 158.5, 149.5, 141.3, 139.6, 138.7, 132.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 127.0, 125.5, 125.1, 124.7, 123.0, 122.8, 122.6, 118.9, 116.4, 114.5, 113.2, 43.7.

Ejemplo 34: Preparación de *N*-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]bencil)-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



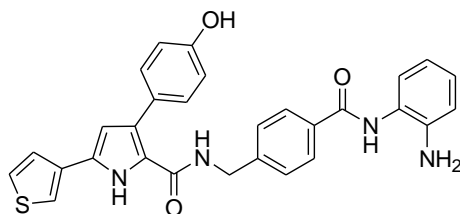
5 Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 21, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 50 %; p.f. 70-72 °C; IR 3397, 3223, 1621, 1522, 1450, 1265 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.53 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.02 – 6.91 (m, 2H), 6.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 6.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 172.5, 161.0, 158.5, 149.5, 144.1, 141.3, 139.5, 138.7, 138.5, 132.2, 130.1, 129.3, 127.3, 127.0, 125.5, 125.1, 124.2, 122.8, 119.3, 118.9, 116.4, 114.5, 111.1, 108.8, 43.7.

Ejemplo 35: Preparación de *N*-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil]bencil)-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



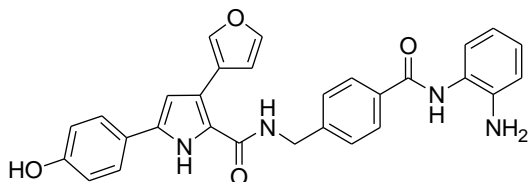
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 21, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 25%; p.f. 241-242 °C; IR 3372, 3266, 1640, 1625, 1566, 1449, 1258 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 3H), 6.60 (td, $J = 7.7$ Hz, $J' = 1.2$ Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 165.3, 161.6, 157.2, 149.5, 143.3, 136.3, 134.2, 133.6, 129.4, 128.9, 128.3, 128.2, 127.6, 127.1, 126.9, 126.6, 123.8, 123.3, 122.3, 119.3, 116.8, 116.6, 115.9, 107.5, 42.6.

Ejemplo 36: Preparación de *N*-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]bencil)-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



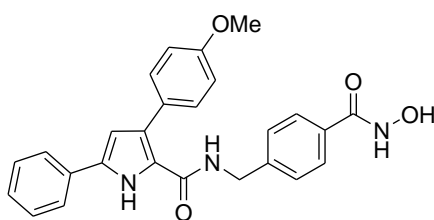
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 5 Ejemplo 21, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 15 %; p.f. 135-137 °C; IR
 3528, 3229, 1732, 1612, 1524, 1449, 1263 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6)
 11.54 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H),
 7.90-7.87 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),
 7.18 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J =$
 10 8.6 Hz, 2H), 6.60 (td, $J = 7.6$ Hz, $J' = 1.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.88 (sb,
 2H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 165.6, 161.8,
 156.8, 143.5, 143.4, 133.8, 133.6, 130.5, 130.1, 128.2, 127.6, 127.54, 127.1, 127.0,
 126.9, 126.5, 126.3, 125.3, 123.8, 122.0, 119.3, 116.7, 116.6, 115.5, 109, 42.6.

Ejemplo 37: Preparación de *N*-(4-[(2-aminofenil)amino]carbonil]bencil)-3-(3-furil)-5-(4-
 15 hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



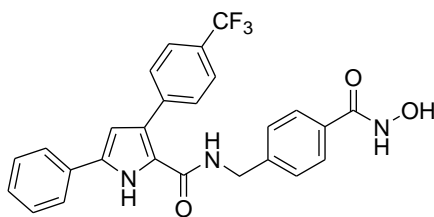
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del
 Ejemplo 21, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 23%; IR 3387, 3221, 1641,
 1523, 1450, 1257 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.24 (s, 1H), 9.60 (s,
 20 1H), 9.55 (s, 1H), 8.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz,
 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.17 (d, $J =$
 7.0 Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H),
 4.86 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 167.5,
 161.3, 158.5, 149.5, 144.1, 141.3, 138.7, 138.5, 132.2, 129.3, 128.9, 128.4, 127.3,
 25 127.0, 125.5, 125.1, 123.0, 122.8, 122.6, 118.9, 116.4, 114.5, 113.2, 109.8, 42.7.

Ejemplo 38: Preparación de 5-fenil-*N*-(4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil)-3-(4-
 metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida:



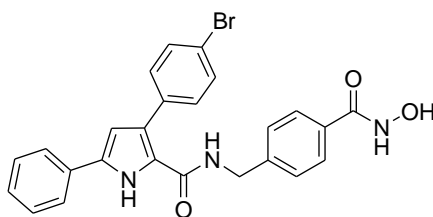
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 90%; p.f. 187-188°C; IR 3394, 3198, 1636, 1612, 1526, 1493, 1243 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.51 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 163.0, 161.0, 160.6, 141.3, 139.5, 138.7, 132.2, 131.2, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 127.0, 123.9, 119.3, 114.8, 111.1, 55.8, 43.7.

- 10 **Ejemplo 39:** Preparación de 5-fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



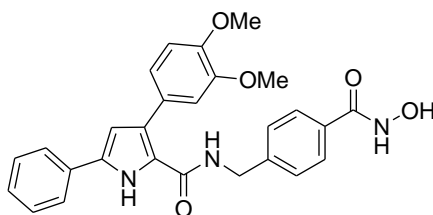
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 17%; m.p.137-138 °C; IR 3431, 3355, 1622, 1620, 1533, 1321, 1121 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 11.82 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 8.3$ Hz, 4H), 7.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 163.5, 161.0, 141.3, 139.9, 138.7, 133.3, 132.2, 131.4, 131.0, 129.3, 128.8, 127.8, 127.4, 127.3, 126.9, 125.6, 123.7, 119.3, 108.3, 42.3.

- Ejemplo 40:** Preparación de 3-(4-bromofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



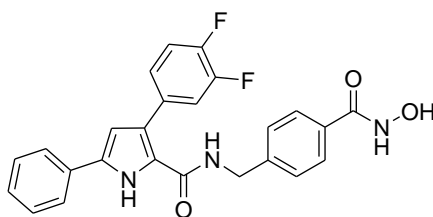
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 28%; p.f. 174-176 °C; IR 3427, 3218, 1630, 1624, 1534, 1487, 130 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, CDCl_3) 11.67 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.0, 160.9, 142.6, 139.5, 138.7, 133.1, 131.4, 130.8, 129.7, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 126.9, 123.1, 121.7, 119.3, 108.1, 43.1.

