

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 056**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/IB2013/058992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14049578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13812086 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2900635**

54 Título: **Nuevos compuestos antiinvasivos**

30 Prioridad:

28.09.2012 EP 12186684

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2017

73 Titular/es:

**ABIVAX (25.0%)
5 rue de la Baume
75008 Paris, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%);
INSTITUT CURIE (25.0%) y
UNIVERSITE DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**ROUX, PIERRE;
MAHUTEAU, FLORENCE;
NAJMAN, ROMAIN;
GADEA, GILLES;
TAZI, JAMAL;
SCHERRER, DIDIER;
BROCK, CARSTEN y
CAHUZAC, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 598 056 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos antiinvasivos.

La presente invención se refiere, en general, al uso de compuestos para la fabricación de composiciones útiles para tratar el cáncer.

5 En la mayoría de los tumores malignos, la mortalidad no se debe al tumor primario sino más bien a las metástasis derivadas. Esta progresión maligna que conduce a la invasión del tumor y se define clínicamente por la aparición de metástasis es el resultado final de la pérdida primaria de adhesión celular y aumento de motilidad celular, lo que permite que las células invasivas salgan del sitio del tumor inicial y colonicen diversos tejidos objetivo.

10 Las metástasis se consideran una característica recurrente del progreso maligno no controlado del cáncer. Durante este procedimiento, las células tumorales completan su transformación maligna aumentando su capacidad migratoria. Las células cancerosas se pueden diseminar después y establecer centros tumorales en sitios más lejanos. La propagación de las células cancerosas en el organismo es el resultado de una serie de acontecimientos denominados "cascada metastásica": invasión de los tejidos alrededor del tumor, intravasación venosa o linfática, migración y establecimiento en un lugar distante de una nueva colonia que escapa de todos los mecanismos de defensa del organismo.

15 La invasión metastásica, contra la que no hay una opción terapéutica eficaz disponible en la actualidad, es con diferencia la principal causa de muerte. Debido a la frecuencia de los tumores malignos diagnosticados en la fase metastásica y al estancamiento terapéutico que representan, el desarrollo de moléculas que fijen como objetivo de manera específica la invasión metastásica es así un requerimiento crucial para un avance importante en los tratamientos del cáncer.

20 El documento de patente internacional WO 2009/087238 describe compuestos que pueden ser útiles para tratar el cáncer. Como resulta del ejemplo 17 en la presente memoria después, se proporcionan datos comparativos en los que un compuesto cerrado como se describe en dicho documento es sorprendentemente menos activo en ensayos de invasión que un compuesto reivindicado.

25 Ahora se ha encontrado que los derivados de fórmula (I) como se define de ahora en adelante pueden prevenir, como se ilustra en los datos experimentales de ahora en adelante, el progreso invasivo de los tumores malignos metastásicos y sobre la base de dicha actividad, los compuestos son útiles en el tratamiento del cáncer.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como tales, como se define a continuación.

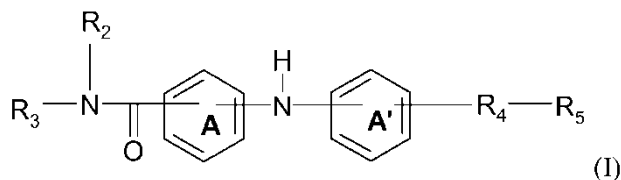
30 Además, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define a continuación para el uso como medicinas y más en particular para uso para prevenir y/o inhibir y/o tratar el cáncer.

35 La presente invención se refiere además a compuestos para uso en un método para prevenir, inhibir o tratar el cáncer, que comprende al menos una etapa que consiste en administrar a un paciente que padece el mismo, una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la fórmula (I) a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos de fórmula (I).

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de dichos compuestos de fórmula (I).

40 Según un aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que

A y A' representan independientemente un grupo fenileno o un grupo piridileno;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);

45 R₃ es un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo o un grupo 5-pirimidinilo;

R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

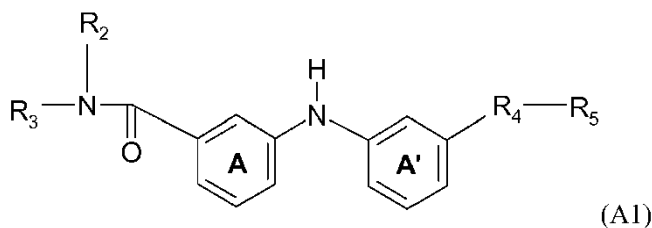
R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 1 a 4, representando R₆ y R₇ independientemente un grupo alquilo (C₁-C₄) o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino

5

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que el grupo -NH- entre A y A' y el grupo -R₄-R₅ están en posición meta entre sí con respecto a A'.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (A1):



10

en la que A, A', R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente.

La presente invención incluye las realizaciones que se describen de ahora en adelante en las que las posiciones de los grupos de sustitución en A y A' están en conformidad con la estructura de fórmula (A1) como se describió anteriormente, es decir, posición meta en A y posición meta en A'.

15 Según otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, en el que:

A y A' representan independientemente un grupo fenileno o un grupo piridileno;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

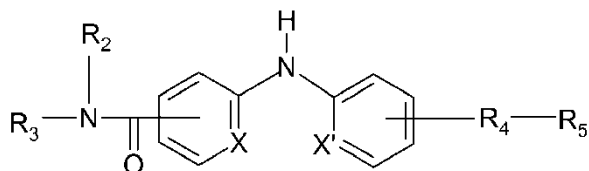
R₃ es un grupo 2-piridilo, un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo;

20 R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 2 a 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Según un aspecto más preferido, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I')



en el que:

X y X' son independientemente CH o N;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

30 R₃ es un grupo 2-piridilo, un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo;

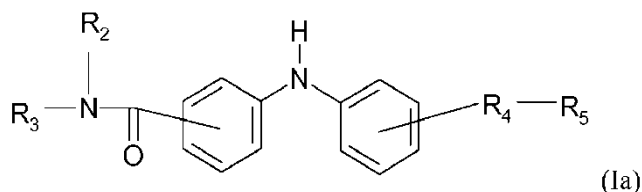
R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 2 a 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

35

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según una realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente;

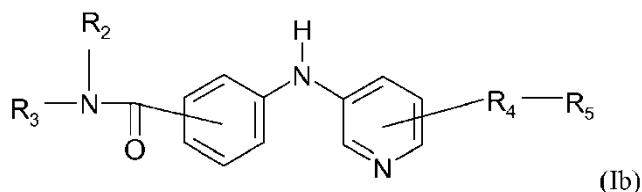
5 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) en la que el grupo -R₄-R₅ está en posición meta con respecto al grupo -NH- entre los dos grupos fenilo.

Según una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) como se definió anteriormente, en la que R₄ es un grupo carbonilo y R₂, R₃ y R₅ son como se definió anteriormente,

10 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se describe un compuesto de fórmula (Ib):



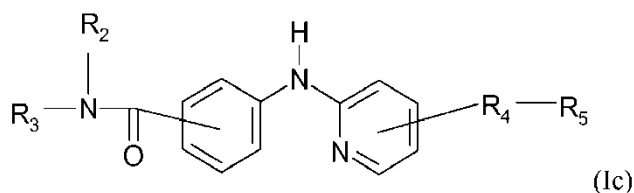
en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente;

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) en la que el grupo -R₄-R₅ está en posición meta con respecto al grupo -NH- entre el grupo fenilo y el grupo piridino.

Más preferiblemente, en la fórmula (Ib), R₂ es un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo 4-piridilo; R₄ es un grupo carbonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, y representando R₆ y R₇ un grupo etilo o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Según otra realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ic):



en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente;

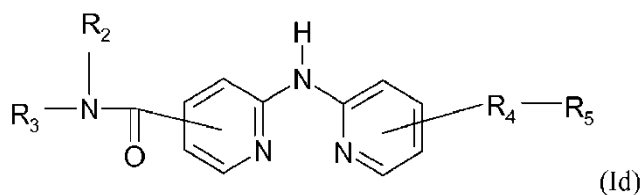
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ic) en la que el grupo -R₄-R₅ está en posición meta con respecto al grupo -NH- entre el grupo fenilo y el grupo piridino.

Según una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ic) como se definió anteriormente, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₃ es un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo; R₄ es un grupo carbonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que es un grupo 4-metilpiperazinilo o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

Según otra realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (Id):



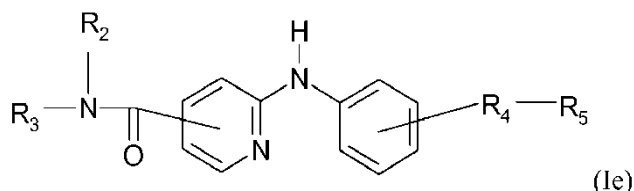
en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente;

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Id) en la que el grupo -R₄-R₅ está en posición meta con respecto al grupo -NH- entre los dos grupos piridino.

10 Según una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Id) como se definió anteriormente, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo 4-piridilo; R₄ es un grupo carbonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que es un grupo 4-metilpiperazinilo o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según otra realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (Ie):



en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definió anteriormente;

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Según una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) en la que el grupo -R₄-R₅ está en posición meta con respecto al grupo -NH- entre el grupo fenilo y el grupo piridino.

20 Según una realización más preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ie) como se definió anteriormente, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo 4-piridilo; R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Según una realización preferida de la presente invención, se elige un compuesto de fórmula (I) entre:

- (1) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- 25 - (2) 3-((4-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (3) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (4) *N*-(piridin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)benzamida
- (5) 3-((3-(*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (6) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- 30 - (7) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (8) 3-((3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (9) 3-((3-(*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il) benzamida
- (10) 3-((3-(*N*-(2-(piperidin-1-il)etil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (11) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- 35 - (12) 3-((3-(*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida

- (13) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (14) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (15) 4-((3-(*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (16) *N*-(piridin-4-il)-4-((3-(*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)sulfamoil)fenil)amino)benzamida
- 5 - (17) 3-((3-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (18) *N*-metil-*N*-(piridin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)benzamida
- (19) 3-((3-(*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (20) *N*-metil-3-((3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (21) *N*-metil-3-((3-((3-(piperidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- 10 - (22) *N*-metil-3-((3-((3-morfolinopropil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (23) *N*-metil-3-((3-(*N*-(3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (24) *N*-metil-3-((3-(*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (25) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (26) 3-((3-(*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida
- 15 - (27) 3-((3-(*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida
- (28) *N*-(pirimidin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)benzamida
- (29) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (30) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (31) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- 20 - (32) *N*-(3-(dietilamino)propil)-5-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)nicotinamida
- (33) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)isonicotinamida
- (34) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((3-(piridin-4-il)carbamoil)-fenil)amino) isonicotinamida
- (35) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
- (36) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
- 25 - (37) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)amino) picolinamida
- (38) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)amino) isonicotinamida
- (39) 2-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)isonicotinamida
- (40) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
- (41) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) isonicotinamida
- 30 - (42) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil) amino)isonicotinamida
- (43) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)picolinamida
- (44) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)isonicotinamida
- (45) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)isonicotinamida
- (46) 2-((3-(*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida
- 35 - (47) 2-((3-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida
- (48) 2-((3-((3-morfolinopropil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il) isonicotinamida

- (49) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida
- (50) *N*-(piridin-4-il)-2-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)isonicotinamida
- (51) 2-((3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida

5 Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, adecuadas, de compuestos de fórmula (I) incluyen: hidrobromuro, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, hidrocloreuro, tartrato, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

10 Los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) y o sales de los mismos pueden formar solvatos (por ej., hidratos) y la invención incluye todos esos solvatos.

