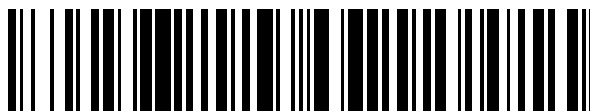


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 926**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16 (2006.01) **C07D 239/56** (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) **C07D 311/04** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07C 259/10 (2006.01)
C07C 311/07 (2006.01)
C07C 311/20 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 239/30 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2011 E 11757581 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2613775**

54 Título: **N-hidroxi-benzamidas para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

09.09.2010 WO PCT/CN2010/076767

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

26.09.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GUO, LEI;
TANG, GUOZHI;
WANG, ZHANGUO;
WONG, JASON CHRISTOPHER y
ZHANG, WEIXING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 498 926 T3

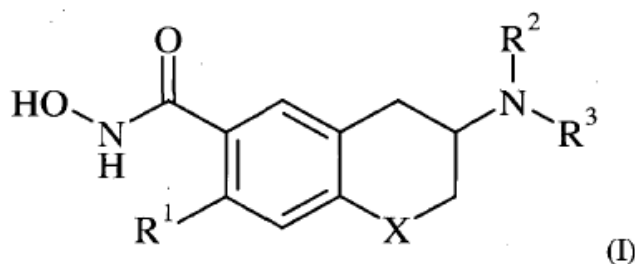
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

N-hidroxi-benzamidas para el tratamiento del cáncer

5 La invención se refiere a nuevos agentes antitumorales, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a procesos para la obtención de estos nuevos compuestos y a medicamentos que los contienen. Los compuestos de la invención tienen actividad antiproliferativa e inductora de la diferenciación, que se traduce en la inhibición de la proliferación de las células tumorales y la inducción de la apoptosis. La invención se refiere también a compuestos para el uso en el tratamiento de enfermedades, tales como el cáncer, y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

10 La invención se refiere en particular a (i) un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- 15 X es -CH₂-, oxígeno o -NR⁴;
 R¹ es hidrógeno o halógeno;
 R² es hidrógeno; o alquilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno;
 R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, dialquilamino, aminoalquilo, ciano o fenoxi;
- 20 piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por nitro o trifluorometilo;
 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcóxipiridinilo, halopiridinilo, morfolinilpiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, nitro, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi;
- 25 fenilalquenilcarbonilo;
 fenilalquilcarbonilo;
 fenilalcoxicarbonilo;
 fenilcarbonilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, trifluorometoxi, ciano, dialquilamino o fenilo;
- 30 piridinilalquenilcarbonilo;
 piridinilalquilcarbonilo;
 piridinilalcoxicarbonilo;
 alquilsulfonilo;
 fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, ciano, dialquilamino o dialquilaminoalquilo;
- 35 o piridinilsulfonilo;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable o los estereoisómeros del mismo.

40 La invención se refiere también a un proceso para la obtención de estos nuevos compuestos y para la fabricación de los medicamentos que los contienen.

45 Las histona-desacetilasas (HDAC) son uno de los principales grupos de reguladores post-transcripcionales y están implicadas en roles pro-crecimiento, anti-apoptóticos y anti-diferenciación en varios tipos de cáncer. Como componentes enzimáticos clave de complejos multiproteína, las histona-desacetilasas (HDAC) son las causantes de la desacetilación de los restos lisina de la histona y de sustrato proteico no histona. Recientemente se ha encontrado que los inhibidores de las HDAC detienen el crecimiento e inducen la apoptosis de varios tipos de células cancerosas, incluidas las células del cáncer de colon, las células del linfoma de células T y las células eritroleucémicas. Dado que la apoptosis es un factor crucial del progreso del cáncer, los inhibidores de las HDAC son reactivos prometedores para la terapia del cáncer, ya que son inductores eficaces de la apoptosis (Koyama, Y. y col., Blood 96, 1490-1495, 2000).

50 Las proteínas de las HDAC abarcan un grupo de 18 miembros en humanos con homología con la levadura HDAC, Rpd3, Hda1 y Sir2. En base a su similitud de secuencia, las tendencias a la localización celular, los modelos de

expresión en tejido y los mecanismos enzimáticos, las HDAC pueden dividirse, pues, en cuatro clases. Las HDAC de la clase I (las HDAC 1, 2, 3 y 8), homólogas del Rpd3, se localizan ante todo en el núcleo y parece que se expresan de modo general en la mayor parte de los tejidos. Las HDAC de la clase II (las HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10), homólogas del Hda1, son capaces de desplazarse como lanzadera entre el núcleo y el citoplasma en función de una gran variedad de señales reguladoras y de estados celulares, expresándose en un número más limitado de tipos de células. Estas HDAC pueden seguir dividiéndose en la clase IIa (las HDAC 4, 5, 7, 9) y la clase IIb (las HDAC 6, 10). La HDAC11 es el único miembro de las histona-desacetilasas de la clase IV. Las HDAC de las clases I, II y IV son todas desacetilasas dependientes del cinc. En cambio, las HDAC de la clase III, homólogas del Sir2, son desacetilasas dependientes del NAD⁺ que desde el punto de vista mecanístico son distintas de las HDAC de las clases I y II y no se inhiben con los inhibidores clásicos de las HDAC, por ejemplo la tricostatina A, la trapoxina B o el MS-275.

Dado su asociación con la formación del cáncer, las proteínas HDAC de las clases I y II se presentan como dianas atractivas para la terapia anticancerosa. En particular las HDAC de la clase I se han asociado íntimamente con los efectos antiproliferativos contra células tumorales. Por ejemplo, la inhibición farmacológica de las HDAC 1-3 conduce a la inducción del inhibidor de quinasa p21 dependiente de la ciclina y la consiguiente interrupción del ciclo celular. Diversos fármacos inhibidores de las HDAC (HDACi) se hallan en diferentes estadios de ensayos clínicos, entre ellos el SAHA (ácido suberoilánilida-hidroxiámico, Vorinostat) y la romidepsina (FK228) han obtenido la aprobación de la FDA en los años 2006 y 2009, respectivamente, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Recientemente se ha constatado que la expresión de la HDAC8 (y no cualquiera de las isoformas de las HDAC) guarda una correlación significativa e independiente con el estadio de la enfermedad y la escasa supervivencia del neuroblastoma (NB), que es un neoplasma del sistema nervioso autónomo periférico, que representa la segunda enfermedad maligna más frecuente en la infancia. Además, la inactivación de la HDAC8 con el siRNA conduce a la diferenciación de las células NB e inhibe el crecimiento celular, mientras que su sobreexpresión bloquea la diferenciación del NB inducida por el ácido retinoico (Clinical Cancer Research 15, 91-99, 2009). La HDAC8 es, pues, una diana potencial de los fármacos para la terapia de diferenciación en una enfermedad residual mínima en el caso del NB. Se ha sugerido además la posible correlación entre HDAC8 y la leucemia mieloide aguda (A ML) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 2874, 2007).

A diferencia de las HDAC de la clase I, que son enzimas predominantemente nucleares, las enzimas de la clase IIa se desplazan como lanzaderas entre el núcleo y el citoplasma y se sabe que se asocian con el complejo HDAC3/SMRT/N-CoR y el MEF2 y como tales tienen roles importantes en la regulación de la expresión de los genes musculares (ver revisión en Oncogene 26, 5450-5467, 2007) y la respuesta inmune (Biochemical Pharmacology 74, 465-476, 2007). Las enzimas de la subclase IIb presentan únicamente dos dominios desacetilasa y son primariamente citoplasmáticas. Es significativo que la HDAC6 opere en una gran variedad de sustratos, distintos de las proteínas histona y que participe en el procesado de la Lys40 de la α -tubulina, proteína de huso mitótico. La HDAC6 tiene también un dominio de unión motor a la dineína que permite a la HDAC6 desplazarse como una lanzadera de carga a lo largo de los microtúbulos y un dominio de unión a la ubiquitina dactilar de cinc en el extremo C. Gracias a su actividad de unión a la ubiquitina, la HDAC6 es capaz de mediar en el reclutamiento de material autofágico para formar agregomas de degradación, con lo cual disminuyen los efectos citotóxicos de estos agregados (Cell 115, 727-738, 2003). La inhibición de la actividad de la HDAC6 con un inhibidor específico, la tubacina, puede incrementar la acumulación de α -tubulina acetilada e inhibir la motilidad celular sin afectar de por sí la estabilidad de los microtúbulos (J. Am. Chem. Soc. 125, 5586-5587, 2003; Proc. Nat. Acad. Sci. USA 4389-4394, 2003).

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de células plasmáticas caracterizada por anomalías citogenéticas heterogéneas complejas y por la infiltración de células malignas en la médula ósea, lo cual conduce a la enfermedad ósea, la hipercalcemia, la citopenia, la disfunción renal, la hiperviscosidad y neuropatía periférica. Las terapias estándar, basadas en inhibidores de proteasomas, han conseguido grados notables de respuesta en el MM, sin embargo, se requieren todavía terapias de combinación con nuevos fármacos dirigidos, debido al desarrollo de resistencia a los fármacos y a la escasa supervivencia a largo plazo. Recientemente se ha demostrado que la inhibición de la HDAC6 y del proteasoma concomitante puede conducir a efectos antiproliferativos sinérgicos en las células del MM, debido muy probablemente al rol de la HDAC6 en la mediación de la función de agregoma y el consiguiente estrés de las proteínas mal plegadas, que se desarrolla como resultado de la inhibición dual de los proteasomas/agregomas (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 102, 8567-8572, 2005). Por consiguiente, la HDAC6 es nueva una diana atractiva para el desarrollo de nuevas terapias de combinación contra el MM.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de la HDAC6 o de la HDAC8 y por consiguiente despliegan actividades anti-proliferativas e inductoras de la diferenciación, que se traducen en la inhibición de proliferación de células tumorales y en la inducción de la apoptosis. Los inhibidores generales de las HDAC tienen un amplio espectro de actividad preclínica contra un extenso abanico de tipos de cáncer, pero poseen también una citotoxicidad no específica, que puede limitar su aplicación clínica. En cambio, los inhibidores de las HDAC dirigidos contra isoformas específicas, en especial la HDAC6 y la HDAC8, despliegan normalmente una menor citotoxicidad no específica y pueden ser adecuados para el tratamiento de ciertos subtipos de cáncer. Los compuestos de la presente invención presentan una mayor selectividad respecto a la HDAC6 o la HDAC8 si se comparan con el inhibidor general de las HDAC, el SAHA, tal como se ha podido evaluar no solo con ensayos enzimáticos, sino también ensayos celulares.

Basándose en los diferentes grupos de unión al cinc se han descrito ampliamente en la bibliografía técnica cuatro clases principales de inhibidores de las HDAC: (1) los ácidos hidroxámicos; (2) las orto-aminoanilidas; (3) los tioles o sus profármacos; (4) los ácidos carboxílicos y sus análogos (ver revisión en J. Med. Chem. 46, 5097-5116, 2003). En general, los ácidos hidroxámicos como el SAHA, LBH589, PXD1 01, JNJ26481585 e ITF2357, despliegan una amplia actividad inhibidora contra la mayoría de las isoformas de la HDAC en el intervalo submicromolar (J. Med. Chem. 50, 4405, 2007). Por otro lado, las orto-aminoanilidas representadas por el MS275 y su análogo sustituido por arilo despliegan una potencia elevada y una actividad de clase I reservada primariamente a los subtipos 1, 2 y 3 de las HDAC. Se ha publicado también que el profármaco de tiol FK228 (depsipéptido/romidepsina) tiene una selectividad similar a la clase I, aunque la empresa que ha desarrollado este fármaco, Gloucester Pharmaceuticals, ha reivindicado que la molécula es un inhibidor general de las HDAC (Mitchell Keegan, Discovery On Target HDAC Inhibitor Conference 2007). En cambio, el grupo de los ácidos grasos incluye los inhibidores menos potentes de las HDAC, con valores de inhibición de las enzimas situados en el intervalo micromolar alto.

Se han publicado artículos limitados, centrados en el ámbito de las moléculas basadas en el ácido hidroxámico, en ellos se describen compuestos con selectividad HDAC6 y/o HDAC8. La tubacina es el prototipo de inhibidor selectivo de la HDAC6 con un grupo bloqueador voluminoso, que entra en contacto con la región marginal de la HDAC6. Kozikowski y col. han descrito inhibidores hidroxamatos bloqueados con triazolilfenilo e hidroxamatos afines bloqueados con fenilisoaxazol, que son potentes y selectivos de la HDAC6, cuya selectividad es más 50 veces superior a la selectividad que poseen con respecto a la HDAC1 y la HDAC3 (J. Med. Chem. 51, 3437, 2008 y J. Med. Chem. 51, 4370, 2008). En todos los casos, los inhibidores tienen grupos bloqueadores rígidos y voluminosos como elementos de selectividad y estos grupos bloqueadores están unidos a los ácidos hidroxámicos que se unen al cinc mediante cadenas alifáticas flexibles. En una estrategia diferente, Envivo Pharmaceuticals ha descrito hidroxamatos de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para el tratamiento potencial de enfermedades neurodegenerativas (WO 2005/108367), pero todavía no se ha clarificado su selectividad con respecto a las isoformas de la HDAC. Más recientemente, Smil y col. de MethylGene Inc. han descrito arilhidroxamatos de 3,4-dihidroquinoxalin-2(1H)-ona y de piperazina-2,5-diona quirales con selectividad (hasta 40 veces más) respecto a la HDAC6 humana que respecto a las HDAC de las clases I/IIa. Los compuestos de la presente invención emplean engarces rígidos de tetrahidronaftileno, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina y cromano entre el grupo ácido hidroxámico que se une al cinc y los grupos bloqueadores unidos al borde o margen. Producen una inhibición entre submicromolar y micromolar de la HDAC6 o HDAC8 en base a la actividad de inducción de acetilación de la tubulina en las células (ensayo de HDAC6 en células) y a la inhibición enzimática de la HDAC8. Los compuestos de la presente invención son capaces de inducir la diferenciación obvia de las células NB. Los compuestos de la presente invención despliegan también sinergismo cuando se combinan con el bortezomib para la inhibición del crecimiento de las líneas celulares del MM. Como sustituto de la inhibición de las HDAC 1/2/3 en las células se ha empleado la inducción del p21 como contraste para evaluar la selectividad de los compuestos de la presente invención con respecto a la HDAC6 o HDAC8 con preferencia sobre las HDAC 1, 2 y 3. A diferencia de los controles positivos MS275 y SAHA, ninguno de los compuestos de la presente invención presenta una actividad de inducción significativa o comparable al p21 en concentraciones de 3 μ M, 10 μ M y 30 μ M. Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la HDAC6 o de la HDAC8 que pueden ser particularmente indicados para el tratamiento del mieloma múltiple y del neuroblastoma, en base a la biología recién constatada de la HDAC6 y la HDAC8 en estos dos tipos de cáncer.

En WO 2009/112550 se describen como inhibidores de la HDAC6 tetrahidroisoquinolinas N-acetiladas estructuralmente diferentes. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la HDAC6 o HDAC8 que tienen actividad anti-proliferativa e inductora de la diferenciación, que se traduce en la inhibición de la proliferación de células tumorales y la inducción de la apoptosis. Estos compuestos son útiles por lo tanto para el tratamiento de enfermedades tales como el neuroblastoma y el mieloma múltiple en humanos o animales.

El término "alquilo", solo o en combinación, se emplea aquí para indicar un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene con de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6, con mayor preferencia de 1 a 4, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo y tert-butilo. Los grupos "alquilo" preferidos son el metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo.

El término "alqueno", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido previamente, en el que uno o más enlaces sencillos entre átomos de carbono se han reemplazado por uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Son ejemplos de alqueno el etenilo, propenilo, n-butenilo e i-butenilo. Los grupos alqueno preferidos son el etenilo, propenilo e i-propenilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo alquil-O-, en el que el "alquilo" tiene el significado definido previamente; por ejemplo el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi y t-butoxi. Los grupos alcoxi preferidos son el metoxi y etoxi y con mayor preferencia el metoxi.

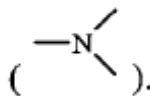
El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo. Halógeno es con preferencia flúor, cloro o bromo.

El término "halofenilo" indica fenilo sustituido por halógeno.

El término "halopiridinilo" indica piridinilo sustituido por halógeno.

El término "carbonilo", solo o en combinación, indica el grupo -C(O)-.

- 5 El término "amino", solo o en combinación, indica un grupo amino primario (-NH₂), secundario (-NH-) o terciario:



10 El término "nitro" indica el grupo -NO₂.

El término "sulfonilo", solo o en combinación, indica el grupo -S(O)₂-.

- 15 Los compuestos según la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales convencionales de adición de ácido o las sales de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula (I) y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o de las bases orgánicas o inorgánicas, adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo del hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico para obtener la sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente porque permite obtener una mejor estabilidad física y química, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe por ejemplo en Bastin, R.J. y col., *Organic Process Research & Development* 4, 427-435, 2000; o en Ansel, H. y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6ª edición, 1995, en las páginas 196 y 1456-1457. Son preferidas las sales sódicas de los compuestos de la fórmula (I).

- 30 Los compuestos de la fórmula general (I), que contienen uno o más centros quirales, pueden estar presentes en forma de racematos, mezclas diastereoméricas o de isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos pueden separarse en los enantiómeros por métodos ya conocidos. A partir de las mezclas racémicas y por reacción con ácidos ópticamente activos, p.ej. el ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico, se forman con preferencia las sales diastereoméricas, que pueden separarse por cristalización.

- 35 El término "MS-275" aquí empleado se conoce también como "SNDX-275" o "Entinostat" y tiene el nombre químico siguiente: N-[[4-[(2-aminofenil)carbamoil]fenil]metil]carbamato de piridin-3-il-metilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención es (ii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o los estereoisómeros del mismo, en los que:

- 40 X es -CH₂-, oxígeno o -NR⁴;
 R¹ es hidrógeno o halógeno;
 R² es hidrógeno; o alquilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno;
 R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, nitro o ciano;
 45 piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por nitro;
 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcoxipiridinilo, halopiridinilo, morfolinilpiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi;
 50 quinazolin-2-ilo sustituido por halógeno;
 alcoxifenilcarbonilo;
 halofenilcarbonilo;
 trifluorometilo fenilcarbonilo;
 fenilfenilcarbonilo;
 piridinilalquenilcarbonilo;
 55 piridinilalcoxycarbonilo;
 alquilsulfonilo;
 fenilsulfonilo, dicho fenilo está sustituido una o dos veces por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o alcoxi;
 o piridinilsulfonilo;
 R⁴ es hidrógeno o alquilo.

60

Otra forma especial de ejecución de la invención es (iii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que R^1 es hidrógeno o flúor; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 5 Otra forma especial de ejecución de la invención es (iv) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster o los estereoisómeros del mismo, en los que R^1 es hidrógeno; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 10 Otra forma especial de ejecución de la invención es (v) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que R^1 es flúor; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 15 Otra forma especial de ejecución de la invención es (vi) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que R^2 es hidrógeno; o metilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 20 Otra forma especial de ejecución de la invención es (vii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que R^2 es hidrógeno; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

Otra forma especial adicional de ejecución de la invención es (viii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que:

- 25 R^3 es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por flúor, cloro, bromo, nitro o ciano;
 piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por nitro;
 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por metilo, trifluorometilo, etoxi, fenoxi, piridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, cloropiridinilo, morfolinilpiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por metilo, flúor, cloro, dimetilamino, metoxi, trifluorometilo o fenoxi;
 30 fluorquinazolin-2-ilo;
 piridiniletilenilcarbonilo;
 piridinilo metoxicarbonilo;
 metoxifenilcarbonilo;
 clorofenilcarbonilo;
 trifluorometilfenilcarbonilo;
 35 fenilfenilcarbonilo;
 butilsulfonilo;
 fenilsulfonilo, dicho fenilo está sustituido una o dos veces por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi;
 o piridinilsulfonilo;
 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 40 Una forma especial adicional de ejecución de la invención es (ix) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que:

- 45 R^3 es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por bromo;
 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por metilo, trifluorometilo, etoxi, piridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, cloropiridinilo, morfolinilpiridinilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por metilo, flúor, cloro, dimetilamino o metoxi;
 50 fluorquinazolin-2-ilo;
 piridiniletoxicarbonilo;
 metoxifenilcarbonilo;
 butilsulfonilo;
 o fenilsulfonilo, dicho fenilo está sustituido una o dos veces por flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi;
 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 55 Otra forma especial de ejecución de la invención es (x) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que R^4 es hidrógeno o metilo; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos previamente.

- 60 Otra forma especial de ejecución de la invención es (xi) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, o los estereoisómeros del mismo, en los que X es -CH₂-.

Los compuestos especiales de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o los estereoisómeros de los mismos, según la invención pueden elegirse entre:

- 65 hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;

Otros compuestos especiales de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o estereoisómeros de los mismos, según la invención pueden elegirse entre:

- 5 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 10 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 15 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 20 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 25 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 30 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 35 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 40 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-6-carboxílico.

- Los siguientes compuestos presentan actividad como inhibidores de la HDAC6 y son especialmente preferidos según la presente invención:

- hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 50 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 55 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 60 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 65 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;

- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 5 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 10 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 15 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 20 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 25 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 30 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 35 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-(((bifenil-4-carbonil)-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 40 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico.

Los siguientes compuestos presentan actividad como inhibidores de la HDAC8 y son especialmente preferidos según la presente invención:

- 45 hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 50 hidroxiamida del ácido 7-((5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 55 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 60 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 65 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;

- hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 5 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 10 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 15 hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-piridin-3-il-acriloilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 20 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 25 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 30 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 35 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluormetil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((bifenil-4-carbonil)-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 40 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-6-carboxílico.