Ejemplo 41: Preparación de 5-fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonyl]bencil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



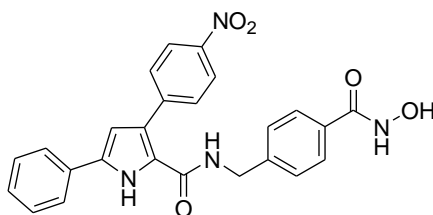
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 18%; p.f. 134-136 °C; IR 3396, 3295, 1631, 1628, 1530, 1501, 1260 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, CDCl_3) 11.56 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J' = 1.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 163.3, 161.2, 150.3, 149.8, 141.3, 139.5, 138.7, 132.9, 131.6, 129.7, 129.2, 128.6, 127.5, 127.1, 126.7, 122.8, 120.9, 113.6, 111.7, 108.8, 55.5, 55.3, 42.2.

Ejemplo 42: Preparación de 3-(3,4-difluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonyl]bencil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



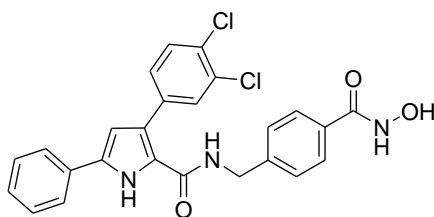
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 13%; p.f. 148-150 °C; IR 3431, 3349, 1634, 1603, 1527, 1495, 1275 cm^{-1} ; ^1H -RMN (300 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.65 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.47 (s, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 163.0, 161.0, 150.0, 149.5, 141.3, 139.5, 138.7, 133.6, 132.2, 131.2, 129.2, 128.7, 127.5, 127.3, 127.0, 126.4, 119.3, 118.6, 115.1, 111.1, 43.7.

- 10 **Ejemplo 43:** Preparación de 5-fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonyl]bencil}-3-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



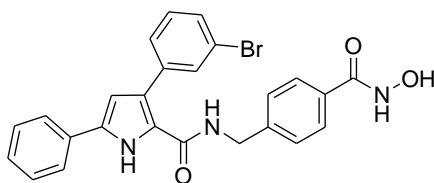
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 95%; p.f. 179-180 °C; IR 3390, 3230, 1634, 1595, 1514, 1339, 1149 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.59 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.1$ Hz, 5.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 163.9, 161.8, 160.9, 159.9, 142.5, 132.9, 131.3, 130.6, 130.5, 128.6, 127.2, 126.8, 126.7, 124.5, 122.8, 114.5, 114.3, 108.3, 42.0.

- Ejemplo 44:** Preparación de 3-(3,4-diclorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonyl]bencil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



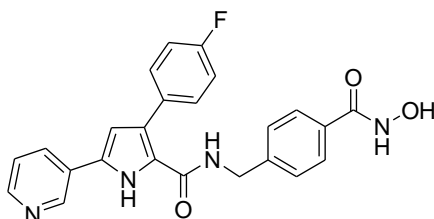
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 60%; p.f. 187-188 °C; IR 3398, 3202, 1630, 1618, 1534, 1481, 1296 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.70 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J' = 1.8$ Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.0, 160.9, 142.6, 136.3, 133.3, 131.3, 130.4, 130.3, 129.8, 128.9, 128.7, 128.5, 127.3, 127.0, 126.8, 125.7, 124.6, 123.4, 108.3, 42.2.

Ejemplo 45: Preparación de 3-(3-bromofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1H-pirrol-2-carboxamida:



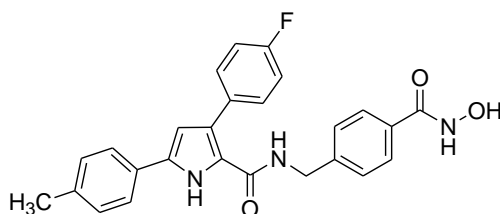
Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 34%; p.f. 145-146 °C; IR 3418, 3259, 1632, 1616, 1536, 1483, 1294 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.69 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.0, 161.0, 142.6, 138.0, 133.1, 131.2, 129.9, 128.8, 128.7, 127.7, 127.3, 126.9, 126.8, 126.5, 125.2, 124.6, 123.4, 121.2, 108.3, 42.2.

Ejemplo 46: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(3-piridinil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto.15%; IR 3406, 3283, 1733, 1630, 1522, 1438, 1258 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.78 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.52–7.43 (m, 5H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 163.0, 162.9, 161.0, 147.9, 147.5, 141.3, 139.5, 138.7, 134.0, 133.0, 132.2, 130.8, 127.3, 127.2, 127.0, 124.0, 119.3, 116.0, 111.1, 43.7.

Ejemplo 47: Preparación de 3-(4-fluorofenil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metilfenil)-1H-pirrol-2-carboxamida:



Este material fue preparado mediante un método sustancialmente similar al del Ejemplo 9, obteniéndose el compuesto del título. Rdto. 26%; p.f. 213-215 $^{\circ}\text{C}$; IR 3370, 3210, 1636, 1619, 1538, 1438, 1270 cm^{-1} ; ^1H -RMN (500 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 11.57 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (m, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C -RMN (126 MHz, δ ppm, DMSO-d_6) 164.0, 161.8, 160.9, 159.9, 142.6, 136.2, 133.1, 132.1, 131.2, 130.6, 129.2, 128.7, 127.5, 127.2, 126.8, 124.5, 122.4, 114.5, 114.3, 107.9, 42.0, 20.5.

Ejemplo 48: Actividad inhibidora *in vitro* de desacetilasas de histona: HDAC de hígado de rata, isoformas humanas de HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11, y de extracto nuclear de la línea celular HeLa (datos de IC_{50}).

Componentes del Ensayo

25 **Péptidos Sustrato:** Todos los ensayos de HDAC se realizaron utilizando péptido sustrato marcado con AMC acetilado:

- Sustrato para los ensayos de isoformas HDAC1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y extracto nuclear de HeLa: residuos 379-382 acetilados fluorogénicos del péptido p53 (RHKKAc) (N $^{\circ}$ cat. BioMol: KI-104).

- Sustrato para los ensayos de HDAC8: residuos 379-382 acetilados fluorogénicos del péptido p53 (RHKAckAc) (Nº cat. BioMol: KI-178).

- Sustrato para los ensayos de HDAC de hígado de rata: Péptido fluorogénico acetilado Boc-Lys(Ac)-AMC (Nº cat. Bachem: I-1875).

5 Tampón de Ensayo: Tris-HCl 50 mM, pH 8.0, NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, MgCl₂ 1 mM (suplementado con 1 mg/ml de BSA para dilución) (Nº cat. BioMol: KI-143).

Enzimas:

- Ensayo de HDAC1: HDAC1 humana 75 nM (Nº de acceso a GenBank: NM_004964): Proteína total marcada con GST en el extremo C-terminal, Peso Molecular = 79.9 kDa, expresada mediante el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 (Nº cat. BioMol: SE-456).

- Ensayo de HDAC2: HDAC2 humana 5 nM (Nº de acceso a GenBank: Q92769): Proteína total marcada con His en el extremo C-terminal, Peso Molecular = 60 kDa, expresada mediante el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 (Nº cat. BioMol: SE-500).