Por lo tanto, la presente invención se extiende a los compuestos (1) a (51), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos e hidratos de los mismos, como tales.

En el contexto de la presente invención, el término:

15 - "alquilo (C₁-C₄)" como se usa en la presente memoria se refiere respectivamente a hidrocarburo saturado, secundario o terciario, normal, C₁-C₄. Son ejemplos, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo,

y

- "paciente" se puede extender a seres humanos o mamíferos, tales como gatos o perros.

20 Un compuesto de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) puede comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Pueden existir así en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

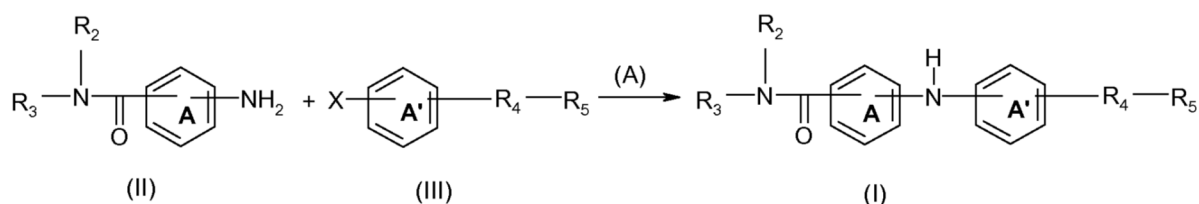
Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) para uso como una medicina.

25 Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) para uso para prevenir y/o inhibir y/o tratar el cáncer.

Según la presente invención, el término "prevenir" o "prevención" significa reducir el riesgo de comienzo o retardo de la aparición de un fenómeno determinado, es decir, un cáncer.

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos convencionales de síntesis orgánica practicados por los expertos en la materia. Las secuencias de reacción generales indicadas en líneas generales a continuación representan un método general útil para preparar los compuestos de la presente invención y no están destinados a limitar el alcance o la utilidad.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según el esquema 1 a continuación.

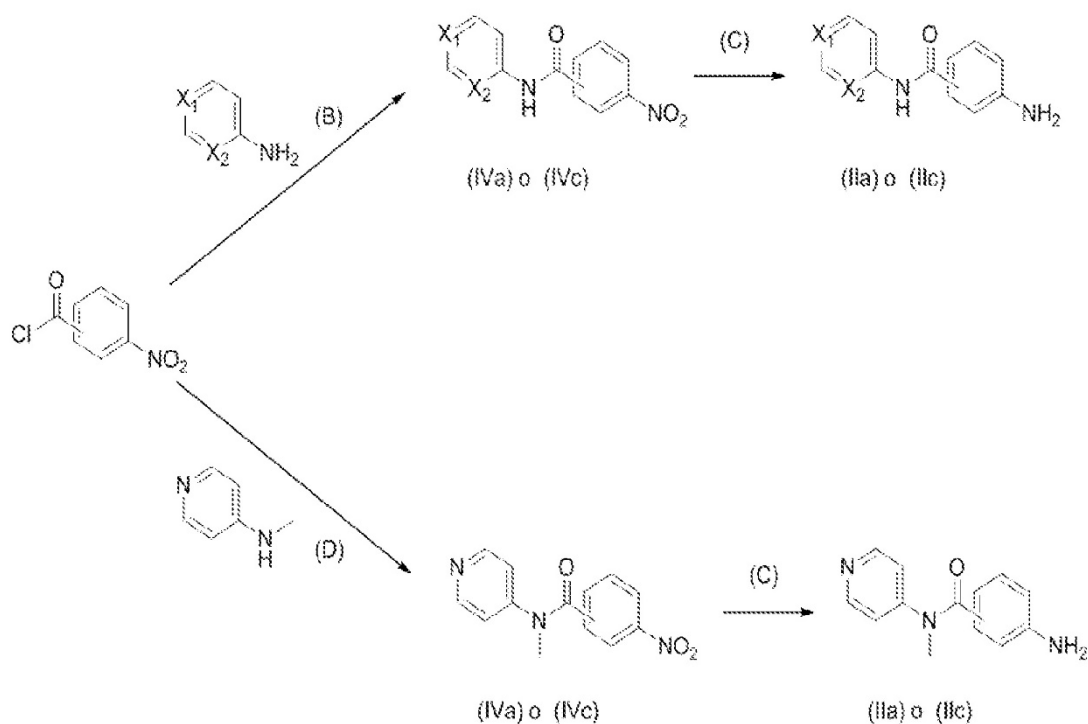


35 Esquema I

La síntesis se basa en una reacción de acoplamiento que parte de un compuesto aromático halogenado de fórmula (III), en la que R₄ y R₅ son como se definió anteriormente y X es un átomo de cloro, un átomo de yodo o un átomo de bromo.

40 Según la ruta (A), se pone el compuesto de fórmula (III) en un disolvente prótico tal como *terc*-butanol. El compuesto de fórmula (II) en la que R₂, R₃ y A son como se definió anteriormente, se añade después en una relación molar que oscila de 1 a 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (III) en presencia de una base inorgánica, tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en una relación molar que oscila de 1 a 2, en presencia de una difosfina, tal como Xantphos (4,5-

- 5 Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) o X-Phos (2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo) en una cantidad que oscila de 2% en moles a 10% en moles relativo a la cantidad total de compuesto de fórmula (III) y en presencia de un catalizador organometálico, tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂dba₃ en una cantidad que oscila de 2% en moles a 10% en moles relativo a la cantidad total de compuesto de fórmula (III). Se puede calentar después la mezcla de reacción a una temperatura que oscila de 80 a 120°C, por ejemplo, a 90°C y agitar durante un tiempo que oscila de 15 a 25 horas, por ejemplo durante 20 horas, en gas inerte y por ejemplo argón. Se puede concentrar la mezcla de reacción a presión reducida y se puede diluir el residuo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. Se puede lavar la fase orgánica con agua, decantar y secar sobre sulfato de magnesio. Finalmente, se puede secar el sólido a vacío durante la noche para proporcionar producto (I).
- 10 Los compuestos de partida de fórmula (II) y (III) están disponibles o pueden prepararse según métodos conocidos para el experto en la materia.
- Más en particular, los compuestos de fórmula (II) (es decir, respectivamente (IIa) y (IIc)) cuando se usan para preparar compuestos de fórmula (Ia) y (Ic) pueden prepararse según el esquema 2 a continuación.
- 15 Preparación de compuestos intermedios de fórmula (II) para compuestos de fórmula (Ia) y (Ic), siendo uno de X₁ o X₂ N y siendo el otro de X₁ y X₂ CH (R₃ es un grupo piridilo).



Esquema 2

- 20 Como se muestra en el esquema 2, los compuestos intermedios de fórmula (IIa) y (IVa) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ia) según la invención y los compuestos intermedios de fórmula (IIc) y (IVc) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ic) según la invención.

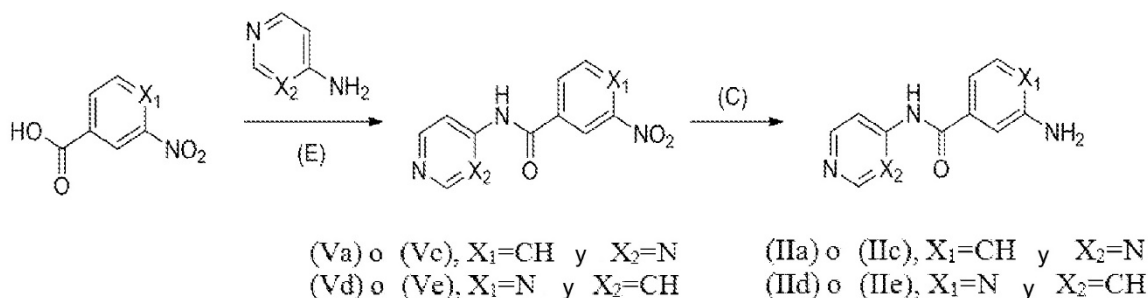
- 25 Según la ruta (B), la aminopiridina, añadida en una relación molar que oscila de 1 a 1,5 con respecto al cloruro de nitrobenzoilo, se pone en una disolución acuosa de base inorgánica tal como hidróxido de sodio en una concentración molar que oscila de 2 M a 5 M. Se añade un disolvente aprótico polar tal como diclorometano a la disolución, se deja enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se puede añadir gota a gota una disolución del cloruro de nitrobenzoilo en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano. Después se puede agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un tiempo que oscila de 15 a 24 horas, por ejemplo 18 horas, en gas inerte, por ejemplo, argón. Se puede filtrar el precipitado resultante, lavar con agua y diclorometano y secar a vacío durante la noche para proporcionar producto (IVa) o (IVc).

- 30 Según la ruta (C), el compuesto de fórmula (IVa) o (IVc) y Pd/C al 10% en una relación que oscila de 2% a 10% relativo a la cantidad de benzamida se pone en un disolvente prótico tal como etanol. Después se puede agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un tiempo que oscila de 5 a 20 horas, por ejemplo, 16 horas en una atmósfera de H₂. Se puede filtrar después la mezcla de reacción y se puede concentrar el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar producto (IIa) o (IIc).

5 Según la ruta (D), se pone 4-(metilamino)piridina en un disolvente aprótico polar tal como diclorometano. El cloruro de nitrobenzoilo se añade después en una relación molar que oscila de 1 a 1,5 con respecto a 4-(metilamino)piridina, en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina en una relación molar que oscila de 1 a 2, en presencia de un catalizador nucleófilo tal como dimetilaminopiridina en una relación molar que oscila de 0,1 a 1. Se puede agitar después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un tiempo que oscila de 5 a 20 horas, por ejemplo, 18 horas, en gas inerte y, por ejemplo, argón. Se puede lavar la fase orgánica con agua, decantar y secar sobre sulfato de magnesio. Finalmente, se puede secar el sólido a vacío durante la noche para proporcionar producto (IVa) o (IVc).

10 Más en particular, los compuestos de fórmula (II), cuando se usan para preparar compuestos de fórmula (Ia) y (Ic) en un caso o (Id) y (Ie) en otro caso, pueden prepararse según el esquema 3 a continuación.

Preparación de compuestos intermedios de fórmula (II) para compuestos de fórmula (Ia) y (Ic), siendo X₁ CH y siendo X₂ N (R₃ es un grupo pirimidinilo) y para compuestos de fórmula (Id) y (Ie), siendo X₁ N y siendo X₂ CH (R₃ es un grupo piridilo).