45 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cualquier método convencional. Los procesos adecuados para la síntesis de estos compuestos o de sus materiales de partida se presentan en los esquemas siguientes y en los ejemplos.

50 Todos los sustituyentes, en particular de R¹ a R⁶, y X tienen los significados aquí definidos, a menos que se indique otra cosa. Además y a menos que se indique explícitamente otra cosa, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados que los expertos en química orgánica conocen bien.

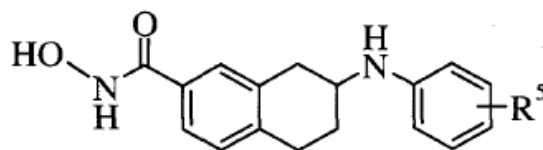
Abreviaturas

- 55 Boc: tert-butoxicarbonilo
 d: día
 Dabco: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
 DIPEA: diisopropiletilamina
 60 DMF: dimetilformamida
 DMSO: sulfóxido de dimetilo
 ECL: quimioluminiscencia ampliada
 EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 ELISA: ensayo inmunosorbente asociado a una enzima
 65 EtOAc: acetato de etilo

	FBS:	suero fetal bovino
	g:	gramos
	EC ₅₀ :	concentración requerida para una inducción del 50% de tubulina acetilada
	IC ₅₀ :	concentración requerida para una inhibición enzimática del 50% de la HDAC8
5	h:	horas
	HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HDAC:	histona-desacetilasa
	HOBt:	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC:	cromatografía de líquidos de alta eficacia
10	HRP:	peroxidasa de rábano rústicano
	KOH:	hidróxido potásico
	Hz:	hercios
	MeOD:	metanol deuterado
	MeOH:	metanol
15	mg:	miligramos
	MHz:	megahercios
	ml:	mililitros
	MM:	mieloma múltiple
	mmol:	milimoles
20	NAD:	dinucleótido de nicotinamida-adenina
	NaOH:	hidróxido sódico
	NB:	neuroblastoma
	RMN:	resonancia magnética nuclear
	PyBrop:	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio
25	psi:	libras por pulgada cuadrada
	rt: t.amb. =	temperatura ambiente
	SAHA:	ácido suberoilánilida-hidroxiámico
	TBS:	solución salina tamponada con Tris
	TEA:	triethylamina
30	t-BuOK:	tert-butóxido potásico
	THF:	tetrahidrofurano
	μl:	microlitros
	μM =	micromoles
35	WST:	1,3-benceno-disulfonato de 4-[3-(4-yodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]

Esquema general de síntesis de análogos la basados en el 7-fenilamino (esquema 1).

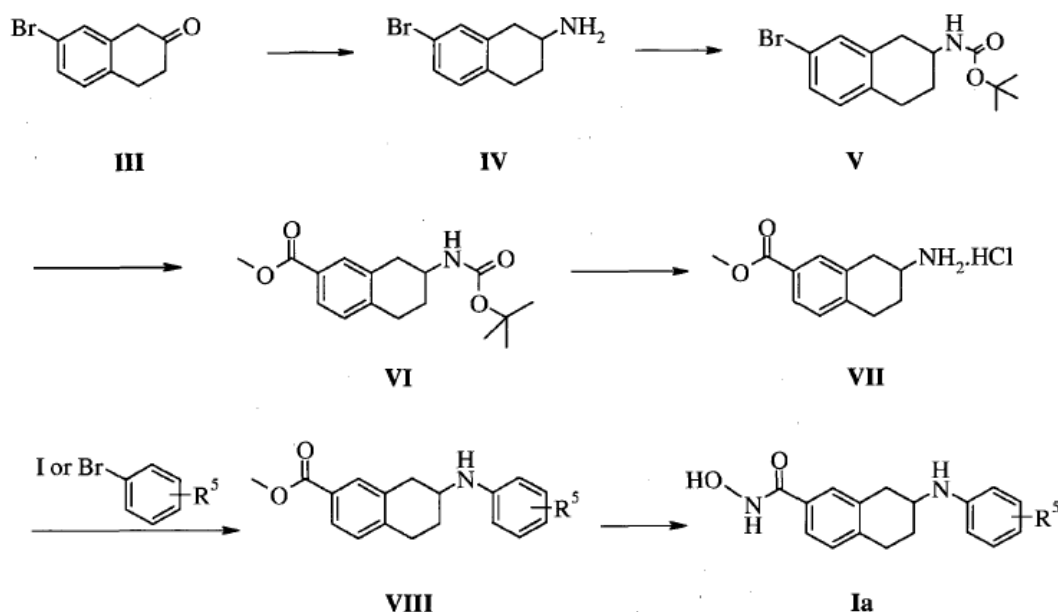
Un grupo de compuestos aquí descritos abarca a los análogos basados en la hidroxiamida del ácido 7-fenilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico que tienen la fórmula Ia, en la que R⁵ es hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, dialquilamino, aminoalquilo, ciano o fenoxi:



Ia

Los compuestos de interés la pueden obtenerse con arreglo al método general de síntesis representado en el esquema 1.

Esquema 1



- 5 Partiendo de la 7-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona III, producto comercial, por aminación reductora de la III con acetato amónico y cianoborhidruro sódico se obtiene la amina IV sustituida. Si se protege el grupo amina libre del compuesto IV con anhídrido Boc para generar el compuesto V, por inserción del grupo carbonilo catalizada con paladio se forma el éster metílico protegido con Boc VI. Se elimina el grupo protector Boc del éster VI en condiciones ácidas, generándose el compuesto VII, que a su vez se hace reaccionar con varios análogos de yodobenceno o bromobenceno sustituidos, formándose el compuesto VIII. Se hace reaccionar el éster metílico VIII con hidroxilamina en una solución de NaOH para obtener los compuestos de interés Ia.
- 10

Se puede obtener la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina IV por aminación reductora del compuesto III con acetato amónico. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor apropiado, por ejemplo el triacetoxiborhidruro sódico en MeOH, normalmente a temperatura ambiente (t.amb.) durante un período de tiempo de doce a dieciséis horas.

15

El compuesto V protegido con Boc puede obtenerse por reacción de la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina IV con carbonato de di-tert-butilo. La reacción puede llevarse a cabo con una base orgánica apropiada, por ejemplo la trietilamina (TEA), en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el diclorometano, normalmente a t.amb. durante unas cinco horas.

20

El compuesto VI puede sintetizarse por inserción de un grupo carbonilo en el compuesto V con monóxido de carbono y un catalizador de paladio en MeOH. La reacción se lleva a cabo normalmente en MeOH desoxigenado con monóxido de carbono, TEA, y tetrakis(trifenilfosfina)platino (0) entre 80 y 100°C durante un tiempo comprendido entre trece y dieciocho horas.

25

El compuesto VII puede obtenerse por desprotección del VI. La reacción se lleva a cabo normalmente en cloruro hidrógeno metanólico a t.amb. durante varias horas.

30

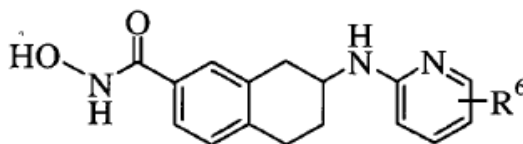
El compuesto VIII puede obtenerse por condensación de la amina VII catalizada con cobre con varios análogos de yodobenceno o bromobenceno sustituidos. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte normalmente en DMF desoxigenada con TEA, yoduro de cobre, L-prolina, entre 120 y 140°C durante un período de tiempo comprendido entre cuatro y diez horas.

35

Los compuestos de interés Ia pueden obtenerse por tratamiento del éster metílico VIII con una solución de hidroxilamina al 50%. La reacción se lleva a cabo normalmente en una mezcla de metanol y solución acuosa de KOH durante aprox. una hora.

Esquema general de síntesis de análogos Ib basados en el 7-(piridin-2-ilamino) (esquema 2).

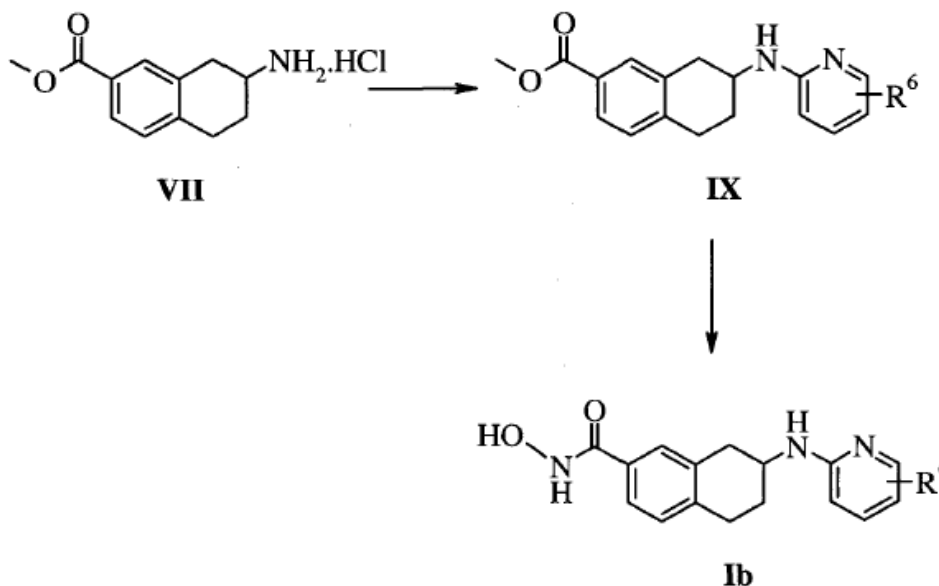
Un grupo de compuestos aquí descritos abarca los análogos basados en la hidroxiamida del ácido 7-(piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico de la fórmula Ib, en la que R⁶ es hidrógeno, nitro, alcoxi o trifluorometilo:



Ib

Los compuestos de interés Ib pueden sintetizarse con arreglo al esquema 2. Partiendo del compuesto intermedio VII, se condensa este con varios análogos de piridina sustituidos para formar el compuesto IX. Se trata el éster metílico IX con hidroxilamina acuosa en presencia de NaOH para generar el compuesto de interés Ib.

Esquema 2



15

El compuesto IX puede sintetizarse por una condensación de la amina VII catalizada con cobre con varios análogos de piridina sustituida. La reacción se lleva a cabo normalmente en atmósfera inerte en DMF desoxigenada con TEA, yoduro de cobre, L-prolina, entre 120 y 140°C, durante un período de tiempo comprendido entre cuatro y diez horas. Como alternativa, el compuesto IX puede generarse por desplazamiento nucleófilo de análogos de 2-fluorpiridina o 2-cloropiridina sustituidos con la amina VII en condiciones básicas.

20

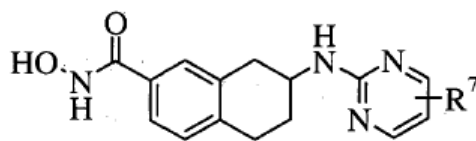
Los compuestos de interés Ib se obtienen por tratamiento del éster metílico IX con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se efectúa normalmente en una mezcla de MeOH y una solución acuosa KOH a t.amb. durante aprox. una hora.

25

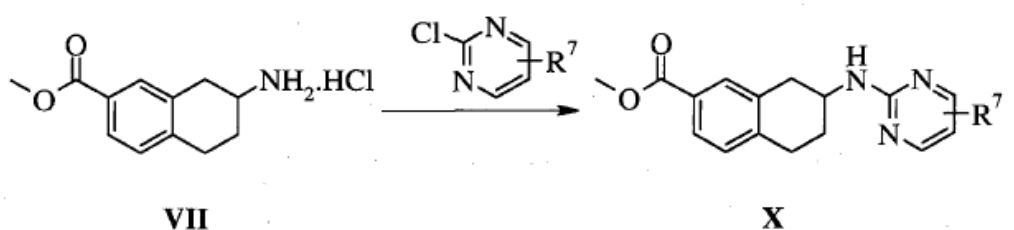
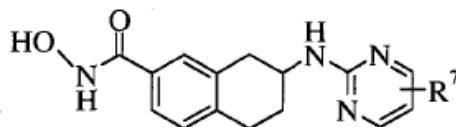
Esquema general de síntesis de análogos basados en el 7-(pirimidin-2-ilamino) Ic (esquema 3).

Un grupo de los compuestos aquí descritos abarca los análogos basados en la hidroxiamida del ácido 7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico que tienen la fórmula Ib, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcoxipiridinilo, halopiridinilo morfolinilpiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, nitro, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi:

30

**Ic**

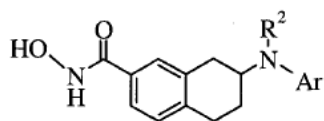
- 5 Los compuestos de interés Ic pueden sintetizarse con arreglo al esquema 3. Partiendo del compuesto intermedio amina VII, se hace reaccionar este con varios análogos de 2-cloro-pirimidina sustituidos, para formar los compuestos X. Se tratan los ésteres metílicos X con hidroxilamina acuosa en presencia de NaOH, obteniéndose los compuestos de interés Ic.

Esquema 3**VII****X****Ic**

- 10 Los compuestos X pueden sintetizarse por desplazamiento nucleófilo de varios análogos de 2-cloropirimidina sustituidos con la amina VII en condiciones básicas. La reacción se lleva a cabo normalmente entre 120 y 150°C durante un tiempo de 30 minutos a una hora en un reactor de microondas con DMF desoxigenada como disolvente.
- 15 Los compuestos de interés Ic se obtienen por tratamiento del éster metílico X con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se efectúa normalmente en una mezcla de MeOH y una solución acuosa de KOH durante aprox. una hora.
- 20 Además pueden sintetizarse los análogos del 7-(quinazolin-2-ilamino) con grupos quinazolinilo sustituidos por halógeno en la posición 5, 6, 7 ú 8 de manera similar empleando como material de partida las 2-cloroquinazolininas para la reacción de desplazamiento nucleófilo.

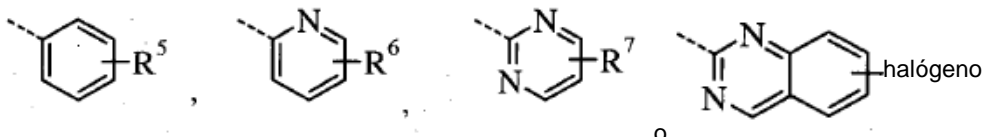
Esquema general de síntesis de análogos Id sustituidos con 7-N-alquilo (esquema 4).

- 25 Un grupo de compuestos aquí descritos abarca los análogos del 7-(N-alquil, N-aril)-amino que tienen la fórmula Id, en la que R² es alquilo, Ar es fenilo, sin sustituir o sustituido por halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, dialquilamino, aminoalquilo, ciano o fenoxi; piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido por nitro, alcoxi o trifluorometilo; pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido por alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcoxipiridinilo, halopiridinilo morfolinipiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, nitro, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi; quinazolin-2-ilo, sin sustituir o sustituido por halógeno:
- 30



Id

Ar es:

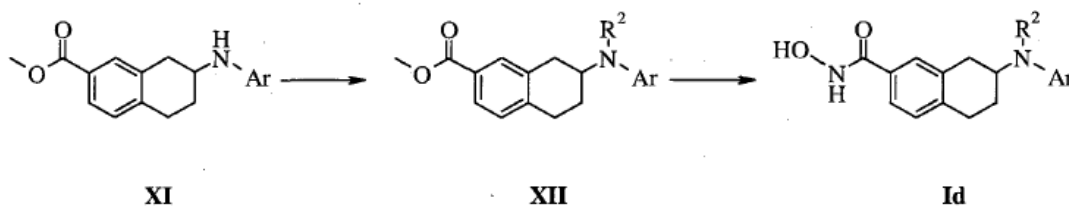


5

Los compuestos de interés Id pueden sintetizarse con arreglo al esquema 4. Se alquila el compuesto intermedio amina XI sobre N para generar el compuesto XII. La reacción de alquilación se realiza normalmente con un bromuro o yoduro de alquilo con hidruro sódico como base, en un disolvente inerte, por ejemplo la DMF o el THF. Se tratan los ésteres XII con hidroxilamina acuosa, obteniéndose los compuestos de interés Id.

10

Esquema 4



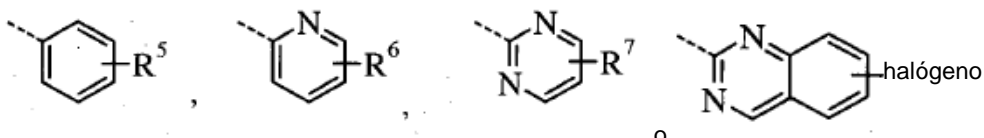
XI

XII

Id

15

Ar es:

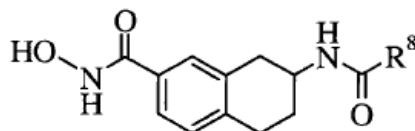


20

Esquema general de síntesis de análogos le sustituidos por amida en posición 7 (esquema 5).

Una categoría de los compuestos aquí descritos es la que abarca los análogos basados en la hidroxiamida del ácido 7-carbonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico de la fórmula le, en la que R⁸ es fenilalquenilo, fenilalquilo, fenilalcoxi, piridinilalquenilo, piridinilalquilo, piridinilalcoxi, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, trifluorometoxi, ciano, dialquilamino o fenilo:

25



le

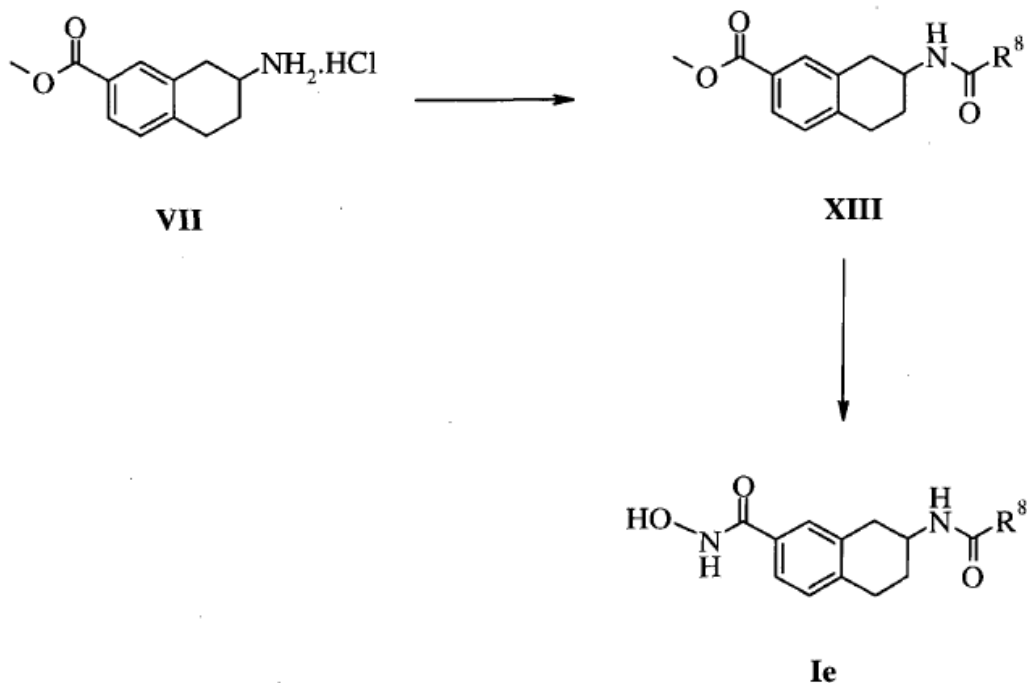
Los compuestos de interés le pueden sintetizarse con arreglo al esquema 5. Se condensa el compuesto intermedio amina VII con varios ácidos carboxílicos sustituidos o con cloruros de acilo para formar los compuestos XIII. Se

30

tratan los ésteres metílicos XIII con hidroxilamina acuosa en presencia de NaOH, obteniéndose los compuestos de interés Ie.

Esquema 5

5

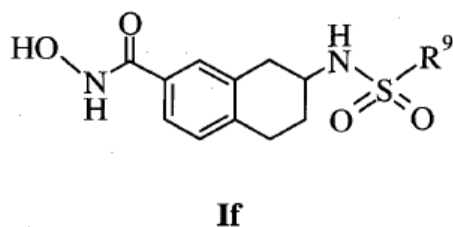


Las amidas XIII pueden obtenerse por condensación del compuesto VII con varios ácidos carboxílicos. La reacción se lleva a cabo normalmente con reactivos estándar de condensación de péptidos, por ejemplo el EDCI y HOBt, PyBrop y DIPEA, o HATU y TEA, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo el diclorometano o DMF o mezclas de los mismos a t.amb. durante varias horas.

Los compuestos de interés Ie se obtienen por tratamiento de los ésteres metílicos XIII con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se lleva a cabo normalmente en una mezcla de MeOH y una solución acuosa de KOH durante aprox. una hora.

Esquema general de síntesis de análogos sustituidos por 7-sulfonilamino If (esquema 6).