- Ensayo de HDAC3: HDAC3/NcoR2 humana 2.3 nM (Nº de acceso a GenBank para HDAC3: NM_003883, Nº de acceso a Genbank para NcoR2: NM_006312): Complejo de HDAC3 humana, proteína total marcada con His en el extremo C-terminal, Peso Molecular = 49.7 kDa, y NcoR2 humana, marcada con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular = 39 kDa, co-expresada en el sistema de expresión de baculovirus (Nº cat. BioMol SE-507).

- Ensayo de HDAC4: HDAC4 humana 266 nM (Nº de acceso a GenBank: NM_006037): Aminoácidos 627-1085 marcada con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular = 75.2 kDa, expresada en el sistema de expresión de baculovirus (BioMol, Hamburg, Germany).

- Ensayo de HDAC5: HDAC5 humana 588 nM (Nº de acceso a GenBank: NM_001015053): Proteína total marcada con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular = 150 kDa, expresada mediante el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 (BioMol, Hamburg, Germany).

30 - Ensayo de HDAC6: HDAC6 humana 13 nM (Nº de acceso a GenBank: BC069243): Proteína total marcada con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular

= 159 kDa, expresada mediante el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 (Nº cat. BioMol: SE-508).

5 - Ensayo de HDAC7: HDAC7 humana 962 nM (Nº de acceso a GenBank: AY302468): Aminoácidos 518-final marcada con GST en el extremo N-terminal GST, Peso Molecular = 78 kDa, expresada en el sistema de expresión de baculovirus (BioMol, Hamburg, Germany).

- Ensayo de HDAC8: HDAC8 humana 119 nM (Nº de acceso a GenBank: NM018486): Proteína total, Peso Molecular =42 kDa, expresada en un sistema de expresión de *E. coli* (Nº cat. BioMol: SE-145).

10 - Ensayo de HDAC9: HDAC9 humana 986 nM (Nº de acceso a GenBank: NM178423): Aminoácidos 604-1066 marcada con His en el extremo C-terminal, Peso Molecular = 50.7 kDa, expresada en el sistema de expresión de baculovirus (BioMol, Hamburg, Germany).

15 - Ensayo de HDAC10: HDAC10 humana 781 nM (Nº de acceso a GenBank: NM_032019): Aminoácidos 1-631 marcados con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular = 96 kDa, expresada mediante el sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 (Nº cat. BioMol: SE-559).

20 - Ensayo de HDAC11: HDAC11 humana 781 nM (Nº de acceso a GenBank: NM_BC009676) marcada con GST en el extremo N-terminal, Peso Molecular = 66 kDa, expresada en el sistema de expresión de baculovirus (Nº cat. BioMol: SE-560).

- Ensayo del extracto nuclear de la línea celular HeLa: 25 ng/µl de extracto nuclear de células HeLa: preparado mediante extracción en altas concentraciones de sales del núcleo de HeLa (línea celular de cáncer cervical humano), este extracto es una fuente importante de actividad HDAC (Nº cat. BioMol: KI-140).

25 - Ensayo de HDAC de hígado de rata: 7.8 ng/µl de desacetilasa de histona nativa, enzimáticamente activa, parcialmente purificada a partir de hígado de rata (Nº cat. Calbiochem: 382165).

Procedimiento del ensayo

30 50 µM del péptido sustrato (véase la sección anterior 'Péptidos sustrato') y una concentración óptima de la enzima correspondiente (véase la sección anterior 'Enzimas') en el tampón de ensayo y 1% de concentración final de DMSO, se incubaron en presencia de concentraciones en gradiente de inhibidores (10 veces la

dosis de IC50 con diluciones seriadas de 3 en 3) a 30°C durante 2 h. Las reacciones se realizaron en una microplaca de fluorimetría de 96 pocillos en un volumen de reacción de 50 µl. Después de la reacción de desacetilación, se añadió el revelador Fluor-de-Lys-Developer (Nº cat. BioMol: KI-105) a cada pocillo para consumir el

5 sustrato desacetilado, produciéndose así la señal fluorescente. Se dejó revelar la reacción durante 45 minutos a 30°C con 5% de CO₂; a continuación se midió la señal fluorescente con una longitud de onda de excitación a 360 nm y una longitud de onda de emisión a 460 nm en un fluorímetro lector de microplacas (GeminiXS; Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Una curva de patrón desacetilado (Nº cat. Biomol: KI-142);

10 preparado a partir de 100 µM con dilución 1:2 y 10 veces la dosis, 6 µl) permitió la conversión de la señal fluorescente en micromoles de producto desacetilado. Todos los experimentos se realizaron por triplicado. El IC50 se calculó ajustando los datos experimentales a la curva dosis-respuesta. Se utilizó DMSO como control negativo; Trichostatin A (Nº cat. Biomol: GR-309), SAHA (acrónimo de ácido hidroxámico suberoilánilida, obtenido en los laboratorios del solicitante) y Kendine 91 (cuyo nombre

15 IUPAC es N-[6-(hidroxiamino)-6-oxohexil]-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, obtenida en los laboratorios del solicitante) fueron utilizados como inhibidores control positivo.

Compuesto	IC50 (nM) de actividad enzimática														Hígado de rata
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9	HDAC10	HDAC11	HeLa			
SAHA	254.2	1045	460.4	-	-	44.8	-	335.2	-	-	-	24.5	-	-	
Kendine 91	508.3	1690	612.9	-	-	34.9	-	146	-	-	-	43.0	-	-	
Ejemplo 9	378	909	298	-	-	6.8	-	227	-	-	-	26.0	-	-	
Ejemplo 10	473.1	1393	512.3	-	-	10.8	-	340.1	-	-	-	34.0	66	-	
Ejemplo 11	744.5	2529	753.7	-	-	52	-	180.6	-	-	-	68.3	-	-	
Ejemplo 12	383.7	1147	451.3	-	-	42.8	-	124.2	-	-	-	46.4	56	-	
Ejemplo 13	865	1909	614	-	-	6.6	-	559	-	-	-	42	-	-	
Ejemplo 14	84.2	317.8	123.9	956	172	0.44	692	64.1	277	316	319	6.7	-	-	
Ejemplo 15	49.9	144.4	46.1	338	60	0.7	178	74.8	59	35	72	3.4	-	-	
Ejemplo 16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	-	
Ejemplo 17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9790	-	
Ejemplo 18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	-	
Ejemplo 19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	101	-	
Ejemplo 21	390	1265	3900	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	7010	>10000	-	
Ejemplo 22	>5000	>5000	>5000	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	>5000	>10000	-	
Ejemplo 23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>10000	-	
Ejemplo 25	>5000	>5000	>5000	-	-	>5000	-	>5000	-	-	-	>5000	-	-	
Ejemplo 26	>5000	>5000	>5000	-	-	>5001	-	>5001	-	-	-	>5000	-	-	
Ejemplo 27	71	157	75	1083	222	1.6	290	148	163	294	341	3.9	-	-	
Ejemplo 28	184	392	273	2431	640	2	762	174	478	723	718	22	-	-	

Ejemplo 49: Actividad Biológica en Líneas Celulares de Cáncer

Se utilizaron ensayos basados en cultivos celulares para evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el crecimiento de células cancerosas.