15 Esquema 3

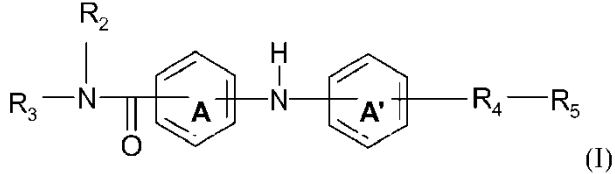
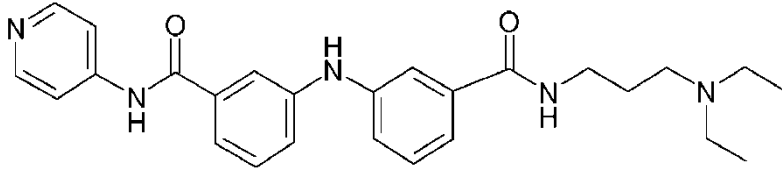
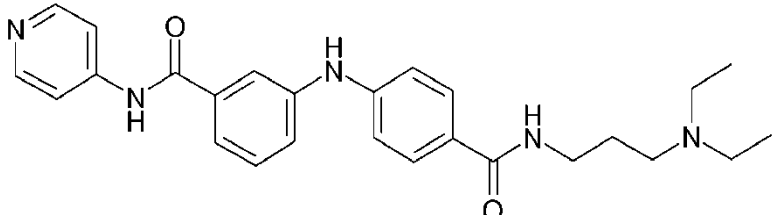
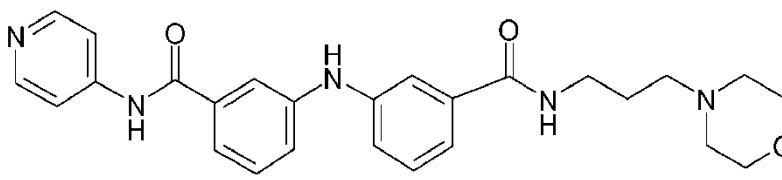
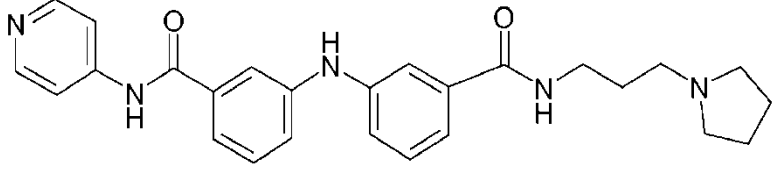
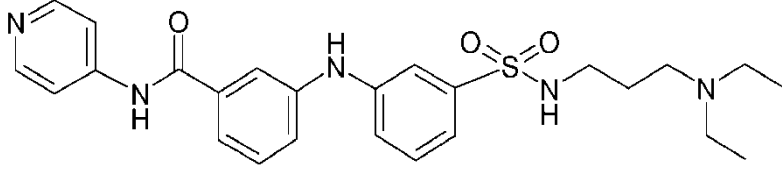
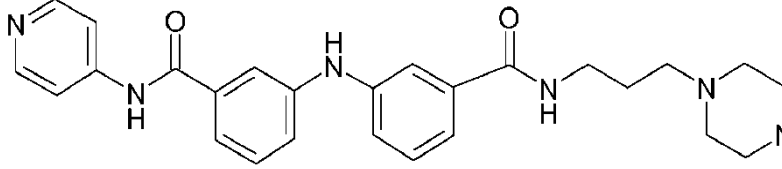
20 Como se muestra en el esquema 3, los compuestos intermedios de fórmula (IIa) y (Va) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ia) según la invención, los compuestos intermedios de fórmula (IIc) y (Vc) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ic) según la invención, los compuestos intermedios de fórmula (IId) y (Vd) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Id) según la invención y los compuestos intermedios de fórmula (IIe) y (Ve) son útiles para preparar compuestos de fórmula (Ie) según la invención.

25 Según la ruta (E), el derivado de ácido carboxílico se pone en un disolvente aprótico polar tales como diclorometano. El amino derivado se añade después en una relación molar que oscila de 1 a 1,5 con respecto al resto ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI.HCl en una relación molar que oscila de 1 a 3, en presencia de una base orgánica tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina en una relación molar que oscila de 1 a 3 y en presencia de un catalizador nucleófilo tal como dimetilaminopiridina en una relación molar que oscila de 0,1 a 1. Se puede agitar después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un tiempo que oscila de 5 a 20 horas, por ejemplo, 18 horas, en gas inerte y, por ejemplo, argón. Se puede filtrar el precipitado resultante y lavar con agua y diclorometano. Se puede lavar con agua el líquido filtrado orgánico, decantar y secar sobre sulfato de magnesio. Finalmente, se pueden recoger los sólidos y secar a vacío durante la noche para proporcionar producto (Va), (Vc), (Vd) o (Ve).

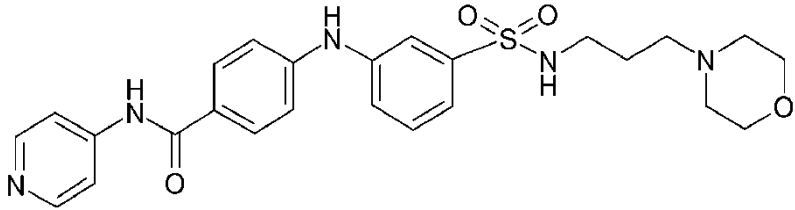
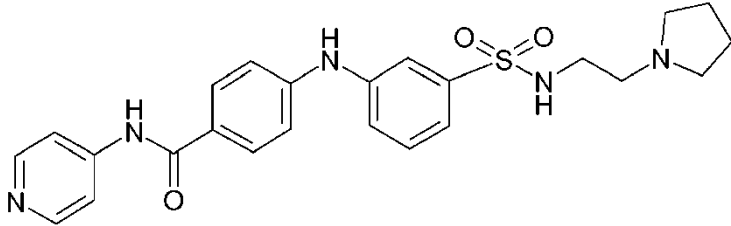
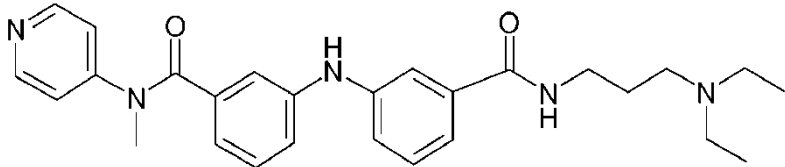
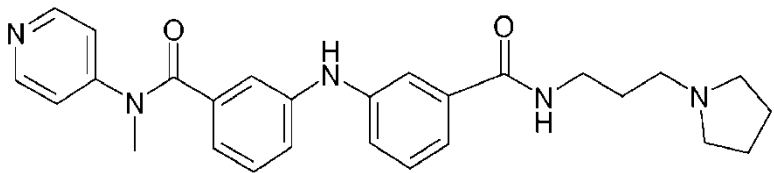
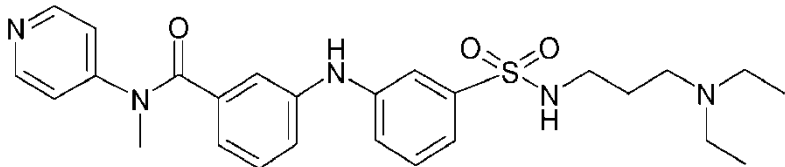
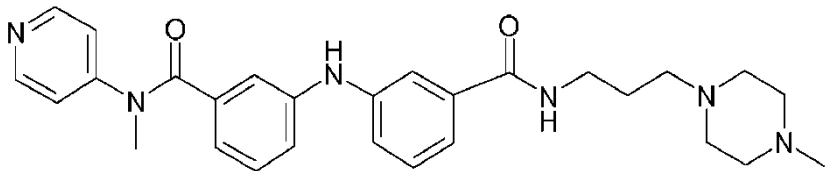
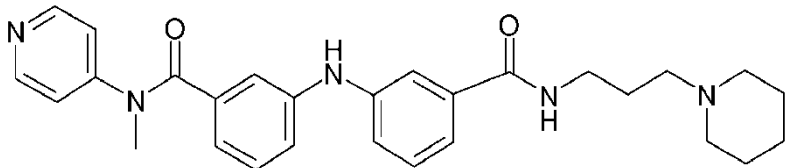
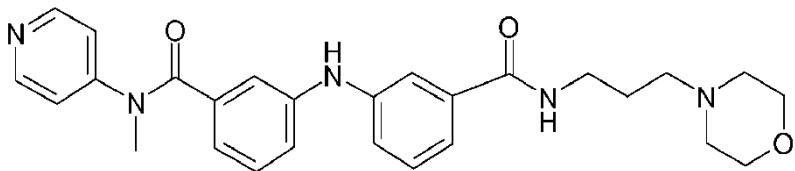
De manera similar, para obtener los compuestos de fórmula (Ib), se puede usar el esquema 2 o el esquema 3.

Las estructuras químicas y los datos espectroscópicos de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se ilustran respectivamente en la siguiente Tabla I y Tabla II.

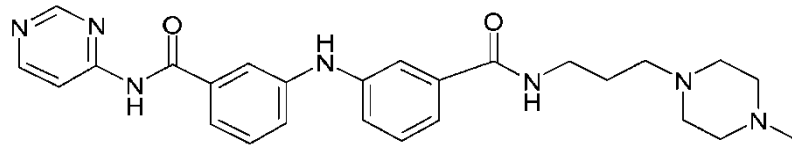
Tabla I

 <p style="text-align: right;">(I)</p>	
Fórmula (Ia)	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via an amide bond to a propyl chain, which is terminated by a piperidine ring.</p>
8	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via an amide bond to a methylpiperazine ring.</p>
9	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via a sulfonamide group to a propyl chain, which is terminated by a piperidine ring.</p>
10	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via a sulfonamide group to an ethyl chain, which is terminated by a piperidine ring.</p>
11	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via an amide bond to a propyl chain, which is terminated by a diethylamino group.</p>
12	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via a sulfonamide group to a propyl chain, which is terminated by a morpholine ring.</p>
13	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via an amide bond to a propyl chain, which is terminated by a diethylamino group.</p>
14	<p>Chemical structure showing a pyridine ring connected via an amide bond to a benzene ring, which is further connected via another amide bond to a second benzene ring. This second benzene ring is connected via an amide bond to a propyl chain, which is terminated by a morpholine ring.</p>

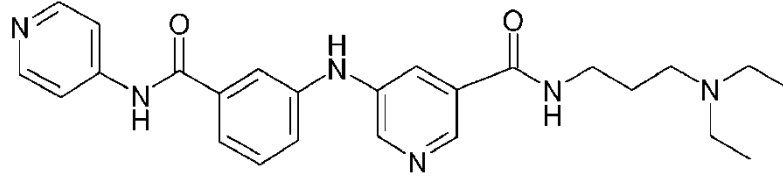
15	 <chem>C1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccc(NC(=O)c3ccc(S(=O)(=O)NCCCN4CCOCC4)cc3)cc2)c5ccncc5</chem>
16	 <chem>C1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccc(NC(=O)c3ccc(S(=O)(=O)NCCN4CCCN4)cc3)cc2)c5ccncc5</chem>
17	 <chem>CCN(CC)CCNC(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(NC(=O)N3C=CC=CC3)cc2)cc1</chem>
18	 <chem>C1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccc(NC(=O)c3ccc(NC(=O)N4CCCN4)cc3)cc2)c5ccncc5</chem>
19	 <chem>CCN(CC)CCNS(=O)(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(NC(=O)N3C=CC=CC3)cc2)cc1</chem>
20	 <chem>CN1CCN(C)CC1CCNC(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(NC(=O)N3C=CC=CC3)cc2)cc1</chem>
21	 <chem>C1CCNCC1CCNC(=O)c1ccc(NC(=O)c2ccc(NC(=O)N3C=CC=CC3)cc2)cc1</chem>
22	 <chem>C1=CC=C(C=C1NC(=O)c2ccc(NC(=O)c3ccc(S(=O)(=O)NCCCN4CCOCC4)cc3)cc2)c5ccncc5</chem>