Una categoría de compuestos aquí descritos es la que abarca los análogos basados en la hidroxiamida del ácido 7-sulfonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico que tienen la fórmula If, en la que R⁹ es alquilo, piridinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, ciano, dialquilamino o dialquilaminoalquilo:

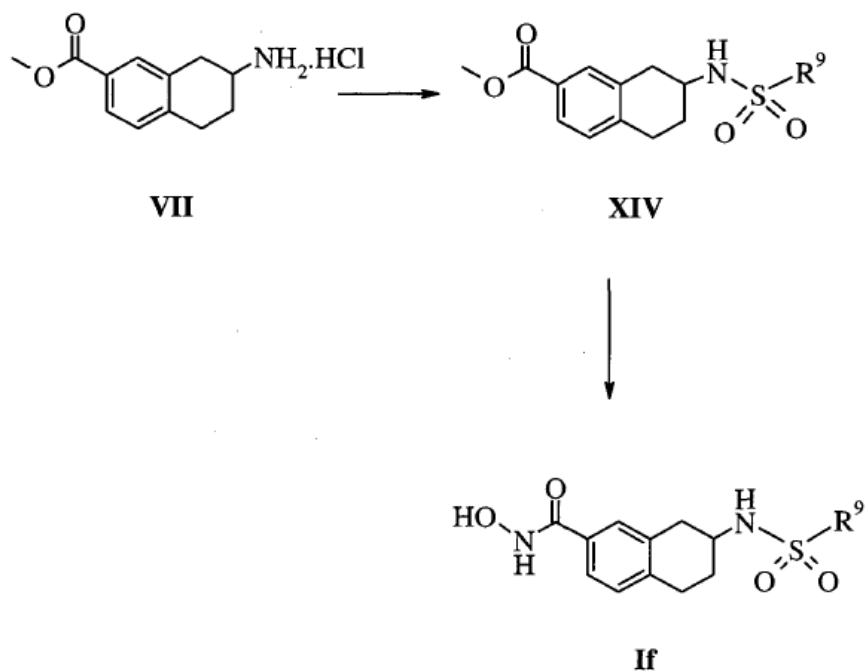


25

Los compuestos de interés If pueden sintetizarse con arreglo al esquema 6. Se trata el compuesto intermedio VII con varios cloruros de sulfonilo sustituidos para formar las sulfonamidas XIV. Se tratan los ésteres metílicos XIV con hidroxilamina acuosa en presencia de NaOH, obteniéndose los compuestos de interés If.

Esquema 6

30

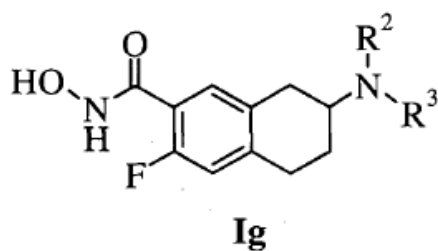


5 Se puede sintetizar la sulfonamida XIV por condensación del compuesto VII con varios cloruros de sulfonilo. La reacción se lleva a cabo normalmente en condiciones estándar de sulfonilación con DIPEA o TEA, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo THF, diclorometano, DMF, o mezclas de los mismos, a t.amb. durante varias horas.

10 Los compuestos de interés If se obtienen por tratamiento de los ésteres metílicos XIV con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se lleva a cabo normalmente en MeOH con una base apropiada, por ejemplo KOH.

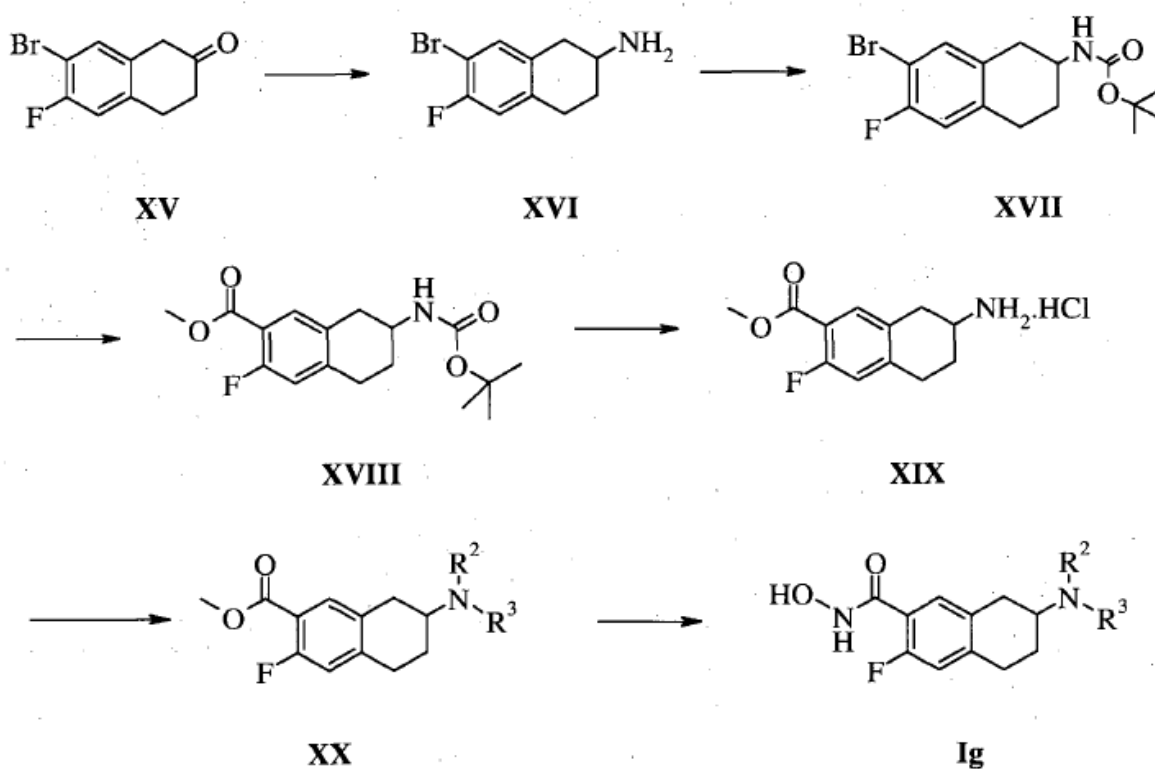
Esquema general de síntesis de análogos Ig sustituidos por 3-flúor (esquema 7).

15 Una categoría de compuestos aquí descritos es la que abarca los análogos sustituidos por 3-flúor de la fórmula Ig.



20 En el esquema 7 se presenta el método general de síntesis de compuestos de interés Ig. De modo similar a la síntesis de los compuestos Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If, los análogos Ig sustituidos por 3-flúor se obtienen a partir del compuesto intermedio XIV mediante transformaciones de los grupos funcionales. R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido para las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If.

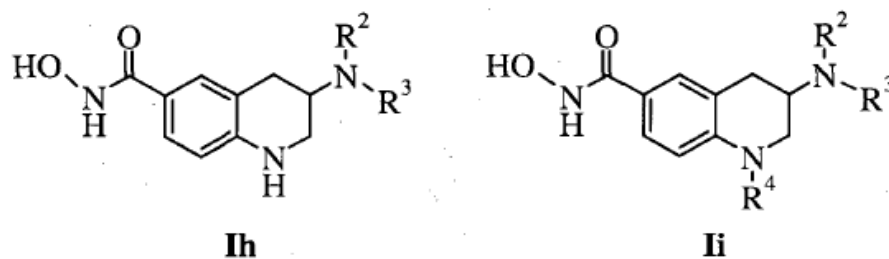
Esquema 7



- 5 Partiendo de la 7-bromo-6-fluor-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona XV se puede obtener la amina XIX por aminación reductora, protección del grupo amina libre con Boc, inserción de carbonilo y desprotección del Boc. El grupo amino de XIX puede transformarse de modo similar al descrito en los esquemas de 1 a 6, para formar los ésteres metílicos XX. Por tanto, los compuestos XX se obtienen por condensación catalizada con cobre, una reacción de desplazamiento nucleófilo, alquilación, acilación o sulfonación de la amina XIX de modo similar a la síntesis de los compuestos intermedios VIII, IX, X, XII, XIII y XIV. El compuesto XX puede tratarse con hidroxilamina acuosa en presencia de NaOH para obtener los compuestos de interés Ig.

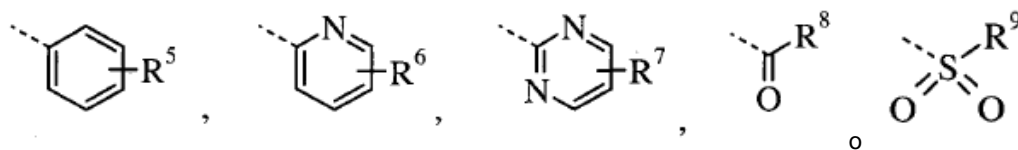
Esquema general de síntesis de análogos lh e li basados en la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (esquema 8).

- 15 Una categoría de compuestos aquí descritos es la que abarca las hidroxiamidas del ácido 3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico de las fórmulas lh e li, en las que R² es hidrógeno, R³ tiene el significado definido previamente para las fórmulas la, lb, lc, ld, le e lf, y R⁴ es alquilo.



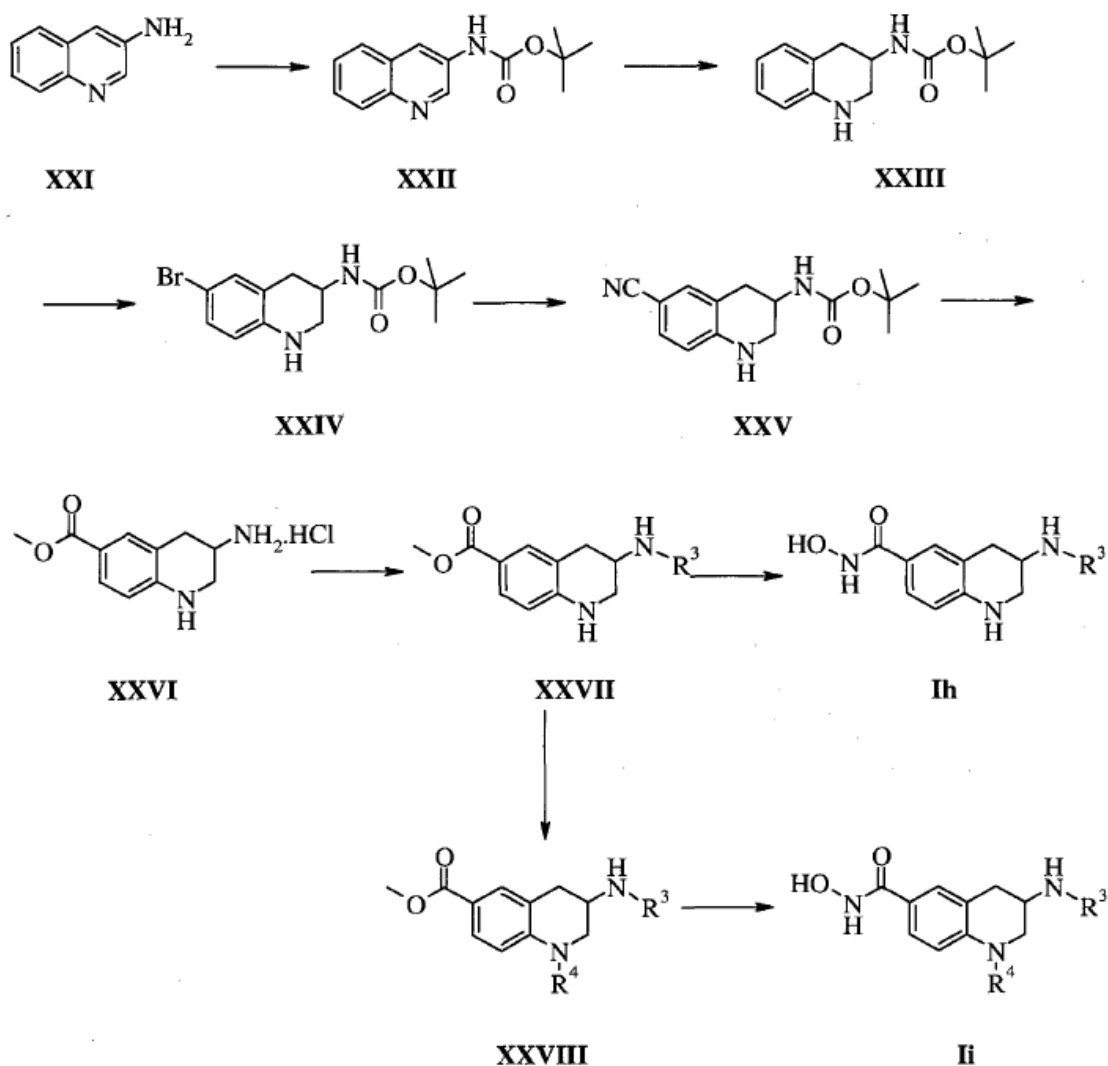
20

R³ es:



Los compuestos de interés Ih pueden sintetizarse con arreglo al esquema 8, partiendo de la quinolin-3-ilamina XXI, producto comercial, se protege el grupo amina libre con anhídrido Boc para generar el compuesto XXII, que se reduce al XXIII por hidrogenación catalítica. Por bromación del XXIII con tribromuro de piridinio se genera regioselectivamente el análogo 6-bromo XXIV. Se convierte el bromuro XXIV en el correspondiente derivado 6-ciano XXV por reacción con cianuro de cinc. Por hidrólisis del XXV con cloruro de hidrógeno metanólico se forma el éster XXVI con eliminación simultánea del grupo protector Boc. De modo similar a la síntesis de los compuestos Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If, los compuestos de interés deseados Ih se sintetizan a partir del compuesto intermedio XXVI por transformaciones de los grupos funcionales y posterior tratamiento de los ésteres XXVII con hidroxilamina acuosa. Además, la 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinas XXVII pueden transformarse en los productos N-alquilados XXVIII por tratamiento con aldehído y agentes reductores. Los compuestos de interés Ii se obtienen tratando el compuesto XXVIII con hidroxilamina acuosa en condiciones básicas.

15 Esquema 8



El carbamato XXII puede obtenerse por reacción de la quinolin-3-ilamina XXI con dicarbonato de di-tert-butilo. La reacción se lleva a cabo con una base orgánica apropiada, por ejemplo la bis(trimetilsilil)amida sódica, en un disolvente orgánico, por ejemplo el THF anhidro, normalmente a t.amb. durante una cinco horas.

- 5 La 3-amina-1,2,3,4-tetrahydroquinolina XXIII protegida con Boc puede sintetizarse por hidrogenación catalítica del compuesto XXII.

La reacción puede llevarse a cabo con un catalizador idóneo, por ejemplo paladio en MeOH, normalmente a t.amb. durante un tiempo comprendido entre doce y dieciséis horas.

- 10 El bromuro XXIV puede obtenerse por bromación con tribromuro de piridinio. La reacción se lleva a cabo normalmente en THF anhidro a t.amb. durante aprox. media hora.

- 15 El compuesto XXV puede sintetizarse por una reacción de cianación catalizada con paladio del compuesto XXIV. La reacción se lleva a cabo normalmente en atmósfera inerte en DMF desoxigenada con cianuro de cinc, tetrakis(trifenilfosfina)platino (0), entre 120 y 150°C durante un tiempo comprendido entre trece y dieciocho horas.

- 20 La amina XXVI puede obtenerse por hidrólisis ácida en un solo reactor y desprotección del Boc del compuesto XXV. La reacción se lleva a cabo en dos pasos por hidrólisis del grupo ciano y esterificación. El grupo ciano puede hidrolizarse con un ácido inorgánico apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, a la temperatura de reflujo en un tubo sellado durante un tiempo comprendido entre cuatro y seis horas. Una vez finalizada la hidrólisis se añade MeOH a la mezcla reaccionante y la esterificación puede terminarse en un tiempo comprendido entre tres y cinco horas.

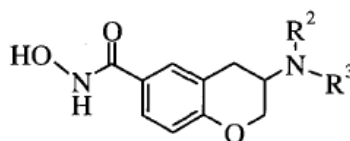
- 25 El compuesto XXVII puede sintetizarse por condensación catalizada con cobre, una reacción de desplazamiento nucleófilo, acilación o sulfonación de la amina XXVI de modo similar a la síntesis de los compuestos intermedios VIII, IX, X, XIII y XIV.

- 30 Los compuestos XXVIII pueden obtenerse por N-alquilación de los compuestos XXVII con aldehídos y agentes reductores. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor apropiado, por ejemplo el cianoborhidruro sódico en ácido acético o THF, normalmente a t.amb. durante cinco horas.

- 35 Los compuestos de interés Ih o Ii se obtienen tratando los ésteres metílicos XXVII o XXVIII con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se efectúa normalmente en MeOH con una solución acuosa de KOH durante aprox. una hora.

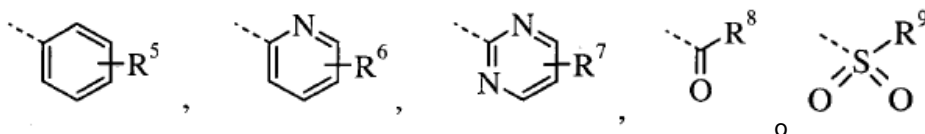
Esquema general de síntesis de análogos Ij basados en el 3-amino-cromano (esquema 9).

- 40 Una categoría de los compuestos aquí descritos es la que abarca las hidroxiamidas del ácido 3-amino-cromano-6-carboxílico que tienen la fórmula Ij, en la que R² es hidrógeno o alquilo y R³ tiene el significado definido previamente para las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If.



Ij

- 45 R³ es:

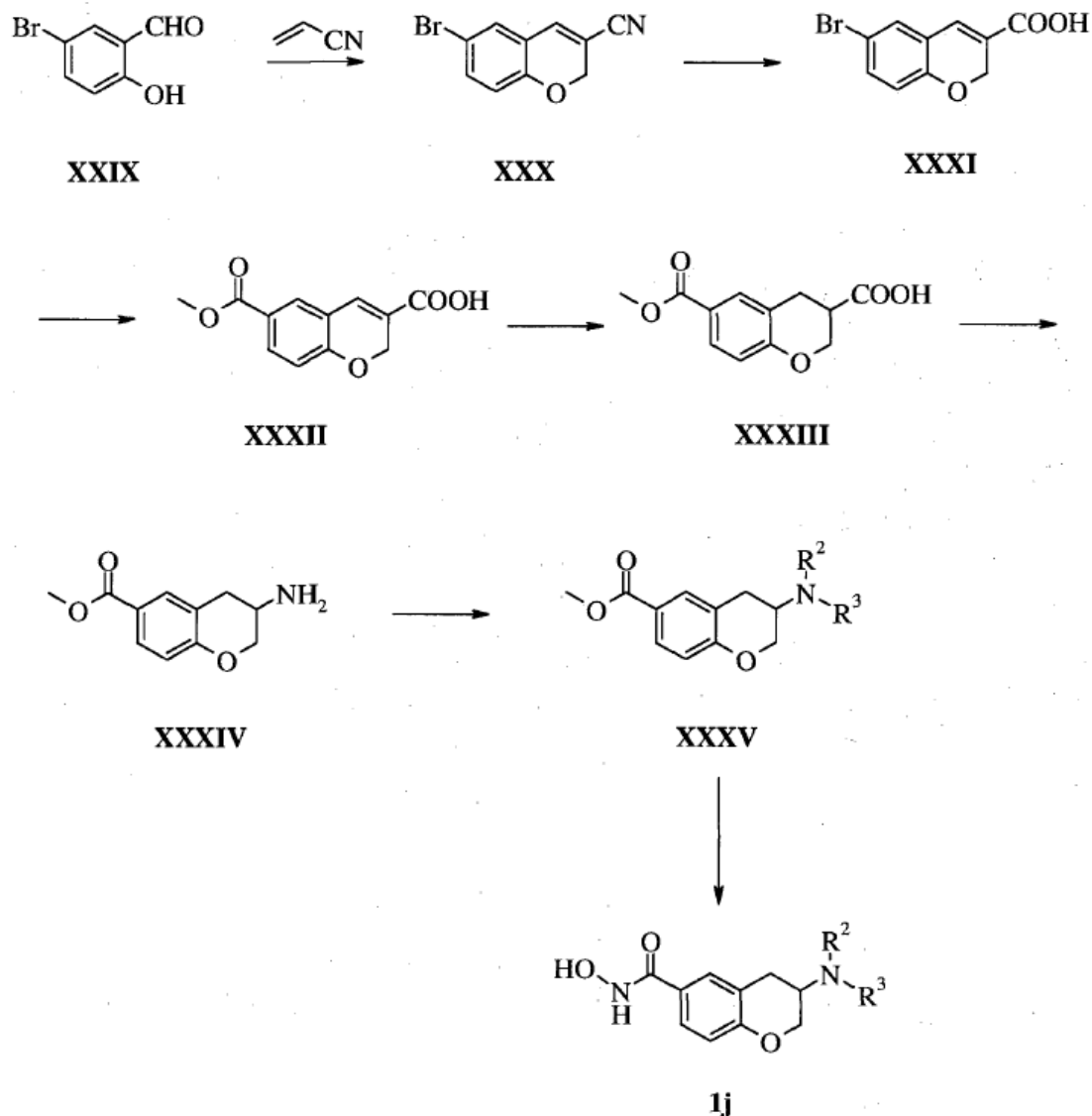


- 50 Los compuestos de interés Ij pueden sintetizarse con arreglo al esquema 9. Por tratamiento del 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído XXIX, producto comercial, con acrilonitrilo y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco) se genera el 6-bromo-2H-cromeno-3-carbonitrilo XXX. Por hidrólisis del XXX se forma el ácido XXXI. Después se convierte el ácido XXXI en el éster XXXII por inserción de carbonilo y posterior hidrogenación catalítica sobre paladio, formándose el

cromano XXXIII. El compuesto intermedio amina XXXIV se obtiene por un reordenamiento de Curtius del ácido XXXIII. De modo similar a la síntesis de los compuestos Ia, Ib, Ic, Id, Ie e If, los compuestos de interés deseados Ij se obtienen por transformaciones de grupos funcionales de la amina XXXIV y posterior tratamiento del éster XXXV con hidroxilamina acuosa.

5

Esquema 9



10

El 6-bromo-2H-cromeno-3-carbonitrilo XXX puede obtenerse por condensación del compuesto XXIX con acrilonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo empleando una base orgánica apropiada, por ejemplo el Dabco, en un sistema sin disolventes, a la temperatura de reflujo durante veinte horas.