Las células se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Las células se incubaron a 37°C con un 5% de CO₂ en el apropiado medio de cultivo (véase la tabla de abajo), y recogidas respectivamente durante el período de tiempo de crecimiento logarítmico y contabilizadas con un hemocitómetro. La viabilidad celular fue superior al 98% determinada mediante exclusión por azul de tripano. Las concentraciones de las células se ajustaron entre 5x10⁴ y 2x10⁵ células/ml con el medio respectivo.

Cáncer	Línea Celular	Medio
Cáncer de mama	BT474	MEM
	MCF-7	MEM+NEAA 0.1mM
	MCF-7-218	DMEM
	MCF-7- FL	DMEM
	MDA-MB-231	L15
	SK-BR-3	McCoys'5 ^a
Cáncer de próstata	DU145	RPMI-1640
	LNCaP	RPMI-1640
	PC-3	F12K
Cáncer de colon	Colo205	RPMI-1640
	DLD-1	RPMI-1640
	HCT-116	McCoys'5 ^a
	HT-29	DMEM+F12
	LoVo	F12K
	SW620	L15
Cáncer de pulmón	A549	F12K
	Calu-6	MEM+NEAA 0.1mM
	NCI-H226	RPMI-1640
	NCI-H460	RPMI-1640
	SK-MES-1	MEM+NEAA 0.1mM
Glioblastoma	U87MG	DMEM+NEAA 0.1mM
Fibrosarcoma	HT-1080	MEM+NEAA 0.1mM
Cáncer de páncreas	MIAPACA-2	DMEM
	Bx-PC-3	RPMI-1640
	PANC-1	DMEM
Cáncer de riñón	786-O	RPMI-1640

Cáncer de hígado	Hep3B	DMEM+NEAA 0.1mM
	HepG2	DMEM
	SK-HEP-1	MEM+NEAA 0.1mM
Osteosarcoma	143b	EMEM
Melanoma	A375	DMEM
	SK-MEL-5	MEM+NEAA 0.1mM
Cáncer nasofaríngeo	CNE2	DMEM (baja glucosa)
Cáncer gástrico	MCG803	DMEM (baja glucosa)
	BGC823	RPMI-1640
Cáncer de ovario	SK-OV-3	McCoys'5a
	OVCAR3	DMEM (baja glucosa)
CML	K562	RPMI-1640
Cáncer Oral	KB	RPMI-1640
Múltiple mieloma ortotópico	RPMI-8226	RPMI-1640

Las soluciones stock de los compuestos a testar y los controles positivos Doxorubicina (Zhejiang, Haizheng, China), Paclitaxel (Beijing, Xiehe, China), Vincristina (Shenzhen Wanle, China), 5-FU (Tianjin jinyaoanjisuan, China), Irinotecan (Jiangsu Hengrui, China) y Cisplatino (Nanjing zhiyao, China) se prepararon en 5 dimetilsulfóxido (DMSO) o PBS a una concentración de 20 mM.

Con el objetivo de determinar la IC_{50} a las 72 h para cada compuesto, se llevaron a cabo los experimentos en placas de 96 pocillos y las líneas celulares se sembraron a una densidad de 5,000 a 20,000 células/pocillo. En cada línea celular, los 10 valores de la IC_{50} a las 72 h de tratamiento se determinaron para cada compuesto usando el ensayo de MTD. Todos los tratamientos se realizaron por triplicado. Se añadieron 10 μ l de la solución del compuesto a cada pocillo y se incubó durante 72 h. Al final de la incubación, 20 μ l de una solución mixta de MTS/PMS preparada al momento, se añadió a cada pocillo y se incubó durante 4 horas a 37°C en una 15 atmósfera húmeda, con un 5% de CO_2 . La absorbancia se leyó 490 nm utilizando un espectrofotómetro de microplaca SpectraMAX Plus. Para el análisis de los datos, los datos se mostraron gráficamente utilizando el GraphPad Prism 5.0. Para calcular la IC_{50} , se ajustó la curva de dosis-respuesta usando un modelo de regresión no lineal con una respuesta a dosis sigmoideal.

20

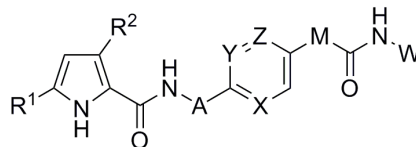
Cáncer Humano	Líneas celulares	IC ₅₀ (μM)						
		Control positivo	Ejemp 9	Ejemp 14	Ejemp 15	Ejemp 27	Ejemp 28	
Cáncer de mama	BT474	Doxorubicinaa	4.502	3.632	1.626	0.4422	0.1191	12.94
	MCF-7	Cisplatino	7.746	4.490	10.10	2.091	0.3765	2.765
	MCF-7-218	Paclitaxel	0.2850	12.77	37.57	26.52	-	-
	MCF-7- FL	Doxorubicina	2.374	7.724	6.636	3.308	-	-
	MDA-MB-231	Cisplatino	99.76	4.255	4.065	1.826	1.49	73.83
	SK-BR-3	Cisplatino	1.738	1.495	0.3345	0.4529	0.7714	4.085
Cáncer de próstata	DU145	Cisplatino	4.009	4.514	1.519	0.4601	0.3385	1.862
	LNCaP	Cisplatino	8.920	9.910	4.109	1.720	0.3659	3.066
	PC-3	Cisplatino	11.48	3.000	2.405	0.2806	0.4196	1.312
Cáncer de colon	Colo205	Irinotecan	16.64	4.914	1.563	0.3651	0.2482	3.099
	DLD-1	Cisplatino	18.29	6.867	24.52	4.483	0.5917	3.221
	HCT-116	5-FU	1.708	1.993	0.08038	0.08197	0.4161	1.461
	HT-29	Cisplatino	14.93	10.67	5.781	2.294	1.015	25.88
	LoVo	Cisplatino	4.645	1.908	0.4977	0.1500	0.4301	3.854
	SW480	Cisplatino	10.76	-	-	-	0.5742	2.375
	SW620	Cisplatino	84.28	1.822	1.531	0.3341	0.3771	1.997
Cáncer de pulmón	A549	Cisplatino	28.41	11.39	10.97	2.462	1.021	3.434
	Calu-6	Cisplatino	1.612	9.605	4.067	1.217	0.4924	0.7259
	NCI-H226	Cisplatino	9.501	11.90	21.30	3.052	1.765	12.56
	NCI-H460	Cisplatino	6.931	10.48	26.68	6.292	1.682	12.11
	SK-MES-1	Cisplatino	5.123	7.762	18.53	3.512	0.5878	1.776
Glioblastoma	U87MG	Cisplatino	7.611	10.79	9.354	6.559	1.391	8.963
Fibrosarcoma	HT-1080	Doxorubicina	0.0256	1.837	1.528	0.5939	0.1605	1.093
Cáncer de páncreas	MIAPACA-2	5-FU	7.614	2.814	0.4282	0.27	0.8808	7.518
	Bx-PC-3	Cisplatino	6.118	7.726	6.834	2.250	0.7753	8.279
	PANC-1	Cisplatino	24.83	10.73	9.844	6.445	0.9651	11.48
Cáncer de riñón	786-O	Cisplatino	4.323	13.43	8.658	2.290	1.91	10.03
Cáncer de hígado	Hep3B	Cisplatino	3.959	3.179	2.699	0.8592	0.6136	4.271
	HepG2	5-FU	3.277	5.009	2.008	2.28	0.4982	1.772
	SK-HEP-1	Doxorubicina	0.1645	4.471	1.754	0.4502	1.096	9.926
Osteosarcoma	143b	Doxorubicina	0.0861	12.87	2.621	1.933	2.573	11.07
Melanoma	A375	Cisplatino	6.553	10.20	7.696	3.684	1.036	4.271
	SK-MEL-5	Cisplatino	2.871	3.335	0.8512	0.2925	0.2555	3.786
Cáncer nasofaríngeo	CNE2	Cisplatino	11.80	9.537	11.39	16.15	0.5903	5.014