23	<chem>CN(C)c1ccncc1C(=O)c2ccc(Nc3ccc(S(=O)(=O)NCCCC4CCOCC4)cc3)cc2</chem>
24	<chem>CN(C)c1ccncc1C(=O)c2ccc(Nc3ccc(S(=O)(=O)NCCCC4CCNCC4)cc3)cc2</chem>
25	<chem>CCN(CC)CCCC(=O)c1ccc(Nc2ccc(C(=O)Nc3ccnnc3)cc2)cc1</chem>
26	<chem>CCN(CC)CCCC(=O)c1ccc(Nc2ccc(C(=O)Nc3ccnnc3)cc2)cc1</chem>
27	<chem>C1CCNCC1CCCC(=O)c2ccc(Nc3ccc(C(=O)Nc4ccnnc4)cc3)cc2</chem>
28	<chem>C1CCNC1CCCC(=O)c2ccc(Nc3ccc(C(=O)Nc4ccnnc4)cc3)cc2</chem>
29	<chem>C1CCNCC1CCCC(=O)c2ccc(Nc3ccc(C(=O)Nc4ccnnc4)cc3)cc2</chem>
30	<chem>C1CCOCC1CCCC(=O)c2ccc(Nc3ccc(C(=O)Nc4ccnnc4)cc3)cc2</chem>
31	



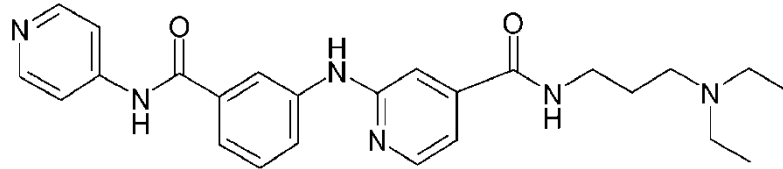
Fórmula (Ib)

32

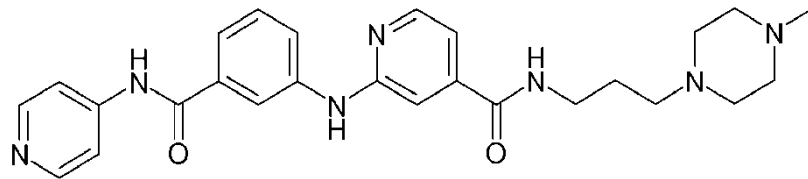


Formula (Ic)

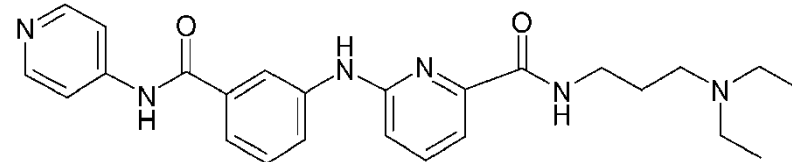
33



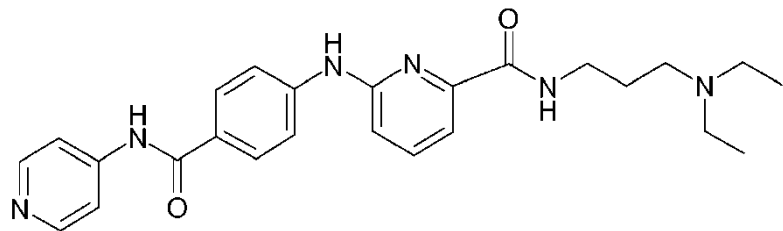
34



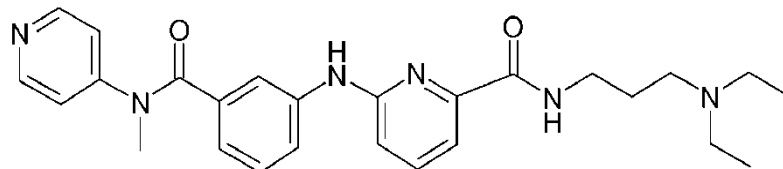
35



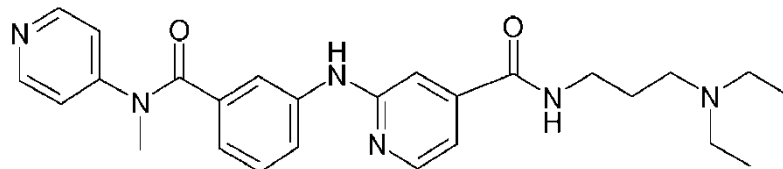
36



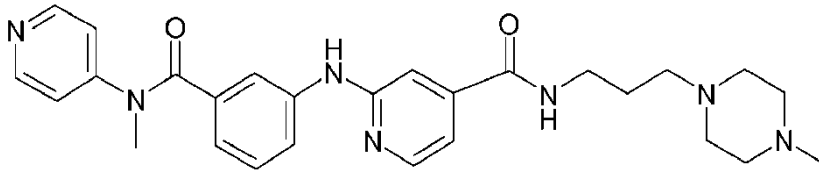
37



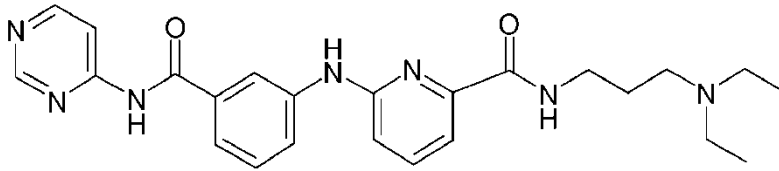
38



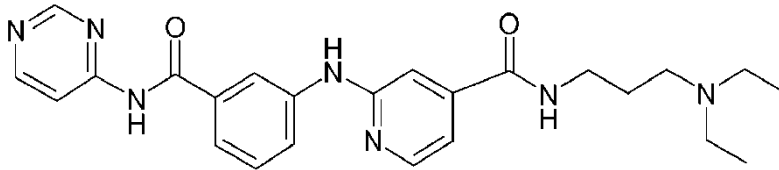
39



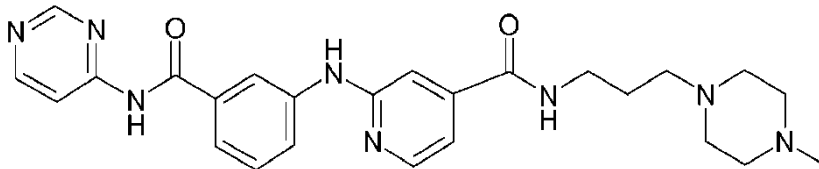
40



41

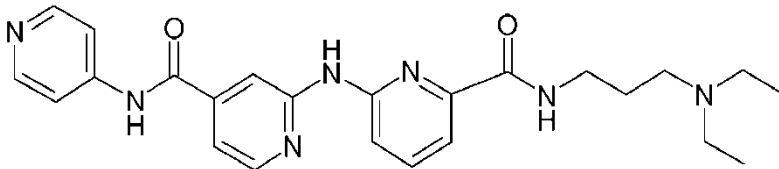


42

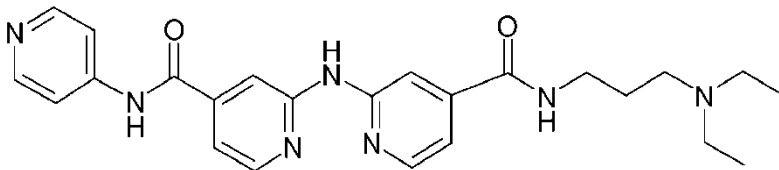


Fórmula (ld)

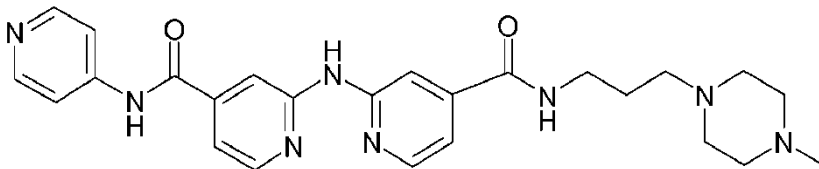
43



44

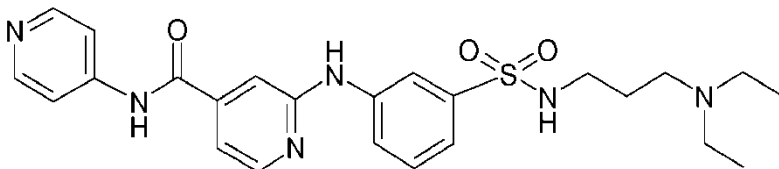


45



Formula (le)

46



Fórmula (Id)	
47	
48	
49	
50	
51	

Tabla II

Ej	Caracterizaciones
1	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 3,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 6H), 1,79 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H) $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, MeOD) δ 170,4, 169,5, 150,7, 148,4, 145,3, 145,0, 136,9, 136,8, 130,7, 130,6, 122,0, 121,7, 120,5, 120,1, 117,4, 117,2, 115,9, 51,4, 47,8, 46,9, 44,0, 39,5, 26,7, 11,0 MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,4$
2	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 8,38 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 6H), 2,02 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H)
3	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 7H), 3,90 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,20 - 2,99 (m, 6H), 2,08 (c, $J = 14,0, 6,9$ Hz, 2H) MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,2$
4	$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz, 2H), 7,66 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 4H), 3,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 6H), 1,90 - 1,75 (m, 6H) $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, MeOD) δ 170,2, 169,3, 150,7, 148,3, 145,2, 144,8, 136,8, 136,7, 130,6, 130,5, 122,0, 121,6, 120,3, 120,0, 117,2, 117,1, 115,7, 55,1, 54,9, 39,4, 29,2, 24,1

ES 2 598 056 T3

Ej	Caracterizaciones
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 444,4
5	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 4,0 Hz, 2H), 7,31 (m, 3H), 2,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (c, J = 7,3 Hz, 6H), 1,67 - 1,51 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 6H).
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 169,3, 150,9, 148,5, 145,8, 144,7, 142,9, 136,9, 131,4, 130,9, 122,9, 121,8, 121,2, 119,4, 118,0, 115,9, 115,6, 51,3, 47,8, 43,0, 27,1, 11,4
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 482,2
6	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,40 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 6H), 3,40 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,70 - 2,31 (m, 10H), 2,26 (s, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 2H).
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 170,4, 169,5, 150,8, 148,5, 145,4, 145,0, 137,1, 136,9, 130,8, 130,7, 122,2, 121,7, 120,5, 120,2, 117,4, 117,3, 115,9, 57,4, 55,6, 53,6, 46,0, 39,7, 27,2
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 473,2
7	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,40 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 - 7,15 (m, 6H), 3,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 - 2,26 (m, 6H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 4H), 1,49 - 1,33 (m, 2H) ¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 170,4, 169,5, 150,7, 148,4, 145,4, 145,0, 137,0, 136,8, 130,7, 130,5, 122,1, 121,7, 120,4, 120,1, 117,1, 115,8, 58,0, 55,5, 39,6, 27,1, 26,5, 25,1
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 458,2
8	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,41 (s, 2H)
9	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,26 (m, 6H), 3,02 - 2,83 (m, 2H), 2,55 - 2,14 (m, 6H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 2H)
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 494,2
10	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 3,04 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 4H), 1,61 - 1,49 (m, 4H), 1,48 - 1,36 (m, 2H)
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 480,1
11	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,61 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 5H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,50 (dd, J = 11,1, 5,4 Hz, 2H), 2,72 - 2,50 (m, 6H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 6H)
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 446,3
12	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 3,68 - 3,54 (m, 6H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 6H), 1,64 (quint, J = 6,9 Hz, 2H).
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 169,2, 150,7, 148,3, 145,9, 145,6, 144,5, 142,7, 131,3, 130,8, 122,8, 121,7, 121,1, 119,3, 117,8, 115,8, 115,4, 67,9, 57,3, 54,6, 42,6, 27,0
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 496,1
13	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,40 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,50 (m, 6H), 1,79 (qt, J = 6,8 Hz, 2H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H)
14	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 6H), 1,83 (qt, J = 6,9 Hz, 2H)
15	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,39 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,97 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,34 (m, 6H), 1,67 (qt, J = 6,7 Hz, 2H)
16	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,40 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 6H), 1,90 - 1,80 (m, 4H)
17	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,87 (ddd, J