15

El ácido XXXI puede obtenerse por hidrólisis del compuesto XXX en condiciones básicas. La reacción puede llevarse a cabo con NaOH, normalmente a la temperatura de reflujo durante seis horas.

El 2H-cromeno-3,6-dicarboxilato de 6-metilo XXXII puede obtenerse por inserción de carbonilo en el compuesto XXXI con monóxido de carbono. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte normalmente en MeOH desoxigenado con TEA, tetrakis(trifenilfosfina)platino (0), entre 80 y 100°C durante un tiempo comprendido entre trece y dieciocho horas.

20

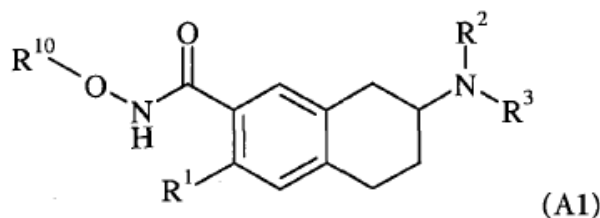
El compuesto XXXIII puede obtenerse por hidrogenación catalítica del XXXII. La reacción puede llevarse a cabo con un catalizador idóneo, por ejemplo hidróxido de paladio, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo MeOH, normalmente a 80°C durante unas 48 horas con una presión de hidrógeno de 276000 Pa (40 psi).

- 5 El compuesto XXXIV puede sintetizarse por una reacción de reordenamiento de Curtius del XXXIII. La reacción se lleva a cabo normalmente en tert-butilalcohol con TEA, difenilfosforilazida a 80°C durante unas doce horas.

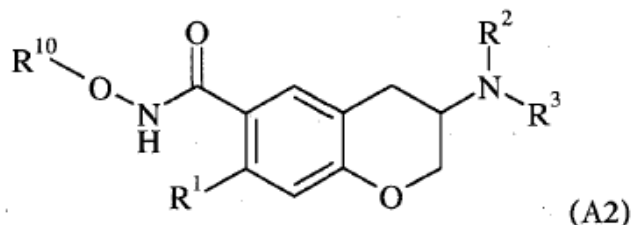
10 El compuesto XXXV puede sintetizarse por condensación catalizada con cobre, una reacción de desplazamiento nucleófilo, alquilación, acilación o sulfonación de la amina XXXIV de modo similar a la síntesis de los compuestos intermedios VIII, IX, X, XII, XIII y XIV. Los compuestos de interés Ij se obtienen por tratamiento del éster metílico XXXV con una solución de hidroxilamina al 50 %. La reacción se efectúa normalmente con hidroxilamina y una solución acuosa de KOH en MeOH.

15 La invención se refiere también a un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) que consiste en uno de los pasos siguientes:

- (a) la reacción de un compuesto de la fórmula (A1) o (A2)

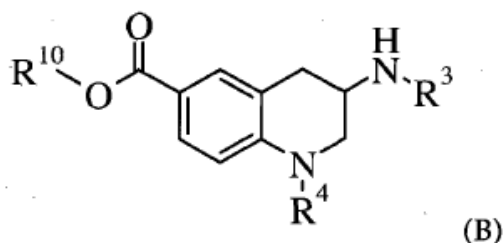


20 o



25 en presencia de una base e hidroxilamina;

- (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (B)



30

en presencia de una base e hidroxilamina;

en las que R¹, R², R³, R⁴ tienen los significados definidos previamente y R¹⁰ es alquilo.

35

En los pasos (a) y (b), la reacción se lleva a cabo con hidroxilamina y una solución acuosa de KOH en MeOH durante un tiempo comprendido entre una y varias horas.

Los compuestos de la fórmula (I) poseen propiedades valiosas debido a su capacidad de inhibir selectivamente la HDAC 6 ó 8. Por consiguiente, los compuestos presentes pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades mediadas por una disfunción de la HDAC 6 o la HDAC 8, en particular para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, en particular el neuroblastoma o el mieloma múltiple.

5 La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el uso como medicamento.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

10 En otra forma de ejecución según la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento del cáncer, en particular el neuroblastoma y el mieloma múltiple. Esta forma de ejecución incluye también el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en particular el neuroblastoma y el mieloma múltiple.

15 Dichos medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, en forma de soluciones inyectables, que contengan una cantidad eficaz del compuesto definido previamente.

20 La composición farmacéutica recién mencionada podrá fabricarse procesando los compuestos según la invención en vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. La lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácidos esteáricos y sus sales o similares puede utilizarse como vehículos (excipientes) de las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa no es necesario utilizar los vehículos, que se requieren normalmente en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

25 La composición farmacéutica puede contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. La composición puede contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 La dosificación depende de varios factores, por ejemplo el modo de administración, el compuesto, la edad y/o el estado general de salud del individuo. Las dosis pueden administrarse diariamente en una cantidad de 5-400 mg/kg, con preferencia de 10-200 mg/kg y puede tomarse en una sola dosis o dividirse en varias subdosis.

40 Un compuesto de la fórmula (I), si se obtiene con arreglo al proceso anterior, es también objeto de la invención.

45 Además, la invención se refiere también a un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de la HDAC 6 o HDAC 8, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

La invención se refiere también a compuestos para el uso en el tratamiento del cáncer, en particular el mieloma múltiple, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

50 Además, la invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de la HDAC 6 o HDAC 8. La invención proporciona un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con la inhibición de la HDAC 6 o HDAC 8, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

55 Breve descripción de las figuras

Figura 1. El compuesto del ejemplo 24 sinergizado con Velcade para inhibir el crecimiento de las células RPMI-8226. Figure 2. El índice de combinación (CI) del compuesto del ejemplo 24 con Velcade en la gráfica Fa-CI es inferior a 1 no solo en la concentración EC_{50} sino también en la concentración EC_{90} .

60 **Ejemplos**

Los compuestos intermedios y los finales se purifican por cromatografía flash empleando uno de los instrumentos siguientes: i) el sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25. ii) el instrumento de cromatografía combi-flash de ISCO. Marca del gel de sílice y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 A, tamaño de partícula: 40-60 μm ; ii) n° de

registro CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micras; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd., poro: 200-300 ó 300-400.

5 Los compuestos intermedios y los finales se purifican por HPLC preparativa en una columna de fase inversa empleando la columna X Bridge™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) o la columna SunFire™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm).

10 La CL y los espectros de EM se obtienen empleando una plataforma llamada MicroMass Platform LC (Waters™ Alliance 2795-ZQ2000). Condiciones estándar para la CL/EM son las siguientes (duración: 6 min):

condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;
condiciones básicas: A: NH₃·H₂O al 0,01 % en H₂O; B: acetonitrilo;
condiciones neutras: A: H₂O; B: acetonitrilo.

15 Espectros de masas (EM): normalmente se informa solo de los iones que indican la masa o peso original y, a menos que se establezca de otro modo, el ion cuantificado es el ion de masa positiva (M+H)⁺.

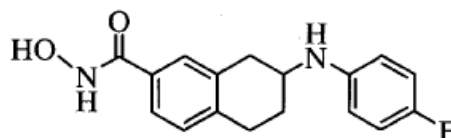
Las reacciones asistidas con microondas se llevan a cabo en un aparato Biotage Initiator Sixty.

20 Los espectros RMN se obtienen con un aparato Bruker Avance 400 MHz.

Todas las reacciones, en las que intervienen reactivos sensibles al aire, se realizan en atmósfera de argón. Los reactivos se utilizan tal como se reciben de los suministradores comerciales, sin más purificación, a menos que se indique lo contrario.

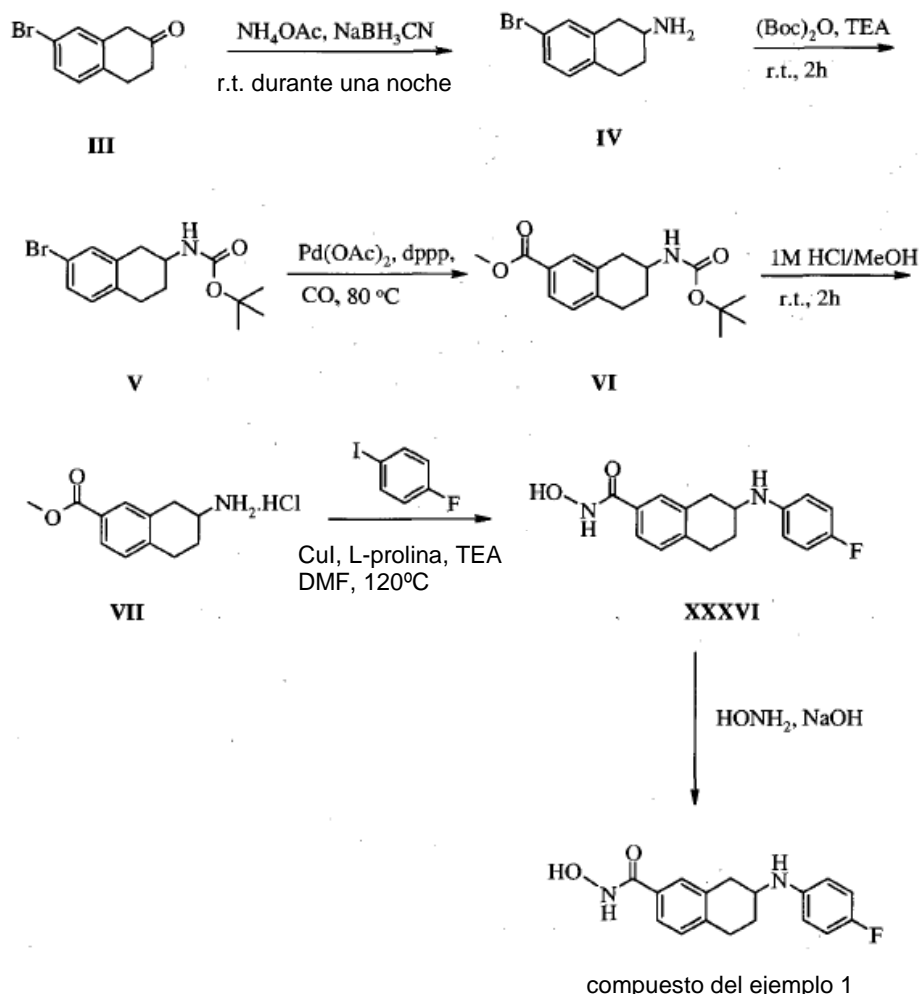
25 Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen por métodos generales descritos en los esquemas anteriores. Los ejemplos se presentan para ilustrar el significado de la presente invención pero en modo alguno deberían tomarse como una limitación del alcance de la presente invención.

30 Ejemplo 1



35 Hidroxiamida del ácido 7-(4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al método de síntesis descrito en el esquema 1. Un método detallado de síntesis se facilita en el esquema 10.



Esquema 10

5

En detalle se obtiene la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (IV) a partir de la 7-bromo-2-tetralona, que es un producto comercial. Se disuelve 1 g de 7-bromo-2-tetralona (4,5 mmoles) en 50 ml de MeOH. A esta solución se le añaden a t.amb. el NaBH_3CN (0,44 g) y el NH_4OAc (6 g). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla y se reparte entre una solución acuosa de Na_2CO_3 (100 ml) y DCM (100 ml). Se seca la fase orgánica y se concentra, y se emplea el producto en bruto para la reacción del paso siguiente sin más purificación.

10

Se disuelve el producto en bruto, la 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (1 g) en 50 ml de EtOH. A esta solución se le añaden 1,3 g de $(\text{Boc})_2\text{O}$ y 1 ml de TEA. Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 horas. Se concentra la mezcla formándose un aceite, que se separa con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se lava la fase orgánica con una solución salina, se seca y se concentra, obteniéndose el producto en bruto (IV), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15

Se purga durante diez minutos con monóxido de carbono una mezcla del (7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de tert-butilo (IV, 0,3 g), la TEA (0,5 ml), acetato de paladio (60 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (60 mg), DMF (3 ml) y 10 ml de MeOH. Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de monóxido de carbono a 80°C durante 12 horas. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y EtOAc. Por cromatografía flash a través de gel de sílice se obtienen 280 mg del 7-tert-butoxicarbonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo (VI).

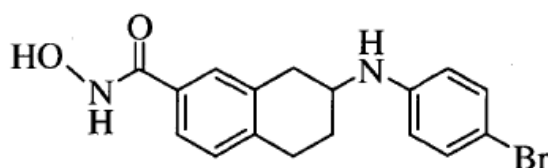
20

25

Se obtiene el 7-amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo (VII) tratando a t.amb. durante 1 hora el 7-tert-butoxicarbonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo (VI, 280 mg) con HCl 1M en MeOH (10 ml). Se concentra la mezcla y se emplea el producto en bruto (0,2 g) para el siguiente paso de transformación del grupo funcional sin más purificación.

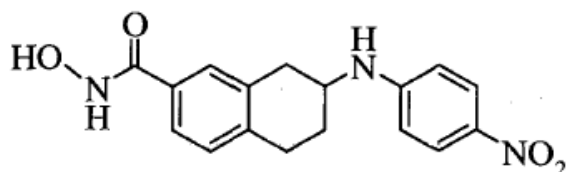
En un reactor de microondas se calienta a 120°C durante 30 min una mezcla de la sal HCL de la amina VII (180 mg, 0,88 mmoles), el 1-fluor-4-yodo-benceno (124 mg, 0,58 mmoles), la TEA (0,16 ml, 1,2 mmoles), el CuI (11 mg, 0,058 mmoles), la L-prolina (13 mg, 0,116 mmoles) y 3 ml de DMF. Una vez finalizada la reacción, se reparte la mezcla entre agua y EtOAc. Se mezcla el producto en bruto (XXXVI) con una solución acuosa de NH₂OH al 50% (1 ml) y KOH (50 mg) en 1 ml de MeOH. Se agita la solución reaccionante a t.amb. durante 1 hora y se somete a HPLC-RP preparativa para la purificación sin más separación. Después de la separación por HPLC, se concentra el líquido eluido con vacío para eliminar los disolventes orgánicos. Se seca el residuo por liofilización, obteniéndose el compuesto epigrafiado del ejemplo 1. EM: calculado (PM) 301, hallado (PM) 301,1. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,52 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,05-2,84 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Ejemplo 2



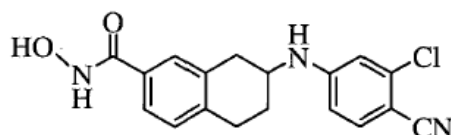
Hidroxiamida del ácido 7-(4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 tal como se describe en el esquema 10, empleando el 1-bromo-4-yodo-benceno en lugar del 1-fluor-4-yodo-benceno. EM: calculado (PM) 361,2, hallado (PM) 361,0. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,50 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,01 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,83 (t, 1H, J = 2,0 Hz), 6,71 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 3

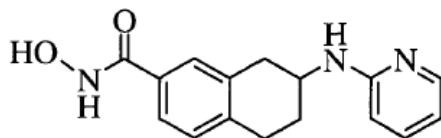


Hidroxiamida del ácido 7-(4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 tal como se describe en el esquema 10, empleando el 1-yodo-4-nitro-benceno en lugar del 1-fluor-4-yodo-benceno. EM: calculado (PM) 328,3, hallado (PM) 328,1. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,05 (m, 2H), 7,52 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

Ejemplo 4

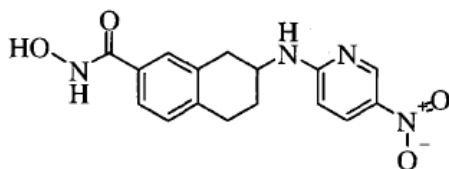


Hidroxiamida del ácido 7-(3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 tal como se describe en el esquema 10, empleando el 2-cloro-4-yodo-benzonitrilo en lugar del 1-fluor-4-yodobenceno. EM: calculado (PM) 342,1, hallado (MH⁺) 342. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,64 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,98 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Ejemplo 5

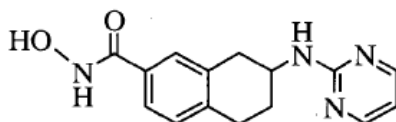
- 5 Hidroxiamida del ácido 7-(piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 tal como se describe en el esquema 10, empleando la 2-bromopiridina en lugar del 1-fluor-4-yodo-benceno. EM: calculado (PM) 284,1, hallado (PM) 284,3. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 7,85-7,93 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 4,79 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

10

Ejemplo 6

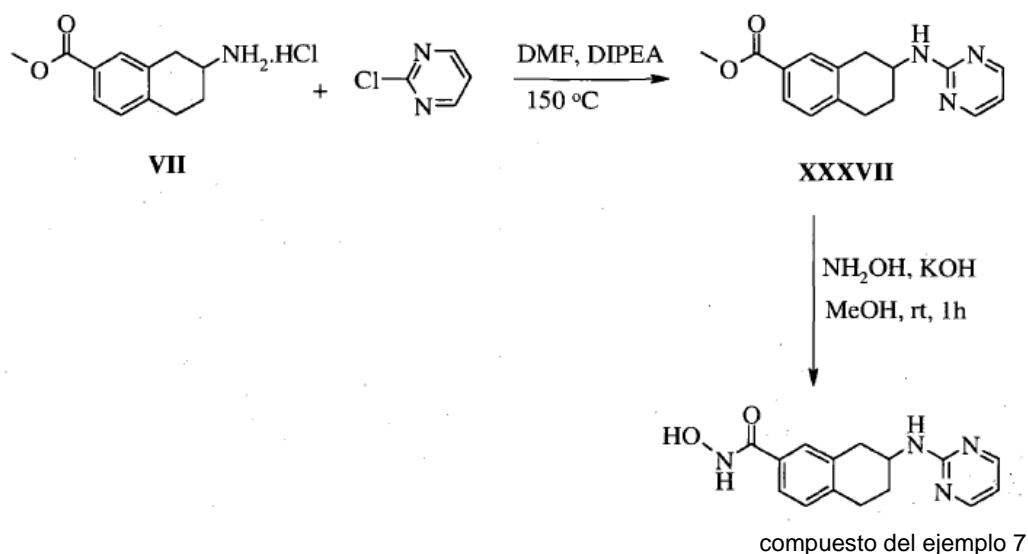
- 15 7-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico hidroxiamida del ácido. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 tal como se describe en el esquema 10, empleando la 2-bromo-5-nitro-piridina en lugar del 1-fluor-4-yodo-benceno. EM: calculado (PM) 329,1, hallado (PM) 329,3. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 8,95-8,96 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,13-8,16 (dd, 1H, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2 Hz), 7,52-7,53 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,22-7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57-6,59 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,39-4,05 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,99-3,03 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H).

20

Ejemplo 7

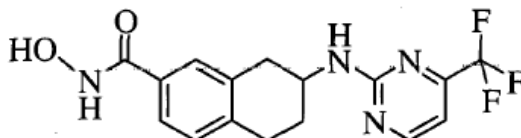
25

- Hidroxiamida del ácido 7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 3. Un método detallado de síntesis se describe en el esquema 11.

5 Esquema 11

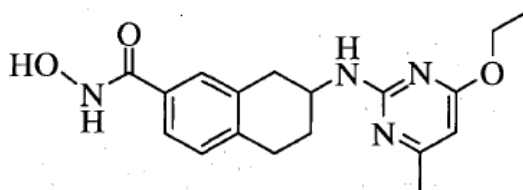
Se obtiene el 7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo (XXXVII) calentando una mezcla del 7-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato de metilo (VII, 60 mg), la 2-cloropirimidina (50 mg), la TEA (0,2 ml) y 2 ml de DMF a 150°C durante 1 hora en un reactor de microondas. Se diluye la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lava con agua (50 ml). Se concentra el producto en bruto (XXXVII, 40 mg) y se disuelve en 1 ml de MeOH. A esta solución se le añade una solución acuosa de NH₂OH al 50% (1 ml) y KOH (50 mg). Se agita la solución reaccionante a t.amb. durante 1 hora y se somete a una HPLC-RP preparativa, obteniéndose el compuesto del ejemplo 7. EM: calculado (PM) 285,1, hallado (PM) 285,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,42 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 7,22-7,52 (m, 3H), 6,8 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 4,30 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

15

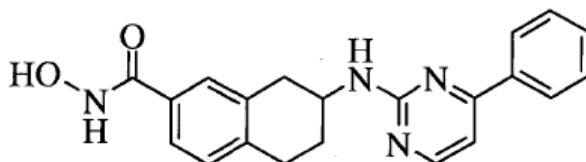
Ejemplo 8

20 Hidroxiamida del ácido 7-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-trifluorometil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 353,1, hallado (PM) 353,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,54 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,3 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

25

Ejemplo 9

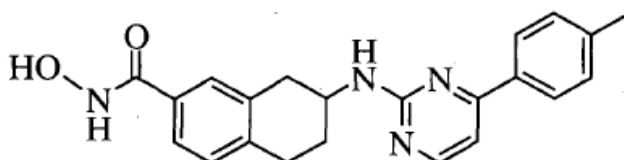
30 Hidroxiamida del ácido 7-(4-etoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-etoxi-6-metil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 343, hallado (PM) 343. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,26 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,40 (m, 1 H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,42 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,41 (m, 3H).