ES 2 452 868 T3

Cáncer gástrico	MCG803	Cisplatino	11.38	1.099	3.274	2.009	0.738	6.082
	NCI-N87	Cisplatino	8.242	-	-	-	0.1531	1.48
	BGC823	Cisplatino	1.293	9.675	13.73	5.136	0.6761	7.795
Cáncer de ovario	SK-OV-3	Cisplatino	4.425	4.17	1.628	0.6513	1.666	8.433
	OVCAR3	Cisplatino	11.68	9.989	25.25	8.048	0.9042	4.764
CML	K562	Cisplatino	13.16	1.044	1.300	0.7391	0.3068	1.374
Cáncer Oral	KB	Cisplatino	3.969	2.960	0.7021	0.1836	0.3151	3.425
Múltiple mieloma ortotópico	RPMI-8226	Cisplatino	1.059	1.311	0.3361	0.4263	0.05857	0.4621

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

5 donde:

R¹ y R² representan, independientemente entre sí,

un radical arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con un grupo
seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro,
un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'',
10 C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

o un radical heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco
heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo
alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo
15 trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR',
C(O)NR'R'' u OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o
azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo
de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

A y M representan, independientemente entre sí, un grupo metileno o un enlace
20 sencillo, en cuyo caso el anillo aromático adyacente estaría unido directamente
al grupo amido;

el grupo Y=Z representa conjunta e indistintamente un átomo de oxígeno (-O-),
un átomo de azufre (-S-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), un grupo imino (-
N=CH- o -CH=N-), o un grupo metino con hibridación sp² en el átomo de
25 carbono (=CH-);

X representa indistintamente un grupo metino (=CH-), un grupo cis-vinilideno (-
CH=CH-) o un átomo de nitrógeno (=N-); y

W representa

un grupo hidroxilo (-OH);

un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

5

o un grupo heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

10

o un grupo arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' o OC(O)R';

15

donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀;

o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo.

20

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ y R² representan, independientemente entre sí,

un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R;

25

o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

30

donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ y R² representan, independientemente entre sí,
- 5 un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R;
- 10 un anillo de piridina opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R; donde el átomo de nitrógeno del anillo de piridina está opcionalmente oxidado y/u opcionalmente cuaternizado;
- 15 un furano opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R;
- 20 o un tiofeno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R; donde el átomo de azufre del anillo de tiofeno está opcionalmente oxidado;
- donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de los grupos A o M es un grupo metileno.
- 25 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de los grupos A o M es un enlace sencillo.
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y=Z y X forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo, piridina, pirazina o furano.
- 30 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W representa
- un grupo hidroxilo (-OH);

un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

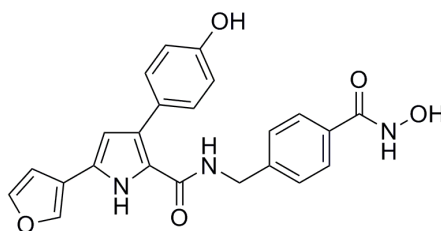
5 un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' o OC(O)R';

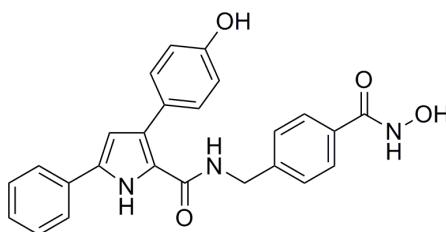
10 donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀.

8. Compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre:

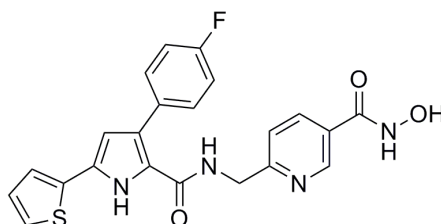
15 [1] 5-(3-Furil)-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural :



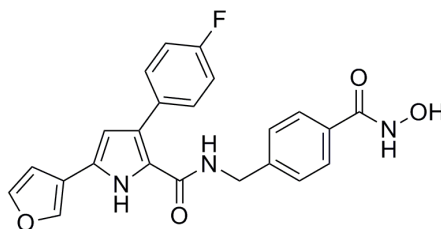
[2] 5-Fenil-N-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



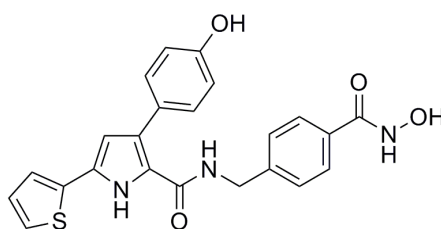
20 [3] 6-[[[3-(4-Fluorofenil)-5-(2-tienil)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]metil]-N-hidroxicotinamida, con la siguiente fórmula estructural:



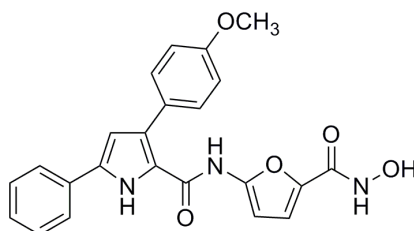
[4] 3-(4-Fluorofenil)-5-(3-furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



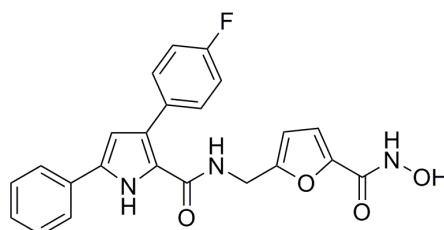
5 [5] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-hidroxifenil)-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



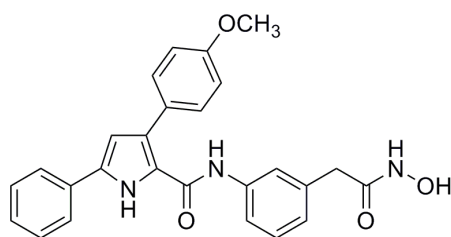
[6] 5-Fenil-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