ES 2 598 056 T3

Ej	Caracterizaciones
	= 7,4, 2,5, 1,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 6H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H)
18	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 5H), 2,00 - 1,90 (m, 7H)
19	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 6H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H)
20	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,89 (dt, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (dt, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,74 - 2,33 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H)
	^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ 172,7, 170,2, 154,1, 151,1, 144,9, 144,7, 137,5, 137,1, 130,5, 122,2, 121,4, 120,9, 120,7, 120,1, 117,6, 57,2, 55,5, 53,5, 45,8, 39,6, 37,7, 27,1
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,5$
21	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,52 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,08 - 2,87 (m, 6H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,71 (m, 4H), 1,63 - 1,50 (m, 2H)
22	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 6,1, 4,5$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,89 (dt, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,85 (dt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,61 - 2,42 (m, 6H), 1,83 (qt, $J = 6,8$ Hz, 2H)
23	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 3,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,51 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,55 - 2,38 (m, 6H), 1,68 (qt, $J = 6,7$ Hz, 2H)
24	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,93 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,80 - 2,61 (m, 6H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,69 (dt, $J = 10,9, 5,5$ Hz, 4H), 1,56 - 1,44 (m, 2H)
25	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,86 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 3,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 6H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H)
	MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,4$
26	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,87 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 5,9, 0,5$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 2,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 6H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H)
27	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,85 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 2,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 6H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 4H), 1,55 - 1,44 (m, 2H)
28	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 5,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 4H), 3,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 2,00 - 1,65 (m, 6H)
29	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,87 (d, $J = 0,8, 1\text{H}$), 8,65 (d, $J = 5,9, 1\text{H}$), 8,33 (dd, $J = 1,3, 5,9, 1\text{H}$), 7,68 (t, $J = 1,6, 1\text{H}$), 7,5 (t, $J = 1,7, 1\text{H}$), 7,46 (t, $J = 1,7, 1\text{H}$), 7,41 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,7, 4,4, 2\text{H}$), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 3,41 (t, $J = 6,6, 2\text{H}$), 2,57 - 2,45 (m, 6H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, $J = 5,4, 10,9, 6\text{H}$), 1,55 - 1,44 (m, 2H)
30	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 - 7,25 (m, 6H), 3,74 - 3,66 (m, 4H), 3,43 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,65 - 2,48 (m, 6H), 1,85 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H)
31	^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,9, 1\text{H}$), 8,32 (dd, $J = 1,1, 5,9, 1\text{H}$), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 - 7,28 (m, 8H), 3,44 (t, $J = 6,7, 2\text{H}$), 2,72 (s, 8H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (quint, $J = 6,7, 2\text{H}$)

ES 2 598 056 T3

Ej	Caracterizaciones
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 170,4, 169,5, 160,0, 159,2, 158,8, 145,4, 144,9, 136,9, 136,2, 130,7, 130,6, 122,4, 121,8, 120,6, 120,2, 117,3, 117,2, 112,0, 56,8, 55,1, 52,9, 45,2, 39,3, 27,0.
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 474,4
32	¹ H RMN (300 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,2, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, J = 4,9, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 19,2, 2H), 7,36 (d, J = 8,3, 1H), 4,10 (dd, J = 4,9, 10,4, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 6H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,0, 6H)
33	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 8,25 (dd, J = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 6H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 6H)
34	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,44 (dd, J = 1,6, 4,9, 2H), 8,26 (dd, J = 0,7, 5,4, 1H), 8,21 (t, J = 1,9, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 4,9, 2H), 7,77 (ddd, J = 1,2, 2,3, 7,9, 1H), 7,52 (dt, J = 1,3, 7,7, 1H), 7,45 (t, J = 7,8, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 1,5, 5,4, 1H), 3,43 (t, J = 6,9, 2H), 2,65 - 2,44 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 1,83 (quint, J = 7,1, 2H).
35	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,72 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 4H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 - 2,41 (m, 6H), 1,81 (quint, J = 6,7 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 6H)
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 195,0, 169,2, 167,1, 156,1, 150,8, 148,5, 143,0, 139,7, 136,0, 130,0, 123,5, 121,0, 119,5, 115,8, 115,4, 114,3, 51,1, 47,6, 38,9, 27,1, 11,2
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 447,4
36	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,80 - 7,67 (m, 4H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,41 (m, 6H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 6H)
37	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,38 (dd, J = 1,6, 4,7, 2H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 7,4, 8,3, 1H), 7,49 (dd, J = 0,8, 7,3, 1H), 7,39 (ddd, J = 0,9, 2,3, 8,2, 1H), 7,22 (dd, J = 1,6, 4,7, 2H), 7,16 (t, J = 7,9, 1H), 6,86 (dd, J = 0,8, 8,3, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,9, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 6H), 1,86 (quint, J = 6,9, 2H), 1,02 (t, J = 7,2, 6H)
38	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,38 (dd, J = 1,5, 4,8, 2H), 8,20 (d, J = 5,3, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,56 (ddd, J = 0,8, 2,1, 8,2, 1H), 7,24 (dd, J = 1,5, 4,7, 3H), 7,19 (t, J = 7,9, 1H), 7,08 (dd, J = 1,4, 5,3, 1H), 6,91 (d, J = 7,9, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,6, 2H), 2,87 (c, J = 7,3, 6H), 1,93 (quint, J = 6,9, 2H), 1,17 (t, J = 7,2, 6H)
39	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,39 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,84 - 2,62 (m, 7H), 2,61 - 2,52 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 2H)
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 173,0, 168,5, 157,7, 154,1, 150,9, 149,1, 144,7, 142,8, 136,9, 129,8, 122,4, 122,2, 121,8, 119,7, 112,8, 110,2, 56,5, 55,0, 52,7, 45,2, 39,2, 37,8, 26,9
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 488,4
40	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,92 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,2, 1H), 7,73 (dd, J = 7,4, 8,3, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,54 (d, J = 7,2, 1H), 7,46 (dd, J = 1,7, 3,6, 2H), 7,02 (d, J = 8,3, 1H), 3,64 (t, J = 6,3, 2H), 3,20 (c, J = 7,2, 6H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,3, 6H)
41	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 5,9, 1,3 Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 (c, J = 7,2 Hz, 6H), 1,84 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,09 (c, J = 7,2 Hz, 6H)
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 169,5, 168,5, 160,0, 159,2, 158,7, 157,8, 149,1, 144,8, 142,9, 135,7, 130,2, 124,1, 121,9, 119,3, 112,9, 111,9, 110,3, 51,2, 47,8, 39,3, 26,5, 10,8
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 448,5
42	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,46 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,9, 1H), 8,29 (d, J = 5,7, 1H), 8,22 (d, J = 5,2, 1H), 8,18 (d, J = 5,4, 2H), 7,80 (d, J = 7,8, 1H), 7,45 (d, J = 7,7, 1H), 7,36 (d, J = 6,8, 2H), 6,97 (d, J = 5,1, 1H), 3,58 - 3,45 (m, J = 4,9, 2H), 2,66 - 2,34 (m, 10H), 2,24 (s, 3H), 1,84 - 1,64 (m, J = 5,0, 2H)
43	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, J = 1,6, 4,9, 2H), 8,35 (d, J = 5,2, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6, 4,9, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 0,9, 7,3, 1H), 7,33 (dd, J = 1,6, 5,3, 1H), 3,45 (t, J = 6,7, 2H), 2,72 (c, J = 7,2, 6H), 1,90 (quint, J = 6,7, 2H), 1,07 (t, J = 7,2, 6H)

Ej	Caracterizaciones
44	¹ H RMN (300 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) δ 10,86 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,76 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 8,44 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, <i>J</i> = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 3,30 (dd, <i>J</i> = 12,1, 6,5 Hz, 3H), 2,57 - 2,43 (m, 8H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 7H)
	¹³ C RMN (75 MHz, DMSO) δ 175,2, 174,7, 164,3, 164,2, 159,9, 157,8, 157,5, 155,0, 153,3, 152,7, 123,6, 123,2, 123,0, 119,7, 119,7, 59,5, 55,7, 47,5, 35,5, 20,9
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 448,4
45	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,47 (d, <i>J</i> = 6,4, 2H), 8,42 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 6,5, 2H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 1,3, 5,2, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 1,4, 5,2, 1H), 3,73 (t, <i>J</i> = 6,6, 2H), 3,45 (t, <i>J</i> = 6,8, 2H), 2,63 - 2,41 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 1,78 (m, 4H)
46	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,45 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,9, 2H), 8,39 (t, <i>J</i> = 1,8, 1H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 0,6, 5,3, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,9, 2H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 7,8, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 1,5, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,3, 1H), 2,96 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 6H), 1,62 (quint, <i>J</i> = 6,9, 2H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2, 6H)
47	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,41 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,0, 2H), 8,25 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,0, 2H), 7,76 (dt, <i>J</i> = 2,1, 6,9, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 1,4, 5,3, 1H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,73 - 2,61 (m, <i>J</i> = 3,1, 7,2, 6H), 1,82 (quint, <i>J</i> = 6,7, 2H), 1,07 (t, <i>J</i> = 7,2, 6H)
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 170,7, 167,7, 158,0, 150,9, 149,4, 148,1, 144,6, 142,9, 136,5, 130,1, 123,2, 121,3, 119,0, 116,0, 113,1, 110,6, 51,4, 47,9, 39,5, 26,8, 11,1
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 447,4
48	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 6,1, 2H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,0, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 6,6, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 5,1, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 6,9, 1H), 3,70 (t, <i>J</i> = 4,7, 4H), 3,45 (t, <i>J</i> = 6,9, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 6H), 1,86 (quint, <i>J</i> = 6,9, 2H)
49	¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,46 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,0, 2H), 8,31 (d, <i>J</i> = 5,3, 1H), 8,15 - 8,10 (m, <i>J</i> = 1,1, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,0, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 1,5, 5,3, 1H), 3,44 (t, <i>J</i> = 6,7, 2H), 2,70 - 2,58 (m, 6H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, <i>J</i> = 5,4, 11,0, 4H), 1,57 - 1,48 (m, <i>J</i> = 5,0, 2H)
50	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,07 (s, 1H), 8,97 (t, <i>J</i> = 4,9, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,2, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 6,2, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 6,8, 1H), 7,25 - 7,18 (m, <i>J</i> = 5,9, 3H), 7,07 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 3,53 - 3,42 (m, <i>J</i> = 5,2, 10,8, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,9, 2H), 2,64 (s, 4H), 1,79 (s, 6H)
51	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,64 - 8,56 (m, <i>J</i> = 4,7, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,3, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 17,1, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 4,8, 1H), 3,53 - 3,42 (m, <i>J</i> = 5,2, 11,3, 2H), 2,52 (dd, <i>J</i> = 8,5, 13,9, 10H), 2,21 (s, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H)
	¹³ C RMN (75 MHz, MeOD) δ 170,6, 167,8, 158,1, 151,0, 149,5, 148,1, 144,9, 142,9, 136,8, 130,2, 123,3, 121,4, 119,1, 116,0, 113,1, 110,5, 57,5, 55,8, 53,8, 46,1, 39,8, 27,2
	MS (ESI) [M+H] ⁺ = 474,5

Entre dichos compuestos de fórmula (I), los compuestos (1), (3), (4), (5), (6), (7), (9), (10), (12), (20), (25), (28), (29), (30), (31), (34), (35), (40), (41), (42), (44), (45), (48), (49) y (51) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables son de interés particular.