Ejemplo 10

5

Hidroxiamida del ácido 7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-fenil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 361,1, hallado (PM) 361,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,34 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,22 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,5-7,7 (m, 5H), 7,42 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,9-3,07 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

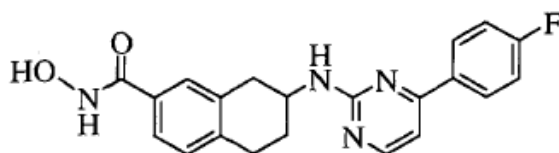
10

Ejemplo 11

15

Hidroxiamida del ácido 7-(4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-p-tolil-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 375,1, hallado (PM) 375,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,30 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,54 (m, 2H), 7,38 (d, 3H, J = 8,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

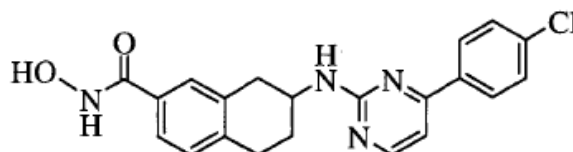
20

Ejemplo 12

25

Hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(4-fluor-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 379,2, hallado (PM) 379,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,32 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 8,20 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

30

Ejemplo 13

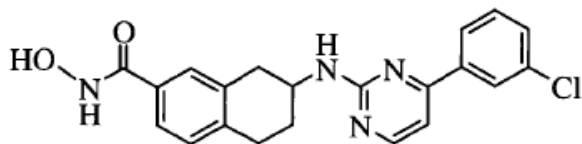
35

Hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(4-cloro-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 395, hallado (PM) 395. RMN- H^1 (CD_3OD , 400

MHz), 8,35 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 8,20 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,55 (m, 4H), 7,35 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 14

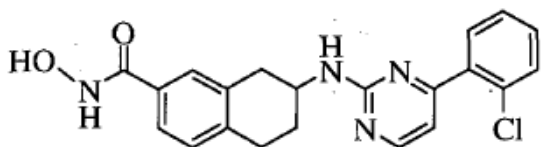
5



10 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(3-cloro-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 395, hallado (PM) 395. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,35 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,14 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 4H), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 15

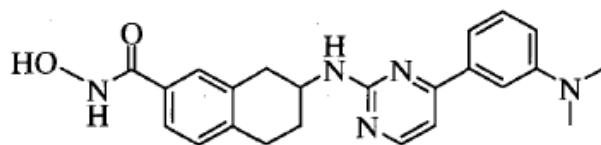
15



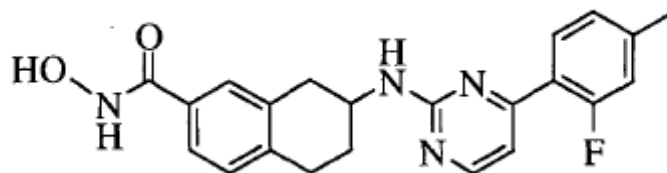
20 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(2-cloro-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 395, hallado (PM) 395. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,35 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 16

25

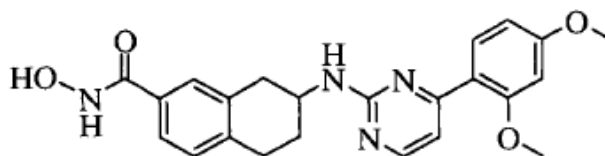


30 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la [3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-dimetil-amina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 404,2, hallado (PM) 404,5. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,30 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,00 (s, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 17

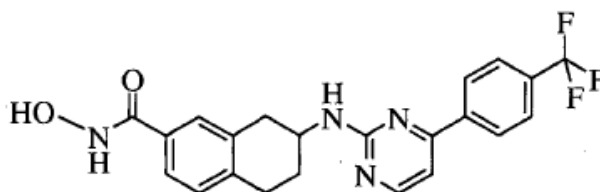
- 5 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 393,2, hallado (PM) 393,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,34 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,91 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,12-7,26 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,40 (s, 3H) 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

10

Ejemplo 18

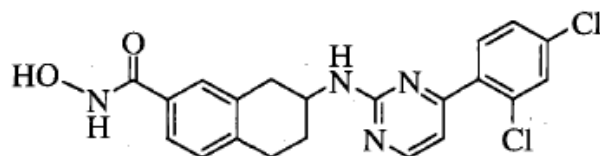
- 15 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 421,2, hallado (PM) 421,5. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,19 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

20

Ejemplo 19

- 25 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 429,2, hallado (PM) 429,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,40 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,33 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

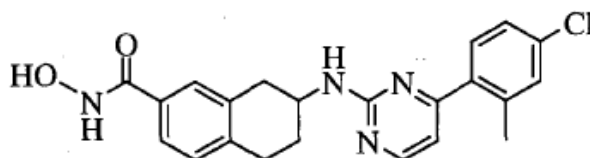
30

Ejemplo 20

35

5 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(2,4-diclorofenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 429,1, hallado (PM) 429,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,40 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 21

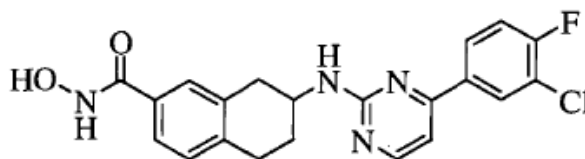


10

15 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 409,1, hallado (PM) 408,9. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,37 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,53 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 22

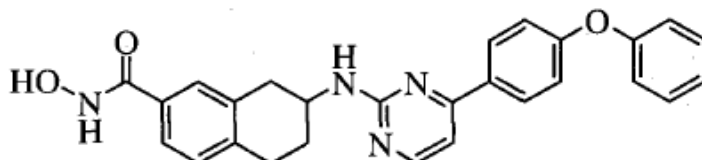
20



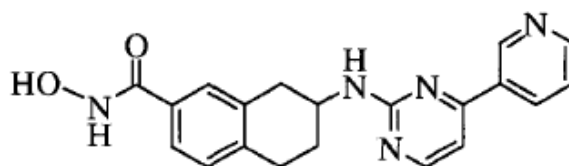
25 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 413,1, hallado (PM) 413. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,35 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 23

30



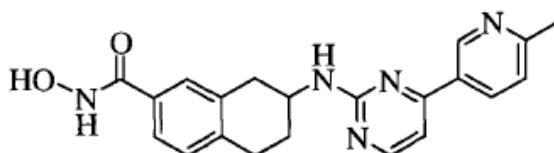
35 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 453,2, hallado (PM) 453,5. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,27 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,12 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,42 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 5H), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

Ejemplo 24

5

Hidroxiamida del ácido 7-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-piridin-3-il-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 362,1, hallado (PM) 362,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,48 (s, 1H), 8,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,88 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,29 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

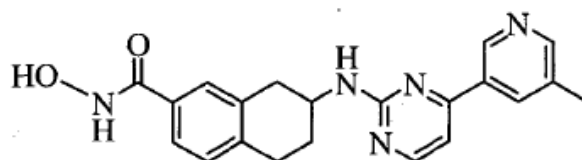
10

Ejemplo 25

15

Hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 376,2, hallado (PM) 376,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,35 (s, 1H), 9,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,5 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,42 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

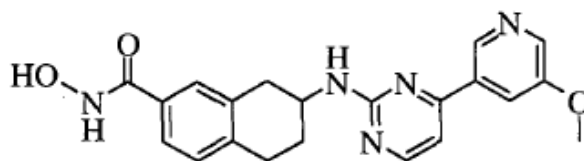
20

Ejemplo 26

25

Hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 376,2, hallado (PM) 376,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,36 (s, 1H), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

30

Ejemplo 27

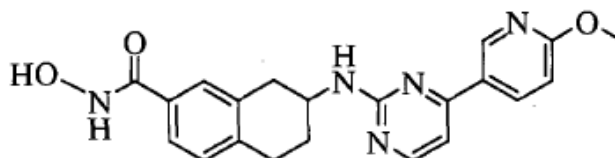
35

Hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 392,2, hallado (PM) 392,4.

RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,10 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Ejemplo 28

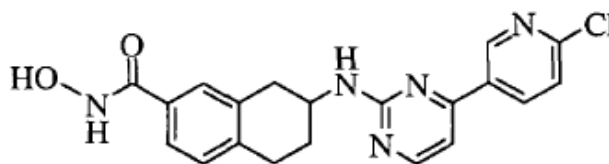
5



10 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 392,1, hallado (PM) 392,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,10 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,50-8,53 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

15

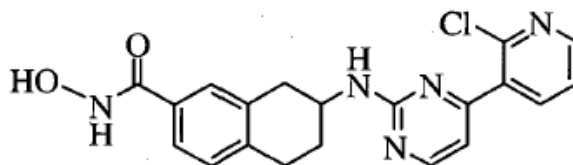
Ejemplo 29



20 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 396,1, hallado (PM) 396,8. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,16 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,56 (m, 1H), 8,41 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,41 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4,37 (s, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

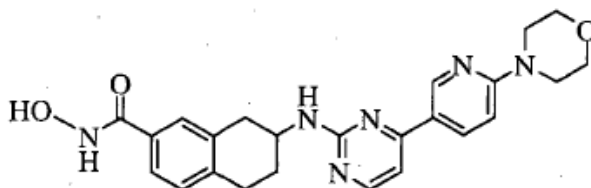
25

Ejemplo 30



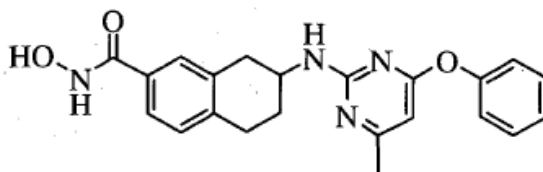
30 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 396,1, hallado (PM) 396,8. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,15 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,23 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,37 (s, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

35

Ejemplo 31

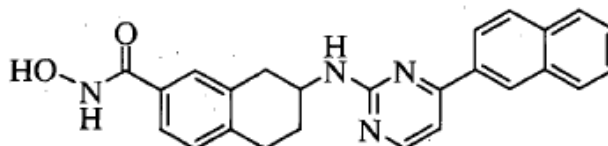
- 5 Hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-(6-morfolin-il-piridin-3-il)-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 447,2, hallado (PM) 447,5. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,02 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,26 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,77-3,82 (m, 8H), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

10

Ejemplo 32

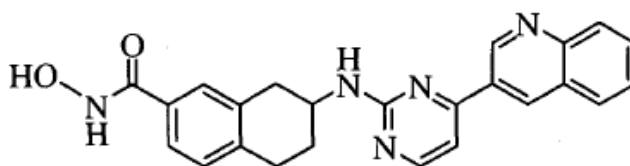
- 15 Hidroxiamida del ácido 7-(4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-metil-6-fenoxi-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 391,2, hallado (PM) 391,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 7,42-7,49 (m, 4H), 7,15-7,28 (m, 4H) 6,42 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

20

Ejemplo 33

- 25 Hidroxiamida del ácido 7-(4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-4-naftalen-2-il-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 411,2, hallado (PM) 411,5. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 8,75 (m, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,94-8,06 (m, 3H), 7,51-7,63 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,41 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,90 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94 (m, 1H).

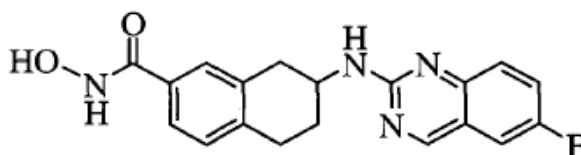
30

Ejemplo 34

35

Hidroxiamida del ácido 7-(4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 3-(2-cloropirimidin-4-il)-quinolina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 412,1, hallado (PM) 412,5. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,78 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,31 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,23 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,11 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,90 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 2,8-3,2 (m, 5H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H).

Ejemplo 35

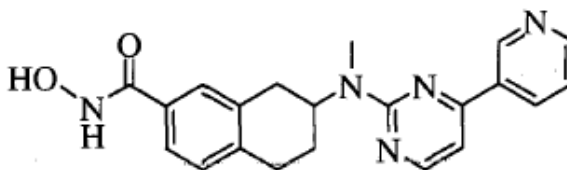


10

Hidroxiamida del ácido 7-(6-fluor-quinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 7 descrito en el esquema 11, empleando la 2-cloro-6-fluorquinazolina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 353,1, hallado (PM) 353,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 7,55-7,66 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,8-3,2 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

15

Ejemplo 36

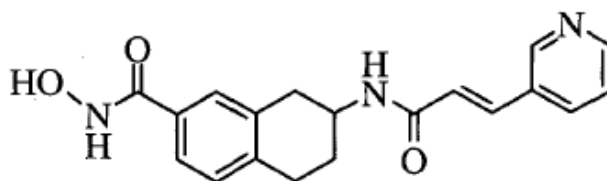


20

Hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 4 por N-metilación de un material de partida apropiado. EM: calculado (PM) 376,1, hallado (PM) 376,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,34 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 8,50 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,5 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 4 Hz), 5,20 (s, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,9-3,07 (m, 4H), 2,12 (m, 2H).

25

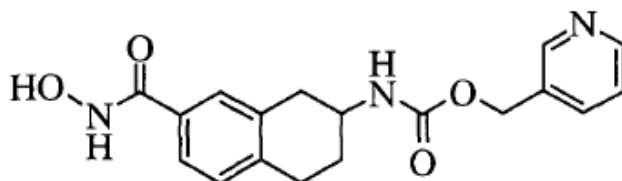
Ejemplo 37



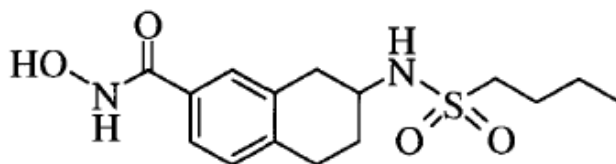
30

Hidroxiamida del ácido 7-((E)-3-piridin-3-il-acrililamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 5 (1) tratando la amina VII con el ácido (E)-3-piridin-3-ilacrilico, EDCI, HOBT y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio con una solución acuosa de $HONH_2$ y KOH. EM: calculado (PM) 338,1, hallado (PM) 338,4. RMN- H^1 (CD_3OD , 400 MHz), 9,07 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 7,7 (m, 1H, J = 15,6 Hz), 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, J = 16 Hz), 4,29 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,9 (m, 1H).

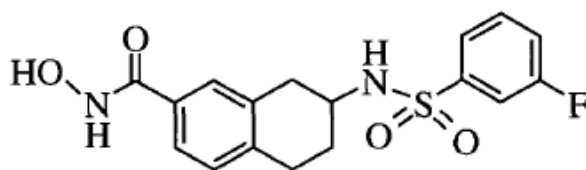
35

Ejemplo 38

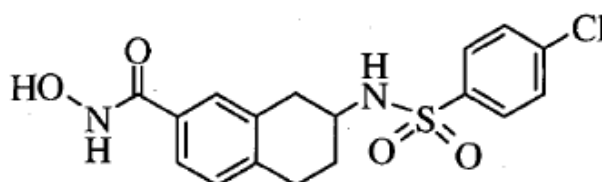
- 5 7-hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetil. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 5 (1) tratando la amina VII con el cloruro de piridin-3-ilmetoxicarbonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 342,1, hallado (PM) 342,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,91 (s, 1 H), 8,84 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,11 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,2 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,34 (s, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

Ejemplo 39

- 15 Hidroxiamida del ácido 7-(butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de n-butilsulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 327, hallado (PM) 327,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,68 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,79-3,00 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,50 (m, 2H), 0,99 (m, 3H).

Ejemplo 40

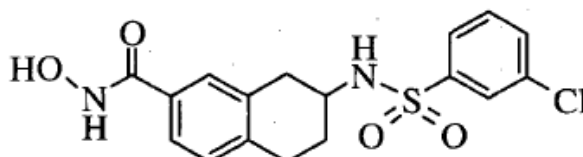
- 25 Hidroxiamida del ácido 7-(3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 365, hallado (PM) 365,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 41

35

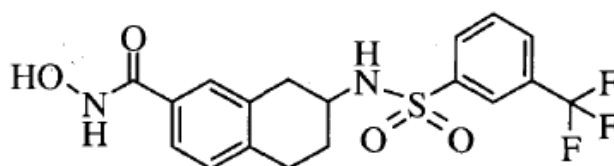
Hidroxiamida del ácido 7-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 4-clorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 381, hallado (PM) 381. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 42



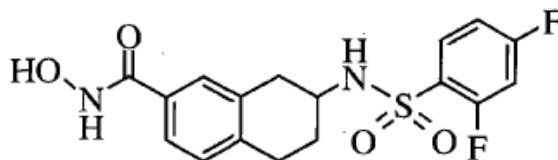
Hidroxiamida del ácido 7-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 381, hallado (PM) 381. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,90 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 43



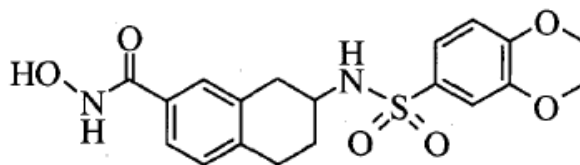
Hidroxiamida del ácido 7-(3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 415, hallado (PM) 415,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,20 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 44



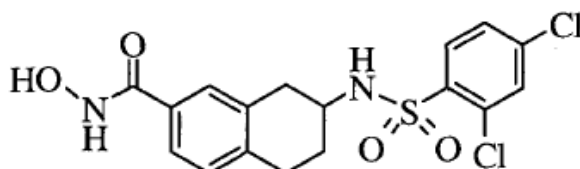
7-(2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico hidroxiamida del ácido. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 383, hallado (PM) 383,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,97 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

Ejemplo 45



Hidroxiamida del ácido 7-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 407, hallado (PM) 407,5. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 7,51 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H) 1,73 (m, 1H).

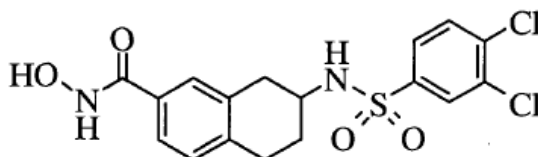
10 Ejemplo 46



Hidroxiamida del ácido 7-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 415, hallado (PM) 415,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,54 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H) 1,73 (m, 1H).

20

Ejemplo 47

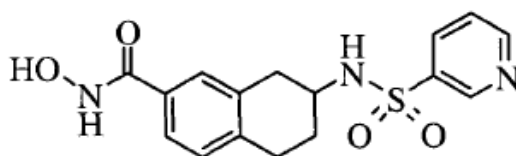


Hidroxiamida del ácido 7-(3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 415, hallado (PM) 415,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 8,05 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,82 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H) 1,73 (m, 1H).

25

30

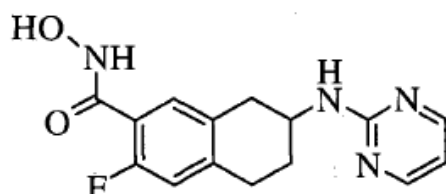
Ejemplo 48



35

5 Hidroxiamida del ácido 7-(piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado en dos pasos con arreglo al esquema 6 (1) tratando la amina VII con el cloruro de piridina-3-sulfonilo y TEA en diclorometano y (2) tratando el compuesto intermedio éster con una solución acuosa de HONH₂ y KOH. EM: calculado (PM) 348, hallado (PM) 348,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz), 9,05 (s, 1H), 8,80 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,55 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 1,95 (m, 1H) 1,73 (m, 1H).

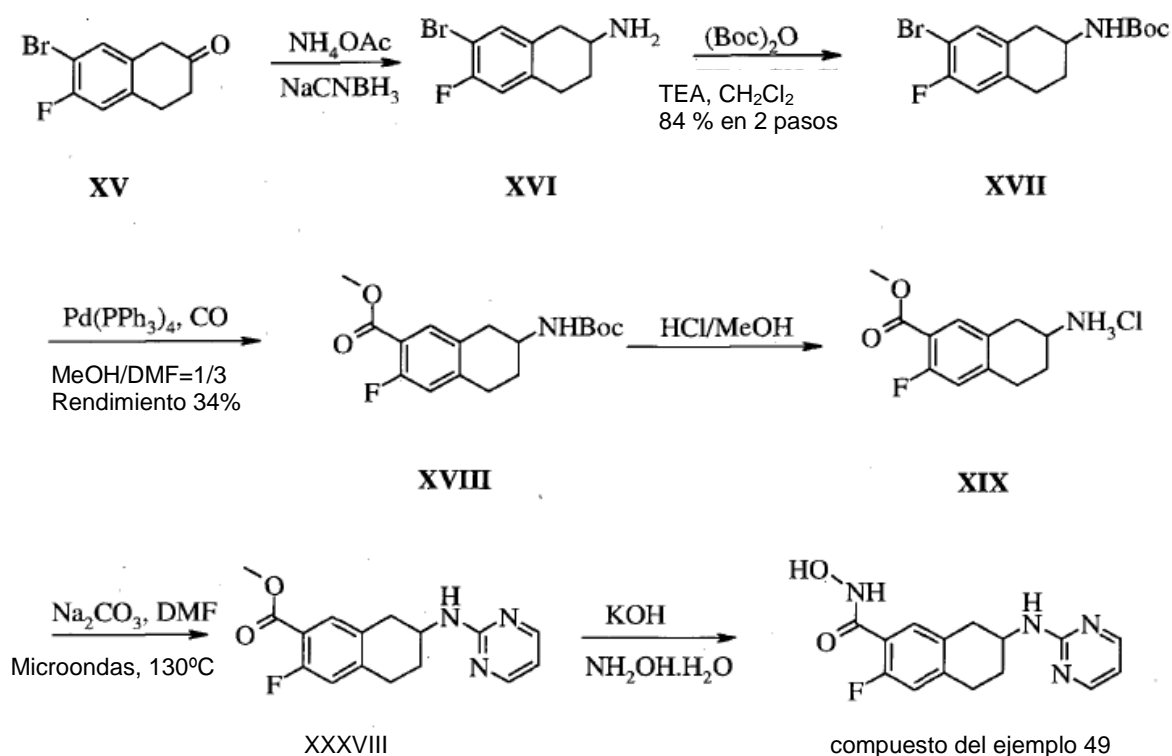
Ejemplo 49



10

15 Hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 7. La síntesis es muy similar a la del compuesto del ejemplo 7. En el esquema 12 se facilita un método detallado.