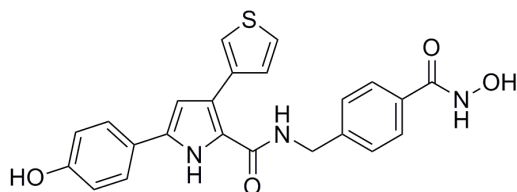
10 [7] 5-Fenil-3-(4-fluorofenil)-*N*-{5-[(hidroxiamino)carbonil]-2-furilmetil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



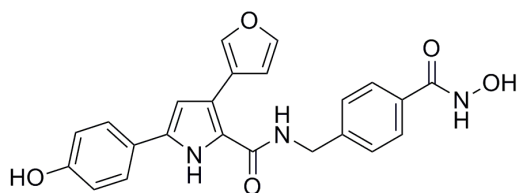
[8] 5-Fenil-*N*-{3-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]fenil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



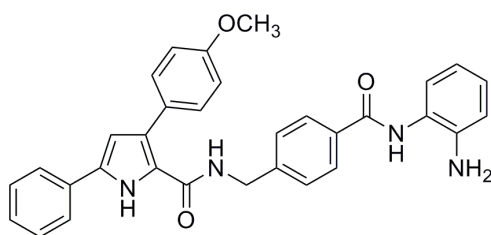
[9] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



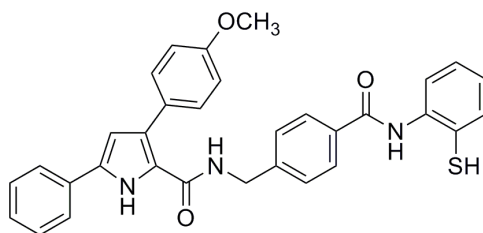
5 [10] 3-(3-Furil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



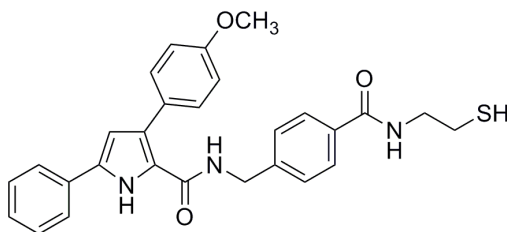
10 [11] *N*-(4-[(2-Aminofenil)amino]carbonil)bencil)-5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



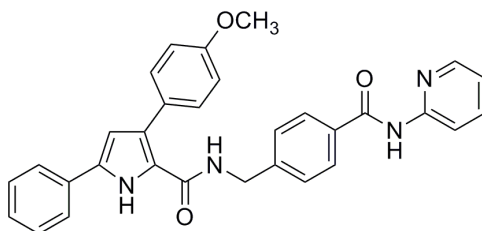
[12] 5-Fenil-*N*-(4-[(2-mercaptofenil)amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



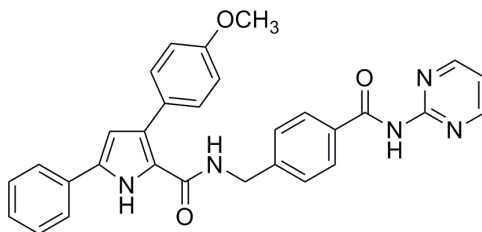
[13] 5-Fenil-*N*-(4-[(2-mercaptoetil)amino]carbonil)bencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



5 [14] 5-Fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-(4-[(piridin-2-ilamino)carbonil]bencil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

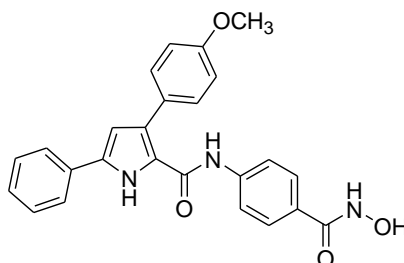


[15] 5-Fenil-3-(4-metoxifenil)-*N*-(4-[(pirimidin-2-ilamino)carbonil]bencil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

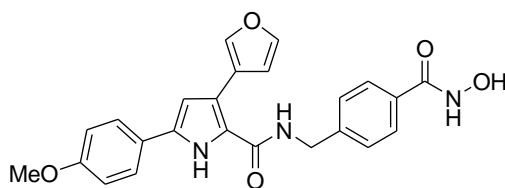


10

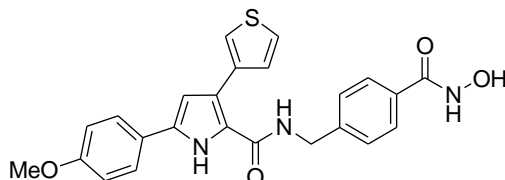
[16] *N*-(4-[(hidroxiamino)carbonil]fenil)-3-(4-metoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



15 [17] 3-(3-Furil)-*N*-(4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil)-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

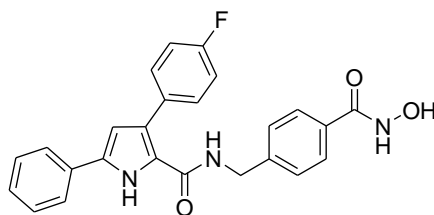


[18] *N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metoxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



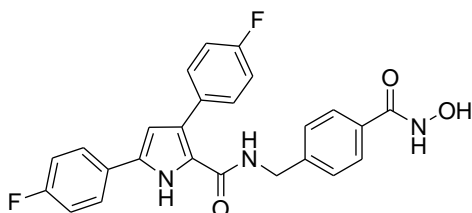
5

[19] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

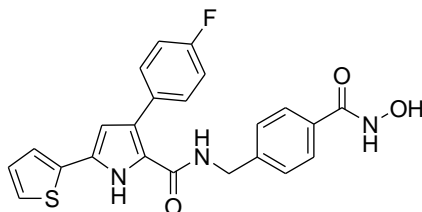


[20] 3,5-Bis-(4-fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

10

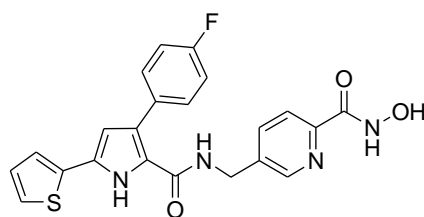


[21] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



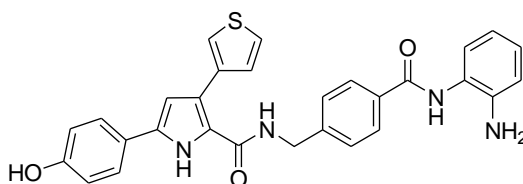
15

[22] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{2-[(hidroxiamino)carbonil]-5-piridil-metil}-5-(2-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