5

Los siguientes ejemplos ilustran con detalle la preparación de los compuestos (1), (4), (5), (6) (7), (20), (25), (31), (35), (39), (41), (44), (47) y (51) según la invención. Las estructuras de los productos obtenidos se han confirmado al menos por espectros RMN.

Ejemplos

10 Ejemplo 1: compuesto (1) en la tabla I.

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (4,2 g, 44 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (56 ml) y se añadió diclorometano (24 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (7,4 g, 40 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (40 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,5 g, 26%).

15

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H).

Según la ruta (C), se puso 3-nitro-*N*-(piridin-4-il)benzamida (1,5 g, 6,2 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (250 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂.
5 Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (1,24 g, 94%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H).

Se puso *N,N*-dietilpropilendiamina (8,7 ml, 55 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (71 ml) y se añadió diclorometano (30 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y una disolución de cloruro de 3-bromobenzoílo (6,6 ml, 50 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (50 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-*N*-(3-dietilamino-propil)benzamida (15,6 g, 100%).
10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,3, 5,8 Hz, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 6H), 1,74 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).
15

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-*N*-(3-dietilaminopropil)benzamida (291 mg, 0,9 mmoles, 1 eq.), 3-amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (300 mg, 1,4 mmoles, 1,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0,046 mmoles, 5% en moles), XPhos (44 mg, 0,09 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (514 mg, 3,72 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (4 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoi)fenil)amino)benzamida (**1**) (230 mg, 57%).
20
25

Ejemplo 2: compuesto (4) en la tabla I.

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (4,2 g, 44 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (56 ml) y se añadió diclorometano (24 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoílo (7,4 g, 40 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (40 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-*N*-(piridin-4-il)benzamida (2,5 g, 26%).
30

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-*N*-(piridin-4-il)benzamida (994 mg, 4,1 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (218 mg) en EtOH (20,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (900 mg, 100%).
35

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).
40

Se puso 3-(pirrolidin-1-il)propilamina (1,4 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoílo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-*N*-(3-pirrolidin-1-il-propil)benzamida (2,9 g, 94%).
45

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 9,4, 4,8 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,86 (s, 4H), 1,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-*N*-(3-dietilaminopropil)benzamida (611 mg, 1,97 mmoles, 1 eq.), 3-amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (630 mg, 2,96 mmoles, 1,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (90 mg, 0,095 mmoles, 5% en moles), XPhos (94 mg, 0,19 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (1,1 g, 7,88 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (8 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(piridin-4-il)-3-((3-(pirrolidin-1-ilcarbamoi)fenil)amino)benzamida (**1**) (230 mg, 57%).
50
55

il)propil)carbamoil)fenil)amino)benzamida (**4**) (427 mg, 49%).

Ejemplo 3: compuesto (5) en la tabla I

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (4,2 g, 44 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (56 ml) y se añadió diclorometano (24 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (7,4 g, 40 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (40 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (994 mg, 20%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (994 mg, 4,1 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (218 mg) en EtOH (20,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (900 mg, 100%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H).

Se pusieron cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo (0,56 ml, 3,9 mmoles, 1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (1,02 ml, 5,9 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano anhidro (20 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota N,N-dietilpropilendiamina (1,23 ml, 7,8 mmoles, 2 eq.). Se agitó después la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la mezcla con disoluciones acuosas saturadas de NH₄Cl y después NaCl. Se extrajeron las fases acuosas con diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-N-(3-dietilaminopropil)benzenosulfonamida (524 mg, 38%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,05 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,63 - 2,47 (m, 6H), 1,68 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-N-(3-dietilaminopropil)benzenosulfonamida (153 mg, 0,44 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (103 mg, 0,48 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmoles, 5% en moles), XPhos (21 mg, 0,044 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (243 mg, 1,76 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-((3-N-(3-dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-N-(piridin-4-il)benzamida (**5**) (97 mg, 46%).

Ejemplo 4: compuesto (6) en la tabla I

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (2,1 g, 22 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (28 ml) y se añadió diclorometano (12 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (3,7 g, 20 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (20 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,4 g, 50%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (1 g, 4,1 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (150 mg) en EtOH (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (660 mg, 75%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H).

Se puso 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina (1,9 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (2,7 g, 80%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,57 (c, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,79 - 2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (quint, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-ilpropil)benzamida (170 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (117 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida (**6**) (52 mg, 22%).

Ejemplo 5: compuesto (7) en la tabla I

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (4,2 g, 44 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (56 ml) y se añadió diclorometano (24 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoílo (7,4 g, 40 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (40 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,5 g, 26%).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 8,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (1,5 g, 6,2 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (250 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (1,24 g, 94%).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,44 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H).

Se puso 3-(piperidin-1-il)propilamina (1,7 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoílo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-N-(piperidin-1-il-propil)benzamida (3,24 g, 100%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 4H), 1,76 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,50 (s, 2H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-N-(piperidin-1-ilpropil)benzamida (162 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (117 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida (7) (115 mg, 50%).

Ejemplo 6: compuesto (20) en la tabla I

Según la ruta (D), una mezcla de reacción de 4-(metilamino)piridina (1,25 g, 11,6 mmoles, 1,0 eq.), cloruro de 3-nitrobenzoílo (2,57 g, 13,9 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (3,02 ml, 17,3 mmoles, 1,5 eq.) y dimetilaminopiridina (103 mg, 1,41 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-metil-3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,96 g, 100%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Según la ruta (C), se pusieron N-metil-3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,96 g, 11,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (450 mg) en EtOH (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-metil-N-(piridin-4-il)benzamida (2,5 g, 96%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,40 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

5 Se puso 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina (1,9 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-*N*-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (2,7 g, 80%).

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,57 (c, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,79 - 2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (quint, *J* = 5,2 Hz, 2H).

15 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-*N*-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (170 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida (125 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-metil-3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (**20**) (34 mg, 14%).

Ejemplo 7: compuesto (25) en la tabla I

20 Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopirimidina (885 mg, 9,3 mmoles, 1,1 eq.), ácido 3-nitrobenzoico (1,4 g, 8,4 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (2,4 g, 12,6 mmoles, 1,5 eq.), trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmoles, 1,1 eq.) y se agitó dimetilaminopirimidina (103 mg, 0,8 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano. Se concentró el líquido filtrado orgánico a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se recogió el precipitado primero y el compuesto purificado para proporcionar 3-nitro-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida (1,35 g, 66%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 2H), 8,22 (dt, *J* = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

30 Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida (1,35 g, 5,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (303 mg) en EtOH (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida (1,2 g, 100%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,93 (s a, 1H), 8,92 (dd, *J* = 1,3, 0,5 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 5,8, 0,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 5,8, 1,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 6,78 (dt, *J* = 4,1, 2,3 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

35 Se puso *N,N*-dietilpropilendiamina (8,7 ml, 55 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (71 ml) y se añadió diclorometano (30 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (6,6 ml, 50 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (50 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-*N*-(3-dietilamino-propil)benzamida (15,6 g, 100%).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,58 δ (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,3, 5,8 Hz, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 6H), 1,74 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

45 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-*N*-(3-dietilaminopropil)benzamida (156 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida (118 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-metil-3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino-*N*-(piridin-4-il)benzamida (**25**) (16 mg, 7%).

Ejemplo 8: compuesto (31) en la tabla I

55 Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopirimidina (1,0 g, 10,5 mmoles, 1 eq.), ácido 3-nitrobenzoico (1,76 g, 10,5 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (3,0 g, 15,8 mmoles, 1,5 eq.), trietilamina (1,6 ml, 11,6 mmoles, 1,1 eq.) y se agitó dimetilaminopirimidina (129 mg, 1,05 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente durante

18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano. Se concentró el líquido filtrado orgánico a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se recogió el precipitado primero y el compuesto purificado para proporcionar 3-nitro-N-(pirimidin-4-il)benzamida (2,5 g, 97%).

5 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,83 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,51 - 8,41 (m, 2H), 8,22 (dd, $J = 5,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(pirimidin-4-il)benzamida (3,3 g, 13,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (719 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H_2 . Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-(pirimidin-4-il)benzamida (1,6 g, 55%).

10 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,92 (dd, $J = 1,3, 0,5$ Hz, 1H), 8,69 (dd, $J = 5,8, 0,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 5,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 6,78 (dt, $J = 4,1, 2,3$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

Se puso 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina (1,9 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-bromobenzoílo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (2,7 g, 80%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,57 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,79 - 2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (quint, $J = 5,2$ Hz, 2H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (576 mg, 1,7 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(pirimidin-4-il)benzamida (400 mg, 1,87 mmoles, 1,1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (78 mg, 0,085 mmoles, 5% en moles), XPhos (81 mg, 0,17 mmoles, 10% en moles) y K_2CO_3 (940 mg, 6,8 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (7 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)benzamida (**31**) (54 mg, 7%).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,57 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,79 - 2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (quint, $J = 5,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 9: compuesto (35) en la tabla I

Según la ruta (B), se puso 4-aminopiridina (2,1 g, 22 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (28 ml) y se añadió diclorometano (12 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 3-nitrobenzoílo (3,7 g, 20 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (20 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano para proporcionar 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,4 g, 50%).

30 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (1 g, 4,1 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (150 mg) en EtOH (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H_2 . Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (660 mg, 75%).

35 ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,45 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 2H), 7,77 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,77 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H).

Se puso ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (4,4 g, 27,9 mmoles, 1 eq.) en una atmósfera inerte de argón. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (8,1 ml, 111,6 mmoles, 4 eq.). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo y se agitó durante 48 horas. En el enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se puso *N,N*-dietilpropilendiamina (2,5 ml, 15,7 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (20 ml) y se añadió diclorometano (10 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió una disolución del residuo de cloruro de 6-cloropiridina-2-carbonilo (2,5 g, 14,3 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (13 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (3-dietilamino-propil)amida (2,7 g, 70%).

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,1, 5,8$ Hz, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 6H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

50 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,1, 5,8$ Hz, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 6H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,1, 5,8$ Hz, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 6H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico (3-dietilamino-propil)amida (135 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(piridin-4-il)benzamida (117 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(piridin-4-ilcarbamoyl)fenil)amino)picolinamida (**35**) (79 mg, 35%).

Ejemplo 10: compuesto (39) en la tabla I

Según la ruta (D), una mezcla de reacción de 4-(metilamino)piridina (1,25 g, 11,6 mmoles, 1,0 eq.), cloruro de 3-nitrobenzoilo (2,57 g, 13,9 mmoles, 1,2 eq.), N,N-diisopropiletilamina (3,02 ml, 17,3 mmoles, 1,5 eq.) y dimetilaminopiridina (103 mg, 1,41 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-metil-3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,96 g, 100%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H).