15



20 Esquema 12

25 Se obtiene la 7-bromo-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina XVI a partir de la 7-bromo-6-fluor-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona XV, que es un producto comercial. A una solución agitada de la XV (0,10 g, 0,41 mmoles) en 3 ml de MeOH se le añade el NH₄OAc y después a temperatura ambiente y en una porción el NaCNBH₃ (0,018 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Por eliminación del disolvente con vacío se genera el producto en bruto, que se reparte entre Na₂CO₃ 2N y CH₂Cl₂. Se separa la fase orgánica y se seca con MgSO₄. Se elimina el disolvente con vacío y se disuelve el producto en bruto resultante en 2 ml de CH₂Cl₂. A esta solución se le añaden la TEA (0,12 ml) y el (Boc)₂ (90 mg, 0,41 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Por eliminación del disolvente con vacío se forma el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose el producto puro XVII (119 mg, 84% en 2 pasos). EM: calculado (PM) 344, hallado (PM) 344.

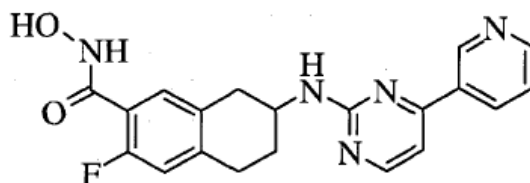
30

Se obtiene el 7-amino-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo XIX en dos pasos a partir del compuesto XVII. A una solución agitada de la 7-bromo-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina XVII (1,0 g, 2,9 mmoles) en una mezcla de disolventes (DMF/MeOH = 3/1; 15 ml) se le añaden la DIPEA (1,0 ml) y el Pd(Ph₃)₄ (0,34 g, 0,29 mmoles). Se somete el sistema a vacío y se rellena con gas CO, 3 veces. Después se agita la mezcla reaccionante a 80°C con la presión de CO del balón durante 18 h y después se enfría con agua. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y se seca con MgSO₄. Después de eliminar el disolvente se purifica el residuo por cromatografía de columna, generándose el producto XVIII (320 mg, 34%). EM: calculado (PM) 324, hallado (PM) 324. Al anterior producto XVIII (0,20 g, 0,62 mmoles) se le añaden 4 ml de MeOH saturado con gas HCl. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Por eliminación del disolvente se obtiene el producto en bruto XIX en forma de sal HCl, que se emplea directamente para la reacción del paso siguiente. EM: calculado (PM) 224, hallado (PM) 224.

Se disuelven el 7-amino-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxilato de metilo XIX (0,05 g, 0,224 m moles) y la 2-cloro-pirimidina (0,05 g, 0,45 mmoles) en 1 ml de DMF y después se les añade el Na₂CO₃ (0,06 g, 0,56 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en un reactor de microondas (130°C) durante 2 h. Después se enfría a t.amb., se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose el producto XXXVIII. EM: calculado (MH+) 302, hallado (PM) 302.

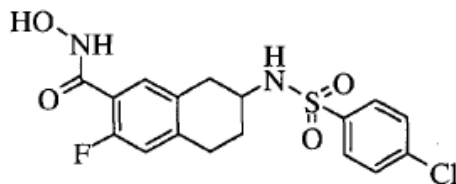
Se disuelve el anterior éster metílico XXXVIII (8 mg, 0,026 mmoles) en una mezcla de disolventes (MeOH/NH₂OH·H₂O = 1/1; 0,6 ml) y después se le añade el KOH (10 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 hora y se somete a una separación por HPLC, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4 mg, 50%), el compuesto del ejemplo 49. EM: calculado (PM) 303, hallado (PM) 303,3. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ = 8,30 (d, J = 4,8).

25 Ejemplo 50

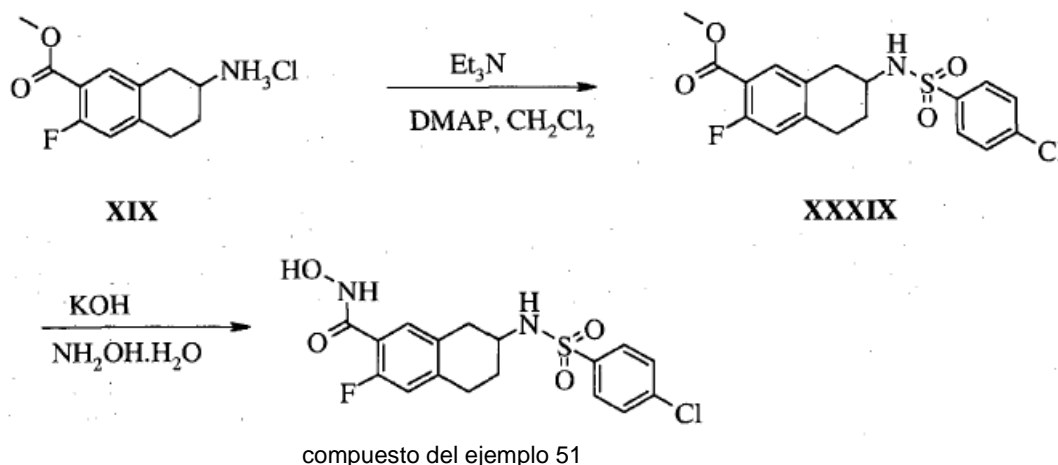


Hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 descrito en el esquema 12, empleando la 2-cloro-4-piridin-3-il-pirimidina en lugar de la 2-cloro-pirimidina. EM: calculado (PM) 380,1, hallado (PM) 380,4. RMN-H¹ (CD₃OD, 400 MHz) δ = 9,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J₁ = 8,0, J₂ = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,48 (ancha s, 1H), 3,37 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,88 (d, J₁ = 16,0, J₂ = 9,6 Hz, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H).

Ejemplo 51



Hidroxiamida del ácido 7-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico. Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al esquema 6. El procedimiento detallado se facilita en el esquema 13.

Esquema 13

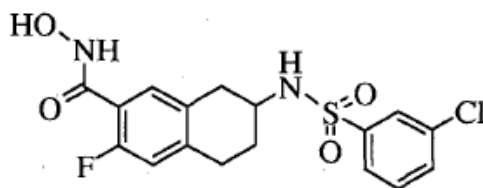
5

A una solución agitada del 7-amino-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno-2-carboxilato de metilo XIX (0,048 g, 0,216 mmoles) en 2 ml de CH_2Cl_2 se le añaden la TEA (0,2 ml) y una cantidad catalíticamente suficiente de DMAP y después se añade a 0°C el cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (69 mg, 0,325 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas, se trata con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrae con CH_2Cl_2 y se seca con MgSO_4 . Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice se obtiene el producto éster XXXIX (69 mg, 80%). EM: calculado (PM) 398, hallado (PM) 398.

10

Se disuelve el anterior éster metílico XXXIX (69 mg, 0,173 mmoles) en una mezcla de disolventes ($\text{MeOH}/\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O} = 1/1$; 4,0 ml) y después se añade el KOH (72 mg). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 hora y se somete a separación por HPLC, obteniéndose el compuesto epigrafiado, el compuesto del ejemplo 51. EM: calculado (PM) 399, hallado (PM) 399,8. RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz) $\delta = 7,90$ (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,64 (dd, $J_1 = 16,4, J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H).

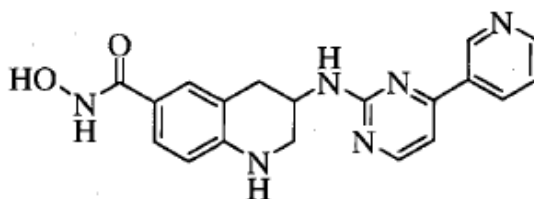
15

20 Ejemplo 52

25

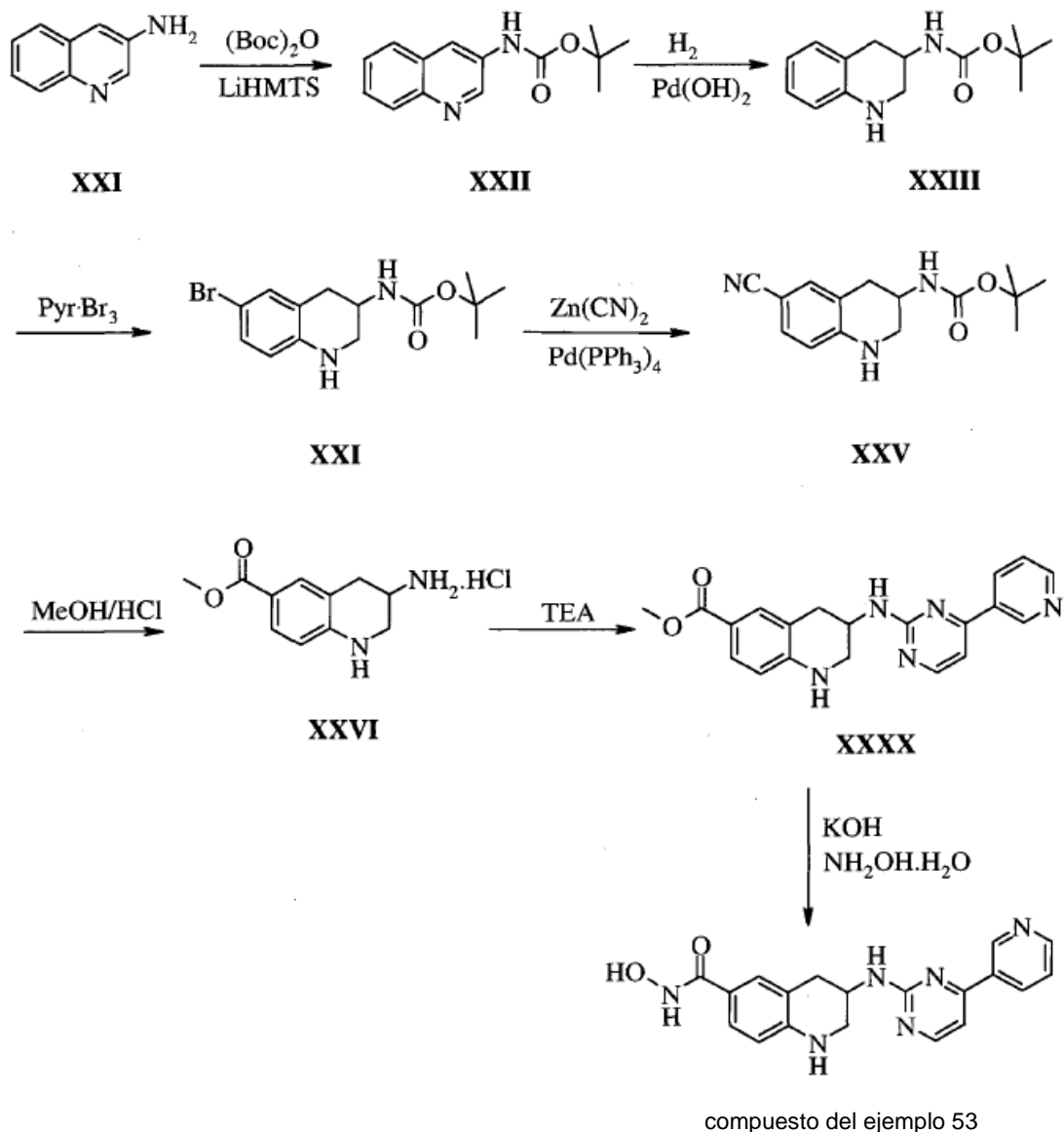
Hidroxiamida del ácido 7-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluoro-5,6,7,8-tetrahydro-naftaleno-2-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 51 descrito en el esquema 13, empleando el cloruro de 3-clorobencenosulfonilo en lugar del cloruro de 4-clorobencenosulfonilo. EM: calculado (PM) 399, hallado (PM) 399,8. RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J_1 = 7,2, J_2 = 3,4$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,65 (dd, $J_1 = 16,4, J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H).

30

Ejemplo 53

Hidroxiámina del ácido 3-(piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 8 tratando el compuesto intermedio XXVI con una 2-cloropirimidina sustituida de modo adecuado y convirtiendo el grupo funcional éster en ácido hidroxámico. Un procedimiento detallado de síntesis se facilita en el esquema 14.

5



Esquema 14

10

En atmósfera de argón, a una solución de la 3-aminoquinolina XXI (4,32 g, 30 mmoles) en 100 ml de THF anhidro se le añaden por goteo a t.amb. 63 ml de bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1M en THF, 63 mmoles). Después se agita la mezcla a t.amb. durante media hora y se le añade en una porción el dicarbonato de di-tert-butilo (7,2 g, 33 mmoles). Pasadas 2 horas se trata la mezcla reaccionante con agua (30 ml) y HCl acuoso 1N (45 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el quinolin-3-il-carbamato de tert-butilo XXII (6,1 g, 83,5%).

15

20

A una solución del XXII (6,0 g, 24,56mmoles) en 150 ml de MeOH se le añade ácido acético (18 ml). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 15 min y después se añade el hidróxido paladio (paladio al 20% paladio sobre carbón, 1,2 g) al matraz. Se somete la suspensión resultante a hidrogenación con una presión de 31000 Pa (45 psi) durante 16 h y después se filtra. Se concentra el líquido filtrado y se disuelve el residuo en CH₂Cl₂. Se lava la solución resultante de CH₂Cl₂ con una solución saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se

purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el (1,2,3,4-tetrahidroquinolina-3-il)-carbamato de tert-butilo XXIII (4,2 g, 68%).

5 A una solución del XXIII (2,7 g, 10,9 mmoles) en THF se le añade por goteo a t.amb. una solución de tribromuro de piridinio (3,83, 0,41 mmoles) en 50 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y después se añaden 60 ml de agua al matraz. Se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose el (6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-3-il)-carbamato de tert-butilo XXIV (2,5 g, 70%) en forma de sólido blanco.

10 A una solución del XXIV (1 g, 3,04 mmoles) y cianuro de cinc (352 mg, 3 mmoles) en DMF (5 ml) purgada con argón se le añade el tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) (300 mg, 0,228 mmoles) y después se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche. Se enfría la mezcla y se reparte entre EtOAc y agua, se separa la fase acuosa y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el (6-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-3-il)-carbamato de tert-butilo XXV (560 mg, 67%) en forma de sólido blanco.

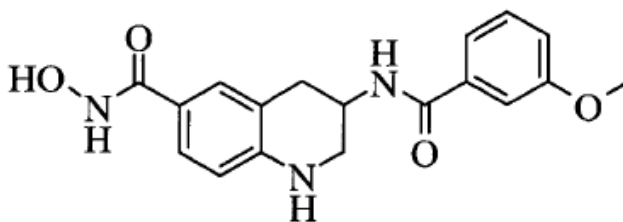
20 En un tubo sellado se agita la mezcla del XXV (560 mg, 2 mmoles) y 10 ml de HCl concentrado a 80°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra a presión reducida hasta sequedad. Se disuelve el residuo en MeOH y se agita la solución resultante a 60°C durante 2 h. Se elimina el disolvente, obteniéndose la sal clorhidrato del 3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxilato de metilo XXVI en un rendimiento cuantitativo.

25 En un reactor de microondas se calienta a 150°C durante 1 h una mezcla del XXVI (242 mg, 1 mmol), la 2-cloro-4-piridin-3-pirimidina (191 mg, 1 mmol), la TEA (0,2 ml) y 3 ml de DMF. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con agua. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía en una columna de gel de sílice, obteniéndose compuesto intermedio 3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxilato de metilo XXXX (172 mg, 48%) en forma de sólido blanco.

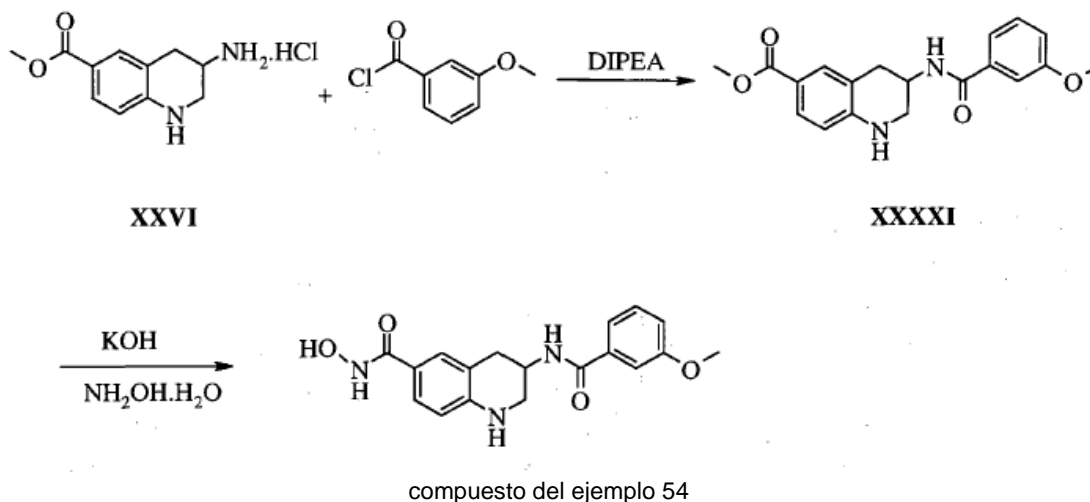
30 Se agita a t.amb. durante 1 h la mezcla del XXXX (172 mg), una solución acuosa de NH₂OH al 50% (1 ml), KOH (150 mg) y 1 ml de MeOH. Se somete la solución reaccionante a una HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado, el compuesto del ejemplo 53. EM: calculado (PM) 363,1, hallado (PM) 363,2. RMN-H¹ (MeOD, 400 MHz), 9,44 (s, 1H), 8,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,92 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,59 (t, 3H, J = 5,2 Hz), 4,61 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,98 (m, 1H).

35

Ejemplo 54



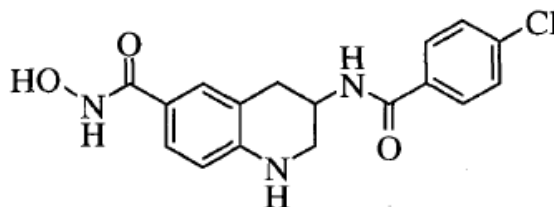
40 Hidroxiamida del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 8 tratando el compuesto intermedio XXVI con un cloruro de acilo sustituido de modo adecuado y convirtiendo el grupo funcional éster en el ácido hidroxámico. En el esquema 15 se facilita el procedimiento detallado de la síntesis.



Esquema 15

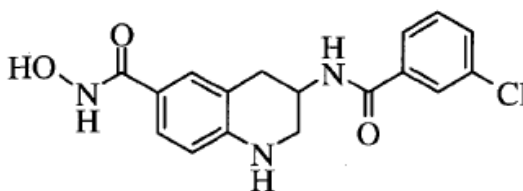
- 5 A una solución del compuesto XXVI (242 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añaden el cloruro de 3-metoxibenzoxilo (170 mg, 1 mmol) y la DIPEA (1 mmol) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Una vez eliminado el disolvente se disuelve el residuo (producto en bruto de XXXXI) en 1 ml de MeOH. A esta solución se le añaden 1 ml de una solución acuosa de NH₂OH al 50% y el KOH (150 mg) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se somete la solución reaccionante a HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado, el compuesto del ejemplo 54. EM: calculado (PM) 342,4, hallado (PM) 342,4. RMN-H¹ (MeOD, 400 MHz), 7,37-7,4 (m, 5H), 7,09-7,12 (m, 1H), 6,55-6,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,39-4,42 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H).

15 Ejemplo 55



- 20 Hidroxiamida del ácido 3-(4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54 descrito en el esquema 15, empleando el cloruro de 4-clorobenzoxilo en lugar del cloruro de 3-metoxibenzoxilo. EM: calculado (PM) 346,0, hallado (PM) 346. RMN-H¹ (MeOD, 400 MHz), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,40-4,42 (m, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,14-3,15 (m, 1H), 2,96-2,98 (m, 1H).

25 Ejemplo 56

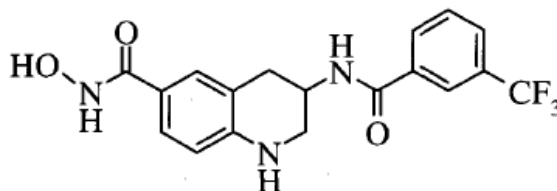


- 30 Hidroxiamida del ácido 3-(3-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54 descrito en el esquema 15, empleando el cloruro de 3-clorobenzoxilo en lugar del cloruro de 3-metoxibenzoxilo. EM: calculado (PM) 346, hallado (PM) 346. RMN-H¹ (MeOD, 400 MHz), 7,83-

7,84 (m, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 4,39-4,41 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,05-3,07 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H).

Ejemplo 57

5

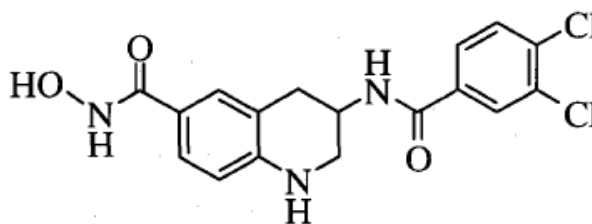


Hidroxiamida del ácido 3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54 descrito en el esquema 15, empleando el cloruro de 3-trifluorometilbenzoxilo en lugar del cloruro de 3-metoxibenzoxilo. EM: calculado (PM) 380,1, hallado (PM) 380,3. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,65 (d, 1H, 8,0 Hz), 7,68 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,46 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,98 (m, 1H).

10

Ejemplo 58

15

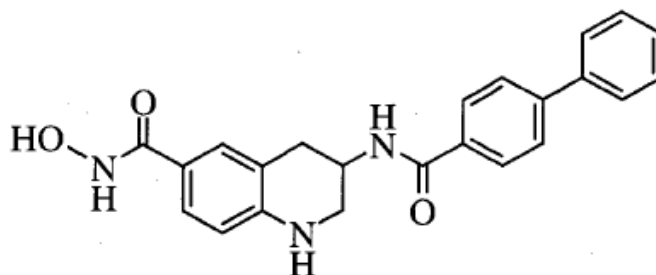


Hidroxiamida del ácido 3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54 descrito en el esquema 15, empleando el cloruro de 3,4-diclorobenzoxilo en lugar del cloruro de 3-metoxibenzoxilo. EM: calculado (PM) 380,1, hallado (PM) 380,1. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,99 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 4,40 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,25-2,90 (m, 2H).