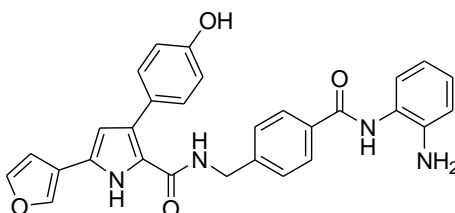


[23] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)bencil)-5-(4-hidroxifenil)-3-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

5

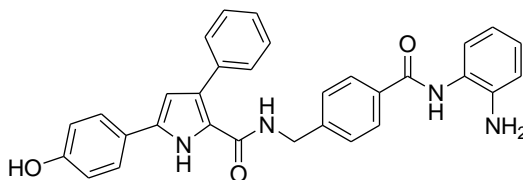


[24] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)bencil)-5-(3-furil)-3-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

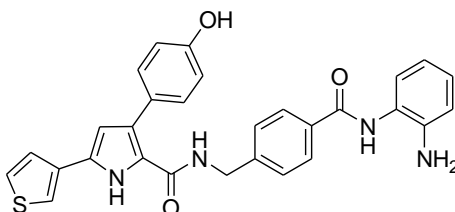


10

[25] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)bencil)-5-(4-hidroxifenil)-3-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

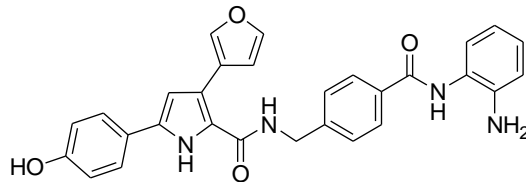


[26] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)bencil)-3-(4-hidroxifenil)-5-(3-tienil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



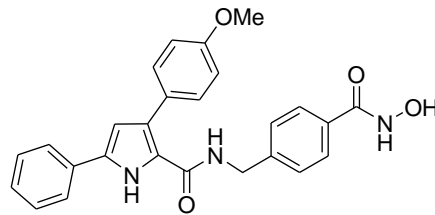
15

[27] *N*-(4-[[2-Aminofenil]amino]carbonil)bencil)-3-(3-furil)-5-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



[28] 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-metoxifenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

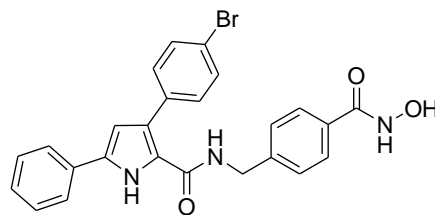
5



[29] 5-Fenil-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

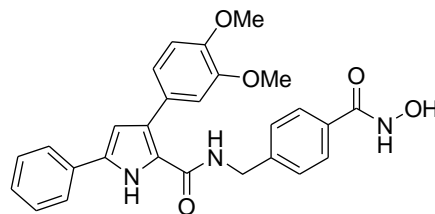
10

[30] 3-(4-Bromofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

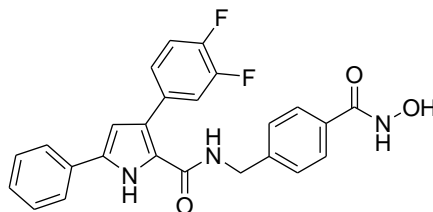


15

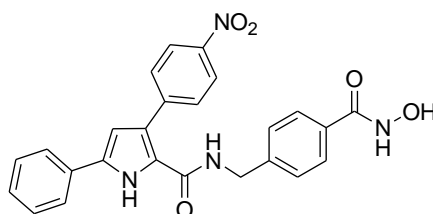
[31] *N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



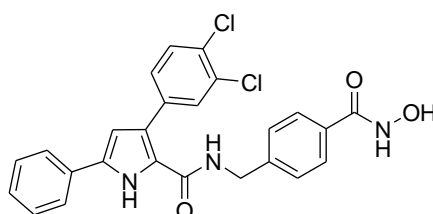
[32] 3-(3,4-Difluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



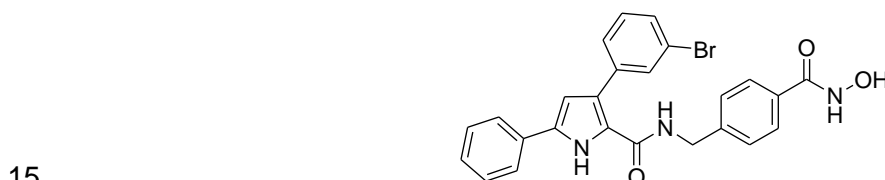
5 [33] 5-Fenil-*N*-{4-[(Hidroxiamino)carbonil]bencil}-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



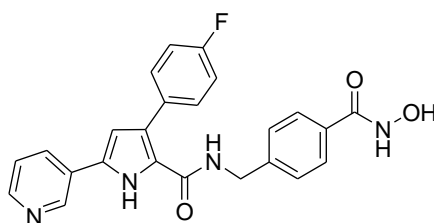
10 [34] 3-(3,4-Diclorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



[35] 3-(3-Bromofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-fenil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

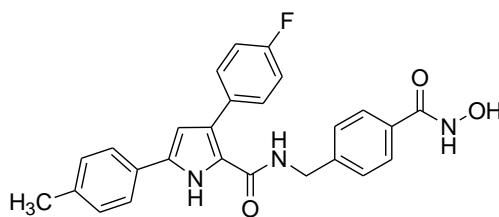


[36] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(3-piridinil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:



[37] 3-(4-Fluorofenil)-*N*-{4-[(hidroxiamino)carbonil]bencil}-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, con la siguiente fórmula estructural:

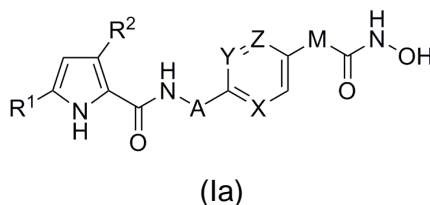
5



o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado de los mismos.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):

10



donde:

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí,

15

un radical arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C_1-C_3 , un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , SO_2R' , $NR'R''$, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)NR'R''$ u $OC(O)R'$;

20

o un radical heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C_1-C_3 , un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , SO_2R' , $NR'R''$, $C(O)R'$, $C(O)OR'$,

C(O)NR'R'' o OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

5 A y M representan, independientemente entre sí, un grupo metileno o un enlace sencillo, en cuyo caso el anillo aromático adyacente estaría unido directamente al grupo amido;

10 el grupo Y=Z representa conjunta e indistintamente un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), un grupo imino (-N=CH- o -CH=N-), o un grupo metino con hibridación sp² en el átomo de carbono (=CH-); y

X representa indistintamente un grupo metino (=CH-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) o un átomo de nitrógeno (=N-);

donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀;

15 o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo,

que comprende hacer reaccionar una mezcla de:

a) un compuesto de fórmula (II)



en el que R¹ y R² son los definidos anteriormente;

b) un compuesto de fórmula (III)

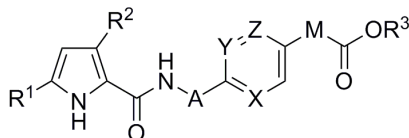


donde A, M, X, Y y Z son los definidos anteriormente, y R³ es un grupo alquilo C₁-C₆;

c) al menos un reactivo para la activación del grupo carboxilo; y

d) una amina terciaria,

para obtener el compuesto de fórmula general (IV)

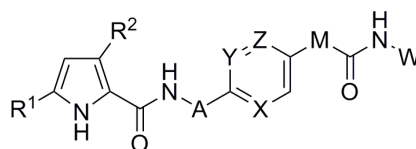


(IV)

donde R^1 , R^2 , R^3 , A, M, X, Y y Z son los definidos anteriormente; y

- 5 hacer reaccionar el compuesto obtenido de fórmula (IV) con una mezcla de hidrocloreuro de hidroxilamina y fenoltaleína en presencia de un exceso de metóxido sódico en metanol.