Según la ruta (C), se pusieron N-metil-3-nitro-N-(piridin-4-il)benzamida (2,96 g, 11,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (450 mg) en EtOH (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 3-amino-N-metil-N-(piridin-4-il)benzamida (2,5 g, 96%).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,40 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

Se puso ácido 2-cloro-isonicotínico (2,0 g, 12,7 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (25,4 ml) en una atmósfera inerte de argón. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,5 mmoles, 1,3 eq.) y DMF (100 µl, 1,27 mmoles, 0,1 eq.). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo y se agitó durante 1 hora. En el enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se puso 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina (2,7 ml, 15,7 mmoles, 1,2 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (20 ml) y se añadió a la disolución diclorometano (10 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución del residuo de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (12,7 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (13 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-isonicotinamida (1,8 g, 43%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 10,8, 5,0 Hz, 2H), 2,66 - 2,40 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 2H).

Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 2-cloro-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-isonicotinamida (148 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-metil-N-(piridin-4-il)benzamida (125 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoyl)fenil)amino)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)isonicotinamida (**39**) (43 mg, 18%).

Ejemplo 11: compuesto (41) en la tabla I

Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopirimidina (885 mg, 9,3 mmoles, 1,1 eq.), ácido 3-nitrobenzoico (1,4 g, 8,4 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (2,4 g, 12,6 mmoles, 1,5 eq.), trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmoles, 1,1 eq.) y dimetilaminopiridina (103 mg, 0,8 mmoles, 0,1 eq.) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y diclorometano. Se concentró el líquido filtrado orgánico a presión reducida y se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se recogió el precipitado primero y el compuesto purificado para proporcionar 3-nitro-N-(pirimidin-4-il)benzamida (1,35 g, 66%).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 2H), 8,22 (dt, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Según la ruta (C), se pusieron 3-nitro-N-(pirimidin-4-il)benzamida (1,35 g, 5,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (303 mg) en EtOH (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión

reducida para proporcionar 3-amino-N-(pirimidin-4-il)benzamida (1,2 g, 100%).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,93 (s a, 1H), 8,92 (dd, $J = 1,3, 0,5$ Hz, 1H), 8,69 (dd, $J = 5,8, 0,5$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 5,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 6,78 (dt, $J = 4,1, 2,3$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H).

5 Se puso ácido 2-cloro-isonicotínico (2,0 g, 12,7 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (25,4 ml) en una atmósfera inerte de argón. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,5 mmoles, 1,3 eq.) y DMF (100 μ l, 1,27 mmoles, 0,1 eq.). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo y se agitó durante 1 hora. En el enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se puso N,N-dietilpropilendiamina (2,5 ml, 15,7 mmoles, 1,2 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (20 ml) y se añadió a la disolución diclorometano (10 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución del residuo de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (12,7 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (13 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-(3-dietilaminopropil)isonicotinamida (1,8 g, 47%).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,62 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 10,4, 5,0$ Hz, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 6H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

15 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 2-cloro-N-(3-dietilaminopropil)isonicotinamida (135 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 3-amino-N-(pirimidin-4-il)benzamida (118 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino)isonicotinamida (**41**) (79 mg, 35%).

Ejemplo 12: compuesto (44) en la tabla I

25 Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopiridina (837 mg, 8,9 mmoles, 1,3 eq.), ácido 2-nitro-isonicotínico (1,15 g, 6,8 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (1,7 g, 8,9 mmoles, 1,3 eq.), N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,1 mmoles, 2,5 eq.) y dimetilaminopiridina (272 mg, 2,2 mmoles, 0,25 eq.) en diclorometano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-nitro-N-piridin-4-il-isonicotinamida (835 mg, 50%).

30 ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,86 - 8,80 (m, 2H), 8,50 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 2H), 8,31 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 2H).

35 Según la ruta (C), se pusieron 2-nitro-N-piridin-4-il-isonicotinamida (835 mg, 3,4 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (150 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H_2 . Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 2-amino-N-piridin-4-il-isonicotinamida (727 mg, 99%).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,48 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28 (s, 2H).

40 Se puso ácido 2-cloro-isonicotínico (2,0 g, 12,7 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (25,4 ml) en una atmósfera inerte de argón. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,5 mmoles, 1,3 eq.) y DMF (100 μ l, 1,27 mmoles, 0,1 eq.). Se calentó la mezcla de reacción para hacerla hervir a reflujo y se agitó durante 1 hora. En el enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se puso N,N-dietilpropilendiamina (2,5 ml, 15,7 mmoles, 1,2 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (20 ml) y se añadió a la disolución diclorometano (10 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución del residuo de cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo (12,7 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (13 ml). Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-N-(3-dietilaminopropil)isonicotinamida (1,8 g, 47%).

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,62 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 10,4, 5,0$ Hz, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 6H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

50 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 2-cloro-N-(3-dietilaminopropil)isonicotinamida (135 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 2-amino-N-piridin-4-il-isonicotinamida (118 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía

de columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)isonicotinamida (**44**) (70 mg, 31%).

Ejemplo 13: compuesto (47) en la tabla I

5 Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopiridina (837 mg, 8,9 mmoles, 1,3 eq.), ácido 2-nitro-isonicotínico (1,15 g, 6,8 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (1,7 g, 8,9 mmoles, 1,3 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,1 mmoles, 2,5 eq.) y dimetilaminopiridina (272 mg, 2,2 mmoles, 0,25 eq.) en diclorometano (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-nitro-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (835 mg, 50%).

10 ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,86 - 8,80 (m, 2H), 8,50 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 8,31 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H).

15 Según la ruta (C), se pusieron 2-nitro-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (835 mg, 3,4 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (150 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 2-amino-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (727 mg, 99%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,28 (s, 2H).

20 Se puso *N,N*-dietilpropilendiamina (8,7 ml, 55 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (71 ml) y se añadió diclorometano (30 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (6,6 ml, 50 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (50 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-bromo-*N*-(3-dietilamino-propil)benzamida (14,6 g, 94%).

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 2H), 2,72 - 2,50 (m, 6H), 1,75 (quint, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H)

30 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-*N*-(3-dietilaminopropil)benzamida (156 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.), 2-amino-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (118 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,025 mmoles, 5% en moles), XPhos (24 mg, 0,05 mmoles, 10% en moles) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 4 eq.) en *t*-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((3-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida (47) (52 mg, 23%).

35 Ejemplo 14: compuesto (51) en la tabla I

40 Según la ruta (E), una mezcla de reacción de 4-aminopiridina (1,57 g, 16,7 mmoles, 1,3 eq.), ácido 2-nitro-isonicotínico (2,16 g, 12,9 mmoles, 1 eq.), EDCI.HCl (3,69 g, 19,3 mmoles, 1,5 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (5,3 ml, 32,1 mmoles, 2,5 eq.) y dimetilaminopiridina (392 mg, 3,2 mmoles, 0,25 eq.) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-nitro-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (1,68 g, 54%).

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,86 - 8,80 (m, 2H), 8,50 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H), 8,31 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 2H).

45 Según la ruta (C), se pusieron 2-nitro-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (1,1 g, 4,5 mmoles, 1 eq.) y Pd/C al 10% (240 mg) en EtOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de H₂. Después se filtró la mezcla de reacción sobre celite, se lavó con EtOH y se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar 2-amino-*N*-piridin-4-il-isonicotinamida (898 mg, 93%).

¹H RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,27 (s, 2H).

50 Se puso 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamina (1,9 ml, 11 mmoles, 1,1 eq.) en una disolución acuosa de NaOH 3 N (14 ml) y se añadió diclorometano (6 ml) a la disolución. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 0°C con un baño de hielo y se añadió una disolución de cloruro de 3-bromobenzoilo (1,3 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (10 ml) gota a gota. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera inerte de argón. En la decantación, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró

a presión reducida para proporcionar 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (2,7 g, 80%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,57 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,79 - 2,35 (m, 10H), 2,33 (s, 3H), 1,78 (quint, $J = 5,2$ Hz, 2H).

5 Según la ruta (A), una mezcla de reacción de 3-bromo-N-(4-metilpiperazin-1-il-propil)benzamida (123 mg, 0,36 mmoles, 1 eq.), 2-amino-N-piridin-4-il-isonicotinamida (96 mg, 0,45 mmoles, 1,1 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0,018 mmoles, 5% en moles), XPhos (17 mg, 0,036 mmoles, 10% en moles) y K_2CO_3 (200 mg, 1,44 mmoles, 4 eq.) en t-BuOH (1,4 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 48 horas en una atmósfera inerte de argón. Después se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo
10 resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-N-(piridin-4-il)isonicotinamida (**51**) (34 mg, 20%).

Ejemplo 15: Datos farmacológicos.

Procedimiento de operación clásico:

Efecto de compuestos farmacológicos sobre la invasión de células MDA-MB231-D3H2LN en colágeno.

15 Antecedentes:

Una etapa clave en la generación de metástasis de tumores es la invasión de células tumorales en la matriz extracelular, un componente principal de la cual es el colágeno. Por lo tanto, la invasión de células tumorales en colágeno in vitro puede ser indicativo de la generación de metástasis in vivo. Por ej., las células de cáncer de mama de ratón MDA-MB231-luc-D3H2LN muestran por supuesto tanto mayor invasión en colágeno in vitro como un mayor potencial metastásico in vivo cuando se compara con células MDA-MB231 (de las que procedían). Usando estas
20 células MDA-MB231-luc-D3H2LN como modelo, el objeto del experimento descrito aquí es identificar compuestos farmacológicos que inhiban la invasión de células tumorales en colágeno in vitro, por lo tanto que inhiban potencialmente también la generación de metástasis de tumores in vivo.

Principio de la prueba:

25 Etapa 1: Preparación de células en el fondo de un gel de colágeno: Se suspendieron células en una disolución de colágeno líquida (4°C), distribuidas en pozos recubiertos de BSA y después se recogieron en el fondo de los pozos por centrifugación. Se solidifica después el colágeno por incubación a 37°C . El recubrimiento de BSA mejora la adhesión del gel de colágeno.

30 Etapa 2: Pre-tratamiento con los compuestos para ensayar: Se añaden después disoluciones concentradas de fármaco en la parte de arriba del colágeno y se incuban previamente las células durante 48 h con los fármacos en condiciones bajas en suero (FBS al 0,025%).

Etapa 3: Estimulación de invasión: Se añade después medio con FBS al 5% para estimular la invasión de las células en el gel de colágeno.

35 Etapa 4: Ensayo de viabilidad, fijación y coloración: Después de otras 24 h de incubación, se realiza una prueba MTS directamente sobre las células en el colágeno. Después, se fijan las células y se colorean los núcleos.

40 Etapa 5: Análisis: Finalmente, se analizan las placas usando un microscopio automatizado. Las perlas fluorescentes que se han incluido en el recubrimiento de BSA sirven para detectar el fondo de los pozos. Se toman fotos de los núcleos coloreados en el mismo nivel ($0\ \mu\text{m}$) así como $25\ \mu\text{m}$ y $50\ \mu\text{m}$, anteriormente.

Nota:

Para detectora posibles efectos tóxicos, se ensayan todos los compuestos en paralelo en una prueba de viabilidad. La prueba de viabilidad se realiza en paralelo en células privadas de suero (como en la prueba de invasión) frente a células en condiciones normales de cultivo (FBS al 10%).