20

Ejemplo 59

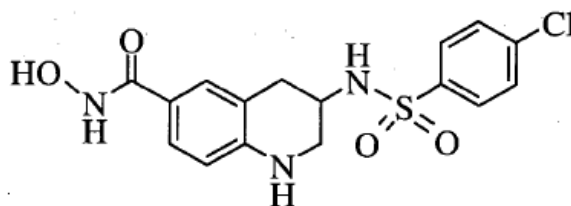
25



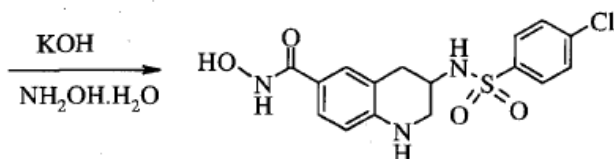
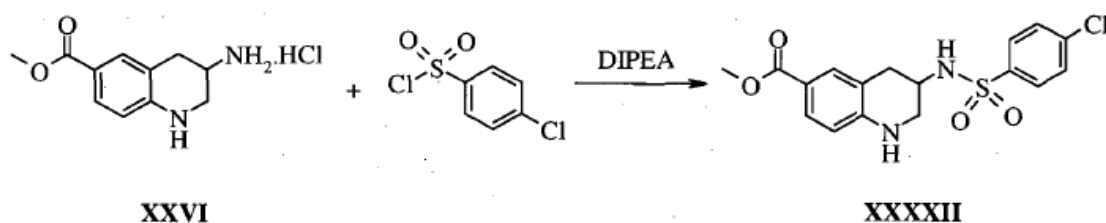
Hidroxiamida del ácido 3-[(bifenil-4-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 54 descrito en el esquema 15, empleando el cloruro de bifenil-4-carbonilo en lugar del cloruro de 3-metoxibenzoxilo. EM: calculado (PM) 388,4, hallado (PM) 388,2. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,50-7,38 (m, 5H), 6,59 (d, 1H, 8,4 Hz), 4,45 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H).

30

Ejemplo 60



- 5 Hidroxiamida del ácido 3-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 8 tratando el compuesto intermedio XXVI con un cloruro de sulfonilo sustituido de modo apropiado y convirtiendo el grupo funcional éster en el ácido hidroxámico. En esquema 16 se proporciona un procedimiento detallado de esta síntesis.



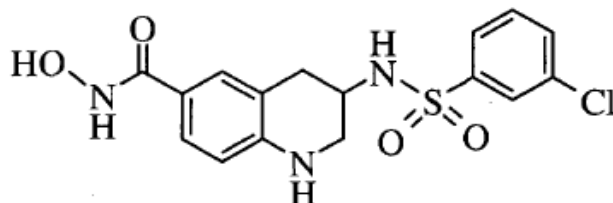
10

compuesto del ejemplo 60

Esquema 16

- 15 A una solución del compuesto XXVI (242 mg, 1 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2 se le añaden el cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo (211 mg, 1 mmol) y la DIPEA (1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h y después se separa con CH_2Cl_2 y una solución acuosa de HCl (1 N). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra, obteniéndose la sulfonamida XXXXII.
- 20 Se añaden 1 ml de una solución acuosa de NH_2OH al 50% y el KOH (150 mg) a una solución del compuesto XXXXII en 1 ml de MeOH y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Después se somete la solución reaccionante a una HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado, el compuesto del ejemplo 60. EM: calculado (PM) 382,0, hallado (PM) 382,1. RMN- ^1H (MeOD, 400 MHz), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,35-7,37 (dd, 1H, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 2$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6,48 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,62-3,65 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H).
- 25

Ejemplo 61



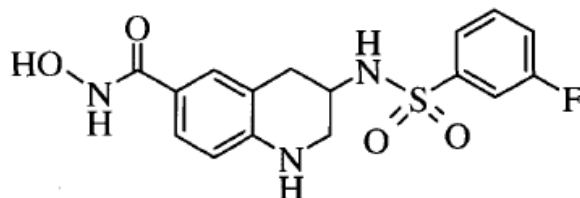
30

- Hidroxiamida del ácido 3-(3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 60 descrito en el esquema 16, empleando el cloruro de 3-cloro-bencenosulfonilo en lugar del cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. EM: calculado (PM) 382,0, hallado (PM) 382,1.

RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,90 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,67 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 1H).

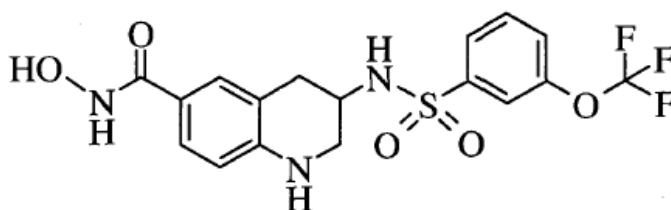
Ejemplo 62

5



10 Hidroxiamida del ácido 3-(3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 60 descrito en el esquema 16, empleando el cloruro de 3-fluor-bencenosulfonilo en lugar del cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. EM: calculado (PM) 366,4, hallado (PM) 366,1. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,43 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 1H).

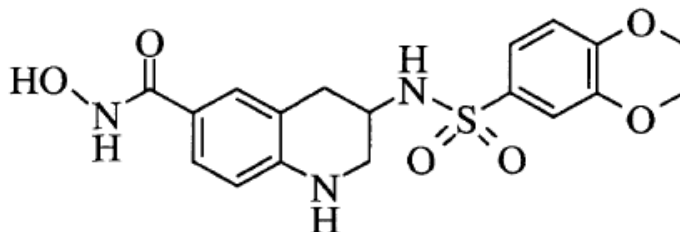
15 Ejemplo 63



20 Hidroxiamida del ácido 3-(3-trifluormetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 60 descrito en el esquema 16, empleando el cloruro de 3-trifluormetoxibencenosulfonilo en lugar del cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. EM: calculado (PM) 432,4, hallado (PM) 432,1. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,72 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,36 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,67 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,67 (m, 1H).

25

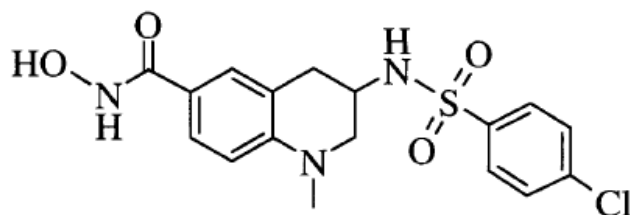
Ejemplo 64



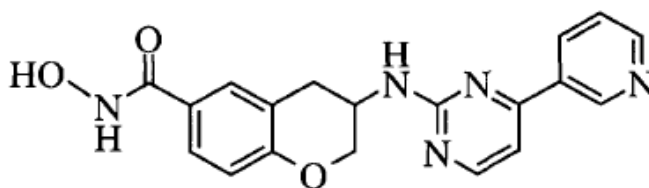
30

Hidroxiamida del ácido 3-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 60 descrito en el esquema 16, empleando el cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo en lugar del cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo. EM: calculado (PM) 408,4 hallado (MH+) 408,3. RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,52 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 2,4), 7,36 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,48 (d, 1H, 8,8 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,63 (m, 1H).

35

Ejemplo 65

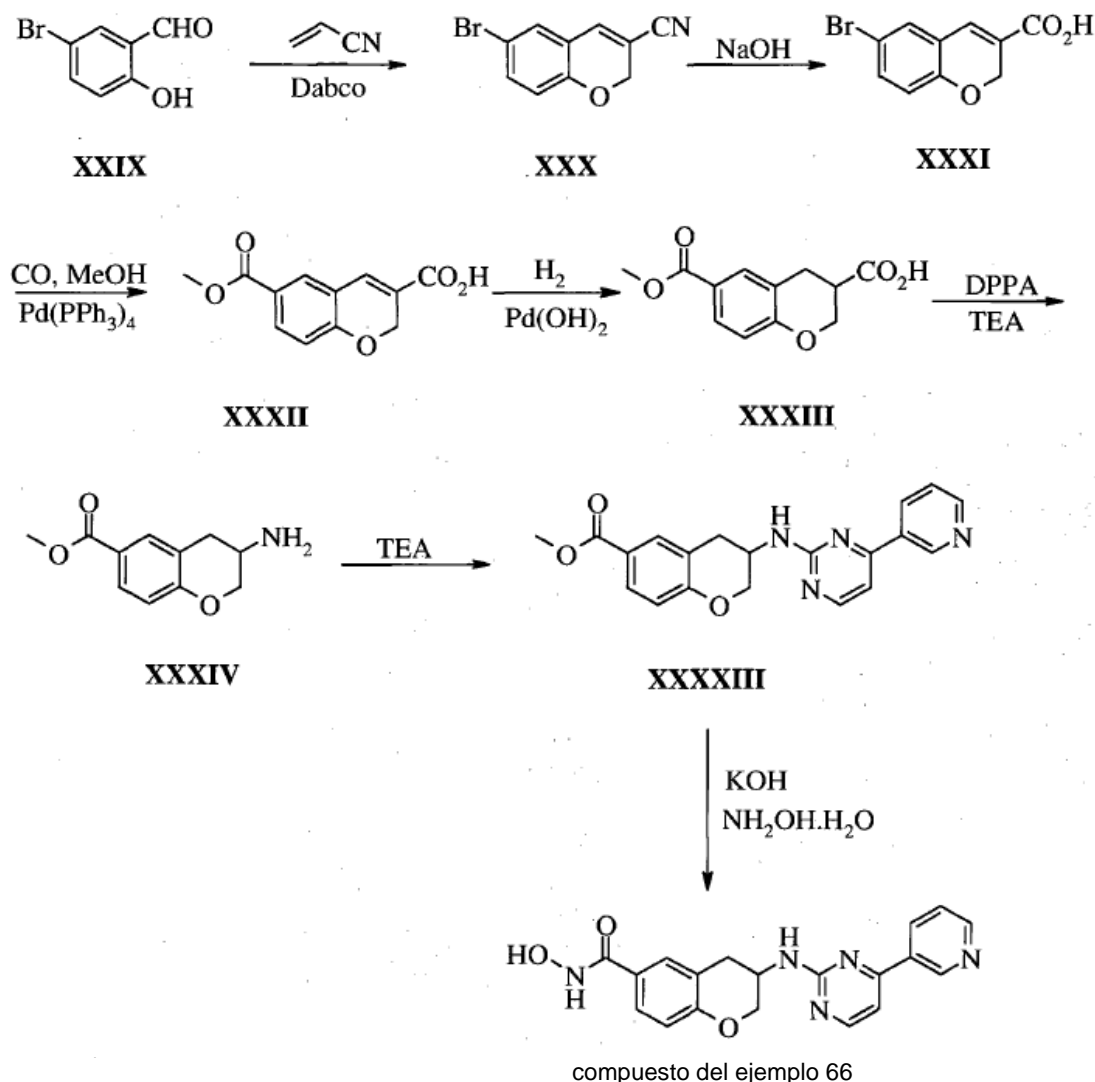
- 5 Hidroxiamida del ácido 3-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 8 tratando el compuesto XXXXII con paraformaldehído y cianoborhidruro sódico en ácido acético, generándose el compuesto intermedio N-metilado y después tratando el éster con una solución acuosa de NH_2OH al 50% y el KOH en MeOH. EM: calculado 396 (PM), hallado 396 (PM). RMN- H^1 (MeOD, 400 MHz), 7,88 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,28-7,51 (dd, 1H, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz), 7,25-7,26 (m, 1H), 6,60-6,62 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,73-3,75 (m, 1H), 3,37-3,38 (m, 1H), 3,12-3,14 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 1H), 2,67-2,69 (m, 1H).

Ejemplo 66

15

- Hidroxiamida del ácido 3-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-carboxílico. Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al esquema 9 tratando el compuesto intermedio XXXIV con la 2-cloro-5-piridin-3-il-pirimidina y convirtiendo el grupo funcional éster en el ácido hidroxámico. En el esquema 17 se proporciona el procedimiento detallado de esta síntesis.

20

Esquema 17

5

Se calienta a ebullición a reflujo durante una noche una mezcla del 2-hidroxi-5-bromobenzaldehído XXIX (30 g, 0,15 moles), el acrilonitrilo (50 g, 0,75 moles) y el 1,4diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco, 4 g, 0,035 moles). Se diluye la mezcla reaccionante con éter etílico y se lava con NaOH (1 N), agua, HCl (1 N) y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 25 g del 6-bromo-2H-cromeno-3-carbonitrilo XXX (rendimiento = 70%). EM: calculado 237 (PM), hallado 237 (PM).

10

Se calienta a reflujo durante 6 h una mezcla del XXX (25 g, 0,1 moles) y 300 ml de una solución de NaOH al 10 %. Se acidifica la mezcla con HCl concentrado. Se recoge el precipitado y se seca, obteniéndose 15 g del ácido 6-bromo-2H-cromeno-3-carboxílico XXXI (rendimiento = 59%). EM: calculado 256 (PM), hallado 256 (PM).

15

En atmósfera de monóxido de carbono se calienta a 80°C durante 12 h una mezcla del XXXI (2 g, 7,84 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (1,36 g, 1,18 mmoles), Et₃N (3,3 ml, 23,52 mmoles), MeOH (30 ml) y DMF (10 ml). Una vez eliminado el disolvente se extrae el residuo con EtOAc, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice se obtienen 1,2 g del 2H-cromeno-3,6-dicarboxilato de 6-metilo XXXII (rendimiento = 66%). EM: calculado 235 (PM), hallado 235 (PM).

20

Se agita en un autoclave a 80°C durante 48 h con una presión de 276000 Pa (40 psi) de H₂ una mezcla del éster XXXII (2 g, 8,5 mmoles), 300 mg de Pd(OH)₂ y 20 ml de MeOH. Después se filtra la mezcla reaccionante y se concentra, obteniéndose 1,7 g del cromano-3,6-dicarboxilato de 6-metilo XXXIII (rendimiento = 85%). EM: calculado 237 (PM), hallado 237 (PM).

25

A una solución del XXXIII (1 g, 4,2 mmoles) y la TEA (1 ml) en 10 ml de tert-butanol se le añaden 1,15 g de la difenilfosforilazida (4,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 12 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en 20 ml de HCl/MeOH (1 N) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente y se reparte el residuo entre agua y EtOAc. Se neutraliza la fase acuosa a pH 8 por adición de Na₂CO₃ y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra, obteniéndose 0,25 g del 3-amino-cromano-6-carboxilato de metilo XXXIV (rendimiento = 29%). EM: calculado 208 (PM), hallado 208 (PM).

En un reactor de microondas se agita a 150°C durante 1 h una mezcla del XXXIV (100 mg, 0,48 mmoles), la 2-cloro-5-piridin-3-il-pirimidina (96 mg, 0,5 mmoles), la TEA (137 µl, 1 mmol) y 2 ml de DMF. Se separa la mezcla con salmuera y EtOAc, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice se obtiene 80 mg del 3-(5-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-carboxilato de metilo XXXVIII (rendimiento = 44%). EM: calculado 363 (PM), hallado 363 (PM).

A una solución del XXXVIII (80 mg, 0,22 mmoles) en MeOH (1 ml) se le añaden 0,5 ml de NH₂OH (solución al 50 % en peso en agua) y el KOH (86 mg, 1,54 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h y se somete a purificación por HPLC preparativa, obteniéndose 30 mg del compuesto epigrafiado (rendimiento = 38%), el compuesto del ejemplo 66. EM: calculado 364 (PM), hallado 364 (PM). RMN-H¹ (DMSO, 400 MHz), 8,78 (d, 2H), 8,56-8,58 (m, 1H), 8,00-8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,95-7,97 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,51-7,55 (d, 1H, J = 16 Hz), 7,41-7,43 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,81-6,85 (d, 1H, J = 16 Hz), 6,53-6,56 (dd, 1H, J₁ = 11,2 Hz, J₂ = 2,8 Hz), 6,35-6,37 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,49 (s, 2H).

Ejemplo 67

Actividades biológicas

Los compuestos de la presente invención han demostrado una inhibición entre submicromolar y micromolar de la HDAC6 o de la HDAC8 en base a su actividad de acetilación de la tubulina en las células y la inhibición enzimática de la HDAC8. Los compuestos de la presente invención son capaces de inducir la diferenciación celular obvia del NB. Los compuestos de la presente invención han demostrado también sinergismo cuando se combinan con el bortezomib en la inhibición del crecimiento de las líneas celulares del MM.

Inhibición de la HDAC8 con los nuevos compuestos: ensayo fluorimétrico de la HDAC8 recombinante

Se lleva a cabo un ensayo inhibitor en competición de la HDAC8 empleando la HDAC8 recombinante y un sustrato comercial de Ac-Arg-His-Lys-Lys(ε-acetil)-AMC. Los compuestos de los ejemplos de la tabla 1 de esta invención han demostrado actividades inhibitoras de la HDAC8 con valores IC₅₀ comprendidos entre 0,2 µM y 3 µM tal como se recoge en la tabla 1.

Se prueban los compuestos para determinar su capacidad de inhibir la histona-desacetilasa 8 realizando un ensayo de desacetilación "in vitro". La fuente enzimática de este ensayo es la proteína de la HDAC8 humana recombinante expresada y purificada a partir de células de insectos. Se valida la actividad enzimática de la HDAC8 comparándola con la HDAC8 comercial (Cayman Chemical). El sustrato es el producto comercial Ac-Arg-His-Lys-Lys(ε-acetil)-AMC (suministrado por Cayman Chemical). Empleando una concentración de sustrato de K_m para la enzima HDAC8, el ensayo de desacetilación se efectúa en presencia de los nuevos compuestos en cantidades de 0,01 a 30 µM empleando diluciones semilogarítmicas. En un procedimiento detallado se transfieren 8 µl de solución de la enzima HDAC8 (0,125 µg/µl) a las placas de ensayo (CORNING 3676). 1 µl de compuestos diluidos de modo semilogarítmico se introduce en los hoyos y se incuban a t.amb. durante 15 min. Después se transfieren 8 µl de solución de sustrato a los hoyos y se incuban a t.amb. durante 30 min. Después de la desacetilación del sustrato por incubación con la enzima HDAC8, la posterior exposición a un reactivo revelador produce un fluoróforo, que es directamente proporcional al nivel de desacetilación. Por ejemplo se añaden 4 µl de reactivo revelador (Cayman 10006394) a los hoyos de las placas de ensayo y se incuban durante 15 min. La señal de fluorescencia se mide con un lector de placas llamado FlexStation3 (longitud de onda de excitación 340-360 nm; longitud de onda de emisión 440-465 nm). Se calcula la IC₅₀ después de la normalización y el ajuste de la curva empleando el programa informático XLFit 4.0. % de inhibición = [promedio(pico)-señal(muestra)]* 100/[promedio(pico)-promedio(fondo)].

Tabla 1. Inhibición de la HDAC8 con los nuevos compuestos: ensayo fluorimétrico de la HDAC8 recombinante

ejemplo nº	IC ₅₀ HDAC8 (µM)	ejemplo nº	IC ₅₀ HDAC8 (µM)	ejemplo nº	IC ₅₀ HDAC8 (µM)
1	2,68	23	1,44	45	0,39
2	0,68	24	0,72	46	0,19
3	3,74	25	0,48	47	0,47
4	3,73	26	0,52	48	0,37
5	2,90	27	0,52	50	1,51
6	0,93	28	1,00	51	1,28

7	0,73	29	0,90	52	0,93
8	0,30	30	0,51	53	0,47
9	0,29	31	0,32	54	2,81
10	2,13	32	1,50	55	2,41
11	0,80	33	3,78	56	3,37
12	0,26	34	0,48	57	2,67
13	2,20	35	1,78	58	2,63
14	1,66	36	3,04	59	2,85
15	0,30	37	0,99	60	1,46
16	0,80	38	1,27	61	0,97
17	1,10	39	0,91	62	1,14
18	1,23	40	0,35	63	1,61
19	1,69	41	0,85	64	1,22
20	1,52	42	0,16	65	0,75
21	2,15	43	0,37	66	0,83
22	2,24	44	0,21		

Inducción de acetilación de tubulina con los compuestos: ensayo cyto blot de acetilación de tubulina

5 La acetilación de la tubulina es un marcador PD de la inhibición de la HDAC6. El grado de acetilación de la tubulina representa el efecto inhibitor en la HDAC6. Los compuestos de los ejemplos de la tabla 2 de esta invención han demostrado actividades de acetilación de la tubulina con valores EC₅₀ comprendidos entre 0,1 µM y 10 µM tal como se recoge en la tabla 2.