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



(I)

10

donde:

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí,

un radical arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C_1-C_3 , un halógeno, un grupo nitro,
15 un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , SO_2R' , $NR'R''$, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)NR'R''$ u $OC(O)R'$;

o un radical heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo
20 alquilo C_1-C_3 , un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , SO_2R' , $NR'R''$, $C(O)R'$, $C(O)OR'$, $C(O)NR'R''$ u $OC(O)R'$, y donde los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

25

A y M representan, independientemente entre sí, un grupo metileno o un enlace sencillo, en cuyo caso el anillo aromático adyacente estaría unido directamente al grupo amido;

el grupo $Y=Z$ representa conjunta e indistintamente un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), un grupo imino (-

N=CH- o -CH=N-), o un grupo metino con hibridación sp^2 en el átomo de carbono (=CH-);

X representa indistintamente un grupo metino (=CH-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) o un átomo de nitrógeno (=N-); y

5 W representa

a grupo hidroxilo (-OH);

un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

10 o un grupo heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o

15 azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

o un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

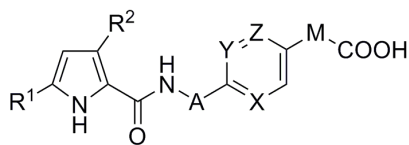
20 donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo arilo C_6-C_{10} ;

o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo,

25 que comprende:

a) preparar un compuesto de fórmula general (IV) tal y como se describe en la reivindicación 9;

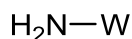
b) someter dicho compuesto de fórmula general (IV) a una reacción de hidrólisis, para proporcionar un compuesto de fórmula general (V):



(V)

donde R^1 , R^2 , A, M, X, Y y Z son los definidos anteriormente; y

- 5 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula general (VI)

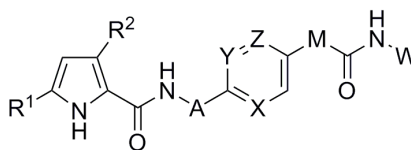


(VI)

en el que W el definido anteriormente;

- 10 en presencia de un reactivo para la activación del grupo carboxilo, un disolvente orgánico y una amina terciaria.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I)



(I)

- 15 donde:

R^1 y R^2 representan, independientemente entre sí,

- 20 un radical arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C(O)R}'$, $\text{C(O)OR}'$, $\text{C(O)NR}'\text{R}''$ u $\text{OC(O)R}'$;

- 25 o un radical heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR' , SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{C(O)R}'$, $\text{C(O)OR}'$, $\text{C(O)NR}'\text{R}''$ u $\text{OC(O)R}'$, y donde los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

A y M representan, independientemente entre sí, un grupo metileno o un enlace sencillo, en cuyo caso el anillo aromático adyacente estaría unido directamente al grupo amido;

5 el grupo Y=Z representa conjunta e indistintamente un átomo de oxígeno (-O-), un átomo de azufre (-S-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-), un grupo imino (-N=CH- o -CH=N-), o un grupo metino con hibridación sp^2 en el átomo de carbono (=CH-);

X representa indistintamente un grupo metino (=CH-), un grupo cis-vinilideno (-CH=CH-) o un átomo de nitrógeno (=N-); y

10 W representa

un grupo hidroxilo (-OH);

un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

15 o un grupo heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o
20 azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

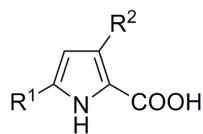
o un grupo arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , halógeno, nitro, ciano, OR', SR', SOR', SO_2R' , NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

25 donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo arilo C_6-C_{10} ;

o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo,

30 que comprende hacer reaccionar a una mezcla de reacción que comprende:

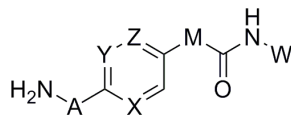
a) un compuesto de fórmula general (II)



(II)

donde R¹ y R² son los definidos anteriormente;

b) un compuesto de fórmula general (VII)



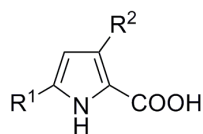
(VII)

donde A, M, X, Y, Z y W son los definidos anteriormente;

c) al menos un reactivo para la activación del grupo carboxilo; y

d) una amina terciaria.

10 12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (II),



(II)

donde:

15 R¹ y R² representan, independientemente entre sí,

un radical arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR', C(O)NR'R'' u OC(O)R';

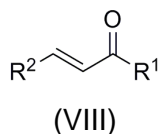
20 o un radical heteroarilo de 3 a 10 átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₃, un halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, OR', SR', SOR', SO₂R', NR'R'', C(O)R', C(O)OR',
 25 C(O)NR'R'' u OC(O)R', y donde los átomos de nitrógeno, carbono o

azufre en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

donde R' y R'' se seleccionan, independientemente, en cada caso, entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo arilo C₆-C₁₀;

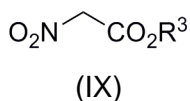
5 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto carbonílico α,β-insaturado de fórmula (VIII)



donde R¹ y R² son los definidos anteriormente;

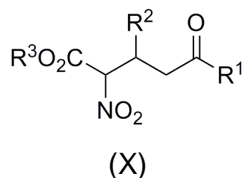
10 un éster del ácido nitroacético de fórmula general (IX)



donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆; y

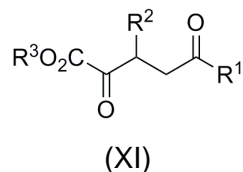
una amina primaria, secundaria o terciaria, para obtener un compuesto de fórmula general (X)

15



donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente;

20 b) someter dicho compuesto de fórmula (X) a una reacción de oxidación para proporcionar un compuesto de fórmula (XI)



donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente;

25 c) tratar dicho compuesto de fórmula general (XI) con hidróxido amónico o una sal amónica de un ácido carboxílico alifático de menos de 5 átomos de carbono, y posterior hidrólisis básica.

13. .Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.
- 5 14. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8, o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento en el tratamiento del cáncer.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, o una sal, solvato, o un disulfuro, tioéster, éster, éster de aminoácido, éster de fosfato, éster de un sulfonato de una sal metálica, carbamato o amida derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.