10 Se prueban los nuevos compuestos para determinar su capacidad de inhibir la HDAC6 efectuando un ensayo de desacetilación de base celular. La acetilación de la tubulina se detecta con el anticuerpo anti-tubulina acetilada (Sigma) y el anticuerpo secundario conjugado de peroxidasa de rábano rústico (HRP) (KangChen Bio. Tech.). Se siembran células de A549 en las placas de ensayo (CORNING 3912) en una concentración de 1x10⁵ células/ml y se incuban a 37°C durante 16-18 h en presencia de un 5% de CO₂. Se transfieren 20 µl de la solución diluida del compuesto a la placa del cultivo celular y se incuban durante 17-18 h. Después de separado el medio y de fijar con formaldehído (paraformaldehído al 3,7% en TBS), se tratan las células de las placas con 180 µl de MeOH -20°C y se incuban a t.amb. durante 5 min. El lisado celular se incubaba a 40°C durante 4 h con 75 µl de una solución de anticuerpo primario de anti-tubulina acetilada y de anticuerpo secundario conjugado con HRP (1:750 anti-tubulina acetilada, 1:750 IgG anti-ratón conjugada con HRP en tampón de dilución de anticuerpos que no contiene azida sódica). Añadiendo al sustrato HRP el reactivo de quimioluminiscencia intensificada (ECL) (GE Healthcare) se genera una luminiscencia correspondiente al nivel de acetilación de la tubulina. De este modo se añaden 75 µl de ECL a los hoyos e inmediatamente después se cuantifica la luminiscencia de cada hoyo con el lector de placas. En base a la lectura de la luminiscencia, se calculan las IC₅₀ de los compuestos ensayados con respecto a la HDAC6 trazando la curva con el programa informático Xlfit 4.0. % de inhibición = [señal(muestra)-promedio(fondo)]*100/[promedio(pico)-promedio(fondo)]

25 Tabla 2. Inducción de la acetilación de la tubulina con los nuevos compuestos: ensayo cyto blot de acetilación de tubulina

ejemplo nº	EC ₅₀ tub-ac (µM)	ejemplo nº	EC ₅₀ tub-ac (µM)	ejemplo nº	EC ₅₀ tub-ac (µM)
1	12,45	20	6,20	42	1,72
2	5,47	21	9,53	43	3,85
3	1,86	22	6,00	44	3,90
4	0,46	24	1,18	45	3,43
5	5,00	25	6,20	46	4,86
6	2,07	26	1,52	47	3,42
7	0,73	27	1,90	48	6,20
8	0,83	28	5,47	49	4,30
9	1,68	29	1,43	50	6,43
10	1,31	30	0,60	51	5,20
11	5,10	31	6,70	52	3,74
12	0,97	32	5,20	53	11,82
13	8,70	34	7,86	54	3,39
14	4,95	35	0,93	55	2,69
15	0,93	36	2,25	56	3,43
16	3,46	38	0,93	57	7,13
17	2,30	39	4,20	58	5,36
18	1,37	40	0,99	59	7,99

19	5,00	41	1,07	65	10,58
----	------	----	------	----	-------

Inducción del gen informan p21 con los nuevos compuestos

5 Como sustituto de la inhibición de las HDAC1/2/3 en las células se realiza la inducción del p21 como contraste para evaluar la selectividad de los compuestos de la presente invención con respecto a la HDAC6 o la HDAC8. A diferencia de los controles positivos MS275 y SAHA, ninguno de los compuestos de la presente invención presenta una actividad comparable de inducción del p21 en concentraciones de 3 μ M, 10 μ M y 30 μ M.

10 Se prueban los nuevos compuestos de la presente invención para determinar su capacidad de inducir la expresión del gen p21 realizando un ensayo del gen informante con participación de células HeLa transfectadas con un constructo de luciferasa y promotor de p21. El promotor de p21 contiene el sitio de unión Sp1/Sp3 de la HDAC pero no el sitio de unión p53 situado en posición anterior (upstream). Resumiendo, el día anterior a la transfección se siembran las células HeLa a razón de 11.000 células/hoyo en una placa de cultivo de 96 hoyos y se incuban a 37°C con un 5 % de CO₂ durante una noche. Se prepara un medio de transfección antes de realizar esta con arreglo al procedimiento siguiente: (1) se mezclan suavemente 5 μ l de DMEM sin suero, 0,15 μ l del reactivo Fugene 6, 40 ng de p21-luc, 10 ng de GFP y se incuban a t.amb. durante 30 minutos; (2) después se añaden 98 μ l de DMEM (con un 10% de FBS, 1 % de penicilina y estreptomina) al complejo de DNA:reactivo Fugene 6 y se mezclan suavemente. Para la transfección se separa el medio y se sustituye por 100 μ l/hoyo de un medio de transfección, que se ha preparado con arreglo al procedimiento anterior. Después de incubación las células a 37°C durante 24 horas en un 5% de CO₂, se añaden medio fresco y los compuestos de ensayo a los hoyos y se siguen incubando las células a 37°C durante 15 horas con un 5% de CO₂. Se someten las células a la lisis añadiendo 80 μ l/hoyo de de un reactivo de lisis de cultivos celulares (Promega). Se toman 50 μ l de cada lisado para la detección GFP empleando una longitud de onda de excitación de 486 nm y una longitud de onda de detección de 527 nm. Después se añaden 100 μ l del reactivo del ensayo de luciferasa (Promega) a cada 20 μ l de lisado celular para la detección en el luminómetro. Los compuestos de esta invención descritos en los ejemplos y tablas anteriores presentan una débil actividad de inducción del p21, comprendida aprox. entre el 0% y el 50% con respecto al inhibidor ya conocido de la HDAC (MS-275) para concentraciones de 1 μ M, 3 μ M y 10 μ M. La actividad de inducción que despliegan los compuestos representativos específicos se recoge en la tabla 3.

30 **Tabla 3.** Inducción del gen informante p21 con los nuevos compuestos en potencia relativa con respecto al MS-275

ejemplo nº	p21 RP3*	p21 RP10*	p21 RP30*
1	-0,07	-0,01	-0,01
2	0,26	-0,06	-0,04
3	0,08	-0,08	-0,06
4	-0,02	-0,08	-0,06
5	-0,09	-0,01	0,00
6	0,18	0,03	-0,01
7		-0,01	-0,05
8	-0,12	-0,06	-0,19
9	-0,21	-0,03	-0,10
10	-0,58	-0,08	
11	-0,13	-0,18	-0,18
12	0,10	0,00	-0,10
13	-0,22	-0,20	-0,23
14	-0,68	-0,59	-0,49
15	0,30	0,00	0,00
16	1,50	0,40	0,30
17	-0,56	-0,47	-0,45
18	0,43	0,06	-0,06
19	-0,18	-0,26	-0,29
20	-0,71	-0,44	-0,40
21	-0,24	-0,28	-0,32
22	-0,87	-0,59	-0,52
23	0,30	0,00	-0,10
24	-0,33	-0,02	
25	0,30	0,13	0,08
26	0,68	0,20	-0,05
27	0,35	0,05	-0,09
28	-0,20	-0,19	-0,24
29	0,39	0,07	-0,02
30	0,40	0,10	-0,03

31	0,18	0,19	0,12
32	0,26	0,15	-0,04
33	0,19	-0,20	-0,25
34	0,42	0,31	-0,02
35	-0,86	-0,30	
36	-0,38	-0,10	
37	-0,18	-0,05	
38	0,15	0,05	0,02
39	0,08	0,03	0,04
40	0,18	0,26	0,38
41	-0,15	0,35	0,05
42	0,52	0,31	0,01
43	0,13	0,08	-0,04
44	0,63	0,32	0,56
45	0,18	0,18	0,46
46	0,49	0,15	0,01
47	0,08	0,01	-0,04
48	0,41	0,17	0,17
49	0,50	0,08	0,00
50	0,26	0,03	-0,01
51	0,20	0,03	0,00
52	0,12	0,01	-0,02
53	0,18	0,03	0,02
54	0,03	0,03	0,07
55	0,50	0,13	0,06
56	0,04	0,05	0,12
57	0,07	0,01	0,04
58	0,03	-0,03	0,01
59	0,20	0,08	0,15
60	0,46	0,10	0,04
61	0,21	0,07	0,04
62	0,13	0,02	0,01
63	0,11	0,04	0,01
64	-0,02	0,06	0,04
65	0,41	0,26	0,46
66	-0,02	-0,03	0,02

Nota: el p21 RP3 representa el nivel de gen relativo del p21 inducido por un compuesto de ejemplo individual comparado con el MS275 para concentraciones de 3 μM ; el p21 RP10 representa el nivel de gen relativo del p21 inducido por un compuesto de ejemplo individual comparado con el MS275 para concentraciones de 10 μM ; el p21 RP30 representa el nivel de gen relativo del p21 inducido por un compuesto de ejemplo individual comparado con el MS275 para concentraciones de 30 μM ;

Ensayo de evaluación de la morfología de diferenciación

- 5 Se prueban los nuevos compuestos para determinar su capacidad de inducir la diferenciación de las células del neuroblastoma. Se siembran las células del neuroblastoma BE(2)-C en una placa de cultivo de 6 cm a razón de 20000 células/ml y se incuban a 37°C con un 5% de CO₂ durante una noche. Se añaden a la placa diferentes concentraciones de compuestos y se emplea como control positivo el ácido 13-cis-retinoico (13-cRA). Se cultivan las células durante 6 d más. Se sustituye el medio cada dos días al tiempo que se añade compuesto fresco. El día 3 y el día 6 se observa con el microscopio la morfología celular. Se cuentan y evalúan extensiones de neuritas con una puntuación de 0 a 5. La puntuación 0 se asigna al control negativo DMSO, mientras que al control positivo del ácido 13-cis-retinoico se le concede una puntuación de 5.

Ensayo anti-proliferativo WST y evaluación del sinergismo inhibitor del crecimiento entre los nuevos compuestos y el bortezomib (Velcade) en líneas celulares de mieloma múltiple

- 15 Se prueban los nuevos compuestos de la presente invención para determinar su capacidad de inhibir el crecimiento de las líneas celulares del mieloma múltiple efectuando los ensayos de inhibición "in vitro" que se describen a continuación.
- 20 Se siembran las células en placas de cultivo de 96 hoyos (200 μl /hoyo en diferentes concentraciones de siembra, en función del tipo de células) y se incuban a 37°C durante una noche con un 5% de CO₂. Después de añadir los compuestos diluidos a las células (se mantiene la concentración de DMSO por debajo del 0,5%), se incuban las células a

37°C con un 5% de CO₂ durante 72 horas. Se determinan los efectos en la proliferación por adición del reactivo CCK-8 (Dojindo) con arreglo a las instrucciones del fabricante, después se realiza la incubación a 37°C con un 5% de CO₂ durante 2 horas y finalmente se registra la absorbancia a 450 nm empleando un lector de placas ELISA.

- 5 Se prueban los nuevos compuestos para determinar su efecto sinérgico "in vitro" con el Velcade en las células del mieloma múltiple. Resumiendo, se siembran las células de mieloma múltiple (RPMI-8226, OPM-2 o NCI-H929) en una placa de 96 hoyos a razón de 18000-20000 células por hoyo. Se determinan las CI₅₀ de estos compuestos con respecto a las células de mieloma mediante un ensayo WST. En base a los datos de CI₅₀, se determina que una serie conveniente de diluciones del compuesto inhiben la viabilidad celular entre un 20 % y un 70 %. El compuesto ensayado y el Velcade se emplean con el mismo factor de dilución para el tratamiento de combinación. De modo similar al ensayo WST, tanto el Velcade como el compuesto ensayado se añaden a las células en una serie de concentraciones de dilución. Después de 72 h de tratamiento y de una incubación de 2 h con el reactivo CCK8 a 37°C se determina la viabilidad celular a 450 nm en un aparato SpectraMAX 190. El sinergismo entre los compuestos ensayados y el Velcade se analiza con el programa informático Calcsyn. Un índice de combinación inferior a 1 indica que existe sinergismo entre el nuevo compuesto y el Velcade, que se ilustra también con las notas que siguen.

$$CI = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2} + \frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

- 20 Notas: Chou y Talalay propusieron en 1983 la designación de CI (índice de combinación) = 1 como efecto aditivo. CI < 1, = 1 y > 1 indican sinergismo, efecto aditivo y antagonismo, respectivamente (Chou, T.-C. y Talalay, P., Trends Pharmacol. Sci. 4, 450-454, 1983). Dicho índice puede calcularse con la ecuación anterior. Esta ecuación indica que el fármaco 1, (D)1, y el fármaco 2, (D)2, (en los numeradores) en combinación inhiben un x% en el ensayo actual. Por consiguiente, el x% de inhibición observado experimentalmente puede que no sea un número entero, sino que lo más frecuente será que sea una fracción decimal. (Dx)1 y (Dx)2 (en los denominadores) de esta ecuación son las dosis del fármaco 1 y del fármaco 2 que, por sí solas, inhiben un x%, respectivamente.

Los efectos sinérgicos se representan en la figura 1 y la figura 2.

- 30 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la HOAC6 o la HOAC8 que tienen actividad anti-proliferativa y que inducen la diferenciación, lo cual se traduce en la inhibición de la proliferación de células tumorales y en la inducción de la apoptosis. Estos compuestos son útiles por lo tanto para el tratamiento de enfermedades, tales como el neuroblastoma y el mieloma múltiple en humanos o en animales.

Ejemplo A (formulación de tableta)

- 35 Se puede emplear un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas que tengan la siguiente composición:

	<u>por tableta</u>
ingrediente activo	200 mg
40 celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

45	425 mg

Ejemplo B (formulación de cápsula)

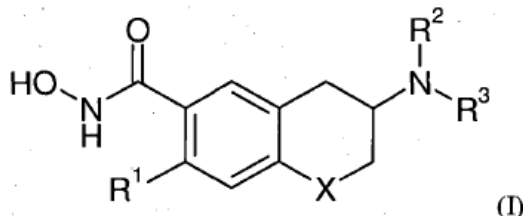
Se puede emplear un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas que tengan la siguiente composición:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
55 estearato magnésico	0,5 mg

	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

en la que:

X es -CH₂-, oxígeno o -NR⁴;

R¹ es hidrógeno o halógeno;

10 R² es hidrógeno; o alquilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno;

R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, dialquilamino, aminoalquilo, ciano o fenoxi;

piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por nitro o trifluorometilo;

15 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcoxipiridinilo, halopiridinilo, morfolinipiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, nitro, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi;

quinazolin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno;

fenilalquenilcarbonilo;

fenilalquilcarbonilo;

20 fenilalcoxicarbonilo;

fenilcarbonilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, alquilo, trifluorometilo, alcoxi, trifluorometoxi, ciano, dialquilamino o fenilo;

piridinilalquenilcarbonilo;

piridinilalquilcarbonilo;

25 piridinilalcoxicarbonilo;

alquilsulfonilo;

fenilsulfonilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alcoxi, ciano, dialquilamino o dialquilaminoalquilo;

o piridinilsulfonilo;

30 R⁴ es hidrógeno o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o los estereoisómeros del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

X es -CH₂-, oxígeno o -NR⁴;

35 R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno; o alquilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno;

R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por halógeno, nitro o ciano;

piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por nitro;

40 pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por alquilo, trifluorometilo, alcoxi, fenoxi, piridinilo, alquilpiridinilo, alcoxipiridinilo, halopiridinilo, morfolinipiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por alquilo, halógeno, dialquilamino, alcoxi, trifluorometilo o fenoxi;

quinazolin-2-ilo sustituido por halógeno;

alcoxifenilcarbonilo;

halofenilcarbonilo;

45 trifluorometilfenilcarbonilo; fenilfenilcarbonilo;

piridinilalquenilcarbonilo;

piridinilalcoxicarbonilo; alquilsulfonilo;

fenilsulfonilo, dicho fenilo es sustituido una o dos veces por halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi o alcoxi;

o piridinilsulfonilo;

50 R⁴ es hidrógeno o alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o los estereoisómeros del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es hidrógeno o flúor; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.

55

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R² es hidrógeno; o metilo, con la condición de que X sea -CH₂- u oxígeno; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

- 5 R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por flúor, cloro, bromo, nitro o ciano; piridin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por nitro; pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por metilo, trifluorometilo, etoxi, fenoxi, piridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, cloropiridinilo, morfolinilpiridinilo, naftilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por metilo, flúor, cloro, dimetilamino, metoxi, trifluorometilo o fenoxi;
- 10 fluorquinazolin-2-ilo; piridiniletencilcarbonilo; piridinilo metoxycarbonilo; metoxifenilcarbonilo; clorofenilcarbonilo; trifluorometilo fenilcarbonilo; fenilo fenilcarbonilo; butilsulfonilo; fenilsulfonilo, dicho fenilo está sustituido una o dos veces por flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi;
- 15 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que:

- R³ es fenilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por bromo; pirimidin-2-ilo, sin sustituir o sustituido una o dos veces por metilo, trifluorometilo, etoxi, piridinilo, metilpiridinilo, metoxipiridinilo, cloropiridinilo, morfolinilpiridinilo, quinolinilo, fenilo o fenilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido una o dos veces por metilo, flúor, cloro, dimetilamino o metoxi;
- 20 fluorquinazolin-2-ilo; piridiniletotoxicarbonilo; metoxifenilcarbonilo; butilsulfonilo; o fenilsulfonilo, dicho fenilo está sustituido una o dos veces por flúor, cloro, trifluorometilo o metoxi;
- 25 y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 5.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R⁴ es hidrógeno o metilo; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.

- 30 8. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, elegido entre:

- hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 35 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 40 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 45 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 50 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 55 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 60 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 65 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;

- hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-piridin-3-il-acriloilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
- 5 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 10 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 15 hidroxiamida del ácido 7-((piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 20 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluormetil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
- 25 ácido 3-[[bifenil-4-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
- 30 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-6-carboxílico.
9. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, elegido entre:
- 35 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 40 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 45 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 50 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 55 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
- hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 60 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- 65 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 5 hidroxiamida del ácido 3-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-6-carboxílico.

10

10. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, elegido entre:

hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 15 hidroxiamida del ácido 7-((4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 20 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 25 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 30 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 35 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 40 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 45 hidroxiamida del ácido 7-((4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
 50 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 55 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 60 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 65 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;

- hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 5 hidroxiamida del ácido 3-((bifenil-4-carbonil)-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico.

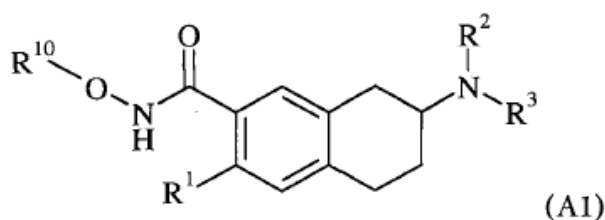
11. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, elegido entre:

- 10 hidroxiamida del ácido 7-((4-fluor-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-bromo-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-nitro-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-4-ciano-fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 15 hidroxiamida del ácido 7-((5-nitro-piridin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metoxi-6-metil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 20 hidroxiamida del ácido 7-((4-p-tolil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 25 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-dimetilamino-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-fluor-4-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2,4-dicloro-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 30 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(3-cloro-4-fluor-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 35 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 40 hidroxiamida del ácido 7-[4-(6-morfolino-piridin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-metil-6-fenoxi-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-naftalen-2-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-quinolin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((6-fluorquinazolin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 45 hidroxiamida del ácido 7-[metil-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-piridin-3-il-acriloilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 7-((hidroxicarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbamato de piridin-3-ilmetilo;
 hidroxiamida del ácido 7-((butano-1-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 50 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-difluor-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 55 hidroxiamida del ácido 7-((2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((3,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((piridina-3-sulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-fluor-7-(4-fenil-pirimidin-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 7-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 60 hidroxiamida del ácido 7-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-3-fluor-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((piridin-3-il-pirimidina-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-metoxi-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 65 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;

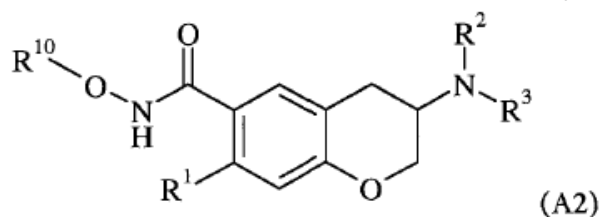
hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dicloro-benzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-(((bifenil-4-carbonil)-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-fluor-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 5 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico;
 hidroxiamida del ácido 3-((4-cloro-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-carboxílico; e
 hidroxiamida del ácido 3-((4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-cromano-6-6-carboxílico.

12. Un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que consta de uno de los pasos siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (A1) o (A2)

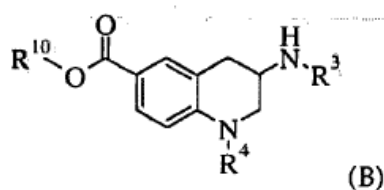


o



en presencia de una base e hidroxiamina;

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



en presencia de una base e hidroxiamina;

en las que R¹, R², R³, R⁴ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, y R¹⁰ es alquilo.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso de medicamento.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso en el tratamiento del cáncer, en particular del mieloma múltiple.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en particular del neuroblastoma o del mieloma múltiple.

5 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como medicamento en el tratamiento del cáncer, en particular del neuroblastoma o del mieloma múltiple.

Figura 1

Curva dosis-efecto

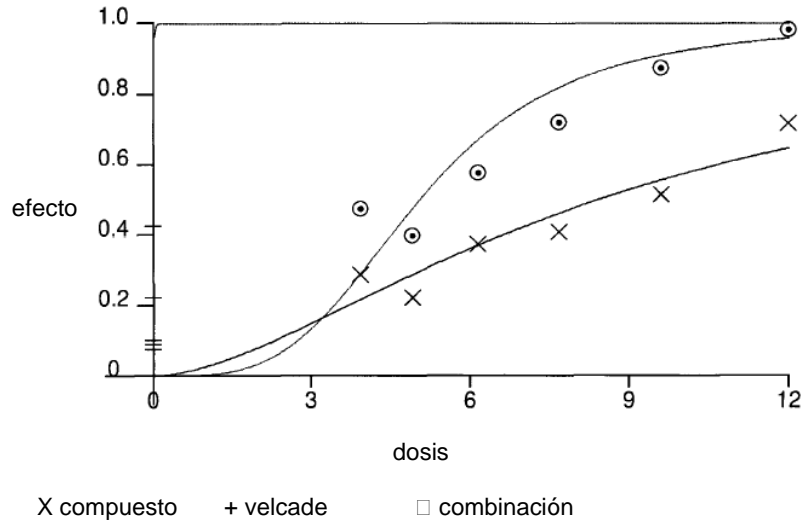


Figura 2