45 Materiales:

Equipo general: Congelador (-20°C), refrigerador (4°C), máquina de hielo, baño de agua (37°C), incubadora (37°C / CO_2 al 5%), campana de cultivo de células, vortex, bomba de vacío, microscopio, Pipet-aid, micropipetas (para pipetear $1 - 1.000\ \mu\text{l}$), pipetas multicanal (para pipetear $20 - 200\ \mu\text{l}$), centrifuga de cultivo de células clásica, centrifuga refrigerada para placas de 96 pozos.

50 Consumibles generales: Tubos estériles ($1,5 / 15 / 50\ \text{ml}$), pipetas estériles ($5 / 10 / 25\ \text{ml}$), puntas de micropipetas

ES 2 598 056 T3

estériles (para pipetear 1 – 1.000 µl), pipetas Pasteur estériles, depósitos para reactivos estériles.

Productos generales: PBS estéril, agua Milli-Q estéril, DMSO, FBS descomplementado (alícuotas congeladas), NaOH 0,1 N, Hepes 1 M, MEM sin suero (de no más de 1 mes), 2,5 x MEM sin suero (de no más de 1 mes), MEM con FBS al 10% (de no más de un mes), tripsina al 0,25% / disolución de AEDT 1 mM, disolución de formaldehído al 37%.

5

Equipo específico:

lector de placas: Tecan Infinite F200

microscopio automatizado: Lector HCS Cellomics ArrayScan V^{TI}

Consumibles específicos:

10 placas de 96 pozos negras, estériles (para la prueba de invasión): Perkin Elmer ViewPlate-96 F TC, ref. 6005225

Productos específicos:

colágeno de cola de rata, tipo 1: BD Biosciences, ref. 354236 (nota: se tiene que validar cada nuevo lote)

perlas fluorescentes rojas (diámetro 1 µm): Invitrogen, ref. F13083

15 Y-27632 (disolución acuosa 5 mM): Calbiochem, ref. 688001 (en disolución) o 688000 (polvo seco)

BSA sin ácidos grasos (disolución acuosa al 4% filtrada estéril): Sigma, ref. A8806 (polvo seco)

Coloración nuclear Hoechst 33342 (10 mg/ml): Invitrogen, ref. H3570

Reactivo MTS: Reactivo Una Disolución Acuosa Promega CellTiter 96[®], ref. G3581

20 compuestos farmacológicos para ensayar: en general 50 mM en DMSO al 100% (alícuotas almacenadas a - 20°C, después a 4°C durante un máx. de 3 meses)

células MDA-MB231-luc-D3H2LN:

Límites para los cultivos celulares que se tienen que usar en las pruebas:

número de pases total: máx. 30

último pase: entre 2 y 4 días antes, entre 1:3 y 1:20

25 densidad celular: entre 50 y 90% (lo más óptimo 70%) (entre 1 y 2 x 10⁶ células por placa de 100 mm)

Procedimientos experimentales:

Consideraciones generales: Controles y mapas de placas:

30 Control negativo: Sin fármaco (justo DMSO en concentración equivalente). Control positivo: Y-27632 10 µM. Para evitar efectos de borde, se añaden células sólo en los 60 pozos centrales B2 - G11; las líneas A y H recibieron sólo colágeno sin células (blanco para la prueba MTS) las columnas 1 y 12 permanecen libres. Se ensaya cada fármaco al menos por triplicado. Se deberían ensayar los controles positivo y negativo en varios triplicados en diferentes posiciones en cada placa. Mapa de placas típico (- = control negativo, + = control positivo, 1 - 12 = 12 diferentes condiciones de ensayo, es decir, compuestos farmacológicos o concentraciones diferentes):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		-	1	2	3	+	-	4	5	6	+	
C		-	1	2	3	+	-	4	5	6	+	
D		-	1	2	3	+	-	4	5	6	+	
E		+	7	8	9	-	+	10	11	12	-	
F		+	7	8	9	-	+	10	11	12	-	
G		+	7	8	9	-	+	10	11	12	-	
H												

ES 2 598 056 T3

Los volúmenes u otras cantidades indicadas en lo siguiente se requieren para cuatro placas de 96 pozos según el mapa de placas anterior. Según el número de compuestos ensayados, los volúmenes y otras cantidades se deberían adaptar.

- 5 Día 1: Preparación y tratamiento de las células (todas las etapas se realizaron en una campana de cultivo de células):

Preparación de disoluciones de fármaco concentradas x 4 en MEM + FBS al 0,1% + Lutrol E-400 al 2%+ DMSO al 0,8%: Mezclar cada 620 μ l de MEM + FBS al 0,1% + Lutrol E-400 al 2% con cada 4 μ l de DMSO + cada 1 μ l de las disoluciones patrón de compuesto 50 mM (proporcionando compuesto 20 μ M y DMSO al 0,8%). Si la concentración de compuesto final deseada es < 5 μ M, entonces se diluye además en MEM + FBS al 0,1% + DMSO al 0,8%. Control negativo: MEM + FBS al 0,1% + Lutrol E-400 al 2%+ DMSO al 0,8% sin fármaco. Preparación del control positivo: mezclar 4,5 ml de MEM + FBS al 0,1% + Lutrol E-400 al 2%+ FBS al 0,8% con 36 μ l de Y-27632 5 mM (alícuota recién descongelada) (proporcionando 40 μ M).

Recubrimiento de las placas para la prueba de invasión:

- 15 mezclar 38 ml de MEM sin suero + 2 ml de BSA al 4% sin ácidos grasos + 4 μ l de perlas fluorescentes sometidas a agitadora vorticial (es decir, se diluye 1:10.000), se somete a agitadora vorticial, se distribuye 100 μ l/pozo en la placa para la prueba de invasión

centrifugar 30' con 1.800 x g a 4°C (por ej., 314 rad/s (3.000 rpm) en una centrífuga Jouan GR412)

retirar los sobrenadantes por aspiración

- 20 Preparación de una suspensión de células de 10×10^6 células/ml un (durante la centrifugación de las placas):

retirar medio, lavar las células con ~ 10 ml/placa de PBS, añadir 1 ml/placa de tripsina al 0,25% / AEDT 1 mM

incubar 30 - 60 s a 37 °C

añadir 5 - 10 ml/placa MEM pre-calentado + FBS al 10%

- 25 homogenizar pipeteando arriba y abajo usando una pipeta de 10 ml, juntar todas las células de recuento

centrifugar 3×10^6 (o más) células durante 5' con 150 x g a TA (89 rad/s (850 rpm) en una centrífuga de cultivo de células clásica)

retirar sobrenadante, volver a suspender el botón de células en 0,3 ml (o más, respectivamente) de MEM sin suero, proporcionando 10×10^6 células/ml.

- 30 Preparación de la prueba de invasión (sobre hielo; iniciar durante la centrifugación de las células):

mezclar sobre hielo en un tubo enfriado previamente: ejemplo para una disolución patrón de colágeno de 4,01 mg/ml;

los volúmenes de colágeno y agua que se tienen que adaptar según la concentración patrón de cada lote de colágeno:

- 35 16 ml de MEM x 2,5

5,452 ml de agua

0,8 ml de Hepes 1 M

0,39 ml de NaOH 1 N

16,958 ml de disolución patrón de colágeno de 4,01 mg/ml

- 40 homogenizar pipeteando cuidadosamente arriba y abajo (mantener sobre hielo).

A 29,7 ml de esto, añadir 300 μ l de la suspensión de células de 10×10^6 células/ml, homogenizar pipeteando cuidadosamente arriba y abajo (rendimientos $0,1 \times 10^6$ células/ml en 1,7 mg/ml de colágeno en 30 ml de MEM x 1 + Hepes 20 μ M) (mantener sobre hielo). A los restantes 9,9 ml, añadir 100 μ l de MEM sin suero, homogenizar pipeteando cuidadosamente arriba y abajo (rendimientos 1,7 mg/ml de colágeno en 10 ml de MEM x 1 + Hepes 20 μ M sin células) (mantener sobre hielo).

45

ES 2 598 056 T3

distribuir 100 µl/pozo en los pozos recubiertos (todo sobre hielo), según el mapa de placas anterior (líneas A y H: colágeno sin células, líneas B - G: colágeno con células: 10.000 células/pozo)

centrifugar 5' con 200 x g a 4°C (por ej., 105 rad/s (1.000 rpm) en una centrífuga Jouan GR412)

añadir 200 µl/pozo de PBS a todos los pozos libres (columnas 1 y 12)

5 incubar 30' a 37°C / CO₂ al 5% (solidificación del colágeno)

Tratamiento con los fármacos:

añadir cada 33 µl/pozo de las disoluciones de fármaco concentradas x 4 en MEM + FBS al 0,1% + Lutrol E-400 al 2%+ DMSO al 0,8% a los correspondientes pozos (produce fármacos concentrados x 1 en MEM + FBS al 0,025% + Lutrol E-400 al 0,5% + DMSO final al 0,2%)

10 incubar 48 h a 37°C / CO₂ al 5%

Día 3: Adición de FBS para estimular la invasión:

preparar MEM + FBS al 5%: 19 ml de MEM sin suero + 1 ml de FBS (alícuota recién descongelada)

añadir 33 µl/pozo a todos los pozos

incubar 24 h a 37°C / CO₂ al 5%

15 Día 4: Prueba de viabilidad, fijación y coloración:

Prueba de viabilidad: prueba MTS:

añadir cada 33 µl/pozo del reactivo MTS, incubar 3 - 4 h a 37 °C / CO₂ al 5%

leer absorbancia a 490 nm (proporcional a la viabilidad)

20 calcular las señales corregidas de fondo por sustracción de los promedios de las señales de fondo en ausencia de células de las correspondientes señales en presencia de células

normalizar las señales corregidas de fondo con respecto a la señal promedio de los controles negativos (no fármaco) (las viabilidades se expresan así en "% de control")

Fijación y coloración (se debe manipular formaldehído en una campana de humos):

25 preparar recientemente 1 µg/ml de Hoechst 33342 en formaldehído al 18,5%: 10 ml de PBS (no necesariamente estéril) + 10 ml de formaldehído al 37% + 2 µl de Hoechst 33342 10 mg/ml

añadir 50 µl/pozo a todos los pozos con células (proporciona formaldehído al 3,7% final)

sellar con película negra (proporcionada con las placas)

incubar al menos 7 h a TA

Día 5 (típicamente): (mín. 7 h / máx. 2 semanas después de fijación y coloración): Análisis de la prueba de invasión:

30 Explicación usando el Lector HCS de Cellomics ArrayScan V^{TI}:

BioAplicación: SpotDetector.V3

Tipo de placa: Perkin Elmer 96 pozos

Parámetros del Protocolo de la Prueba:

objetivo: 10 x (NA.45)

35 apóptoma: sí (porción óptica resultante: 11, 7 µM)

campos por pozo: 6 - 8

autofoco en cada campo

canal autofocus: 1

40 canal 1 (autofoco encendido y foto de las perlas fluorescentes en el fondo de los pozos): filtro: XF93 - TRITC; tiempo de exposición: normalmente entre 0,002 y 0,01 s

ES 2 598 056 T3

canal 2 (foto de las células coloreadas en el mismo nivel que las perlas fluorescentes): filtro: XF93 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; z offset: 0 μ M

canal 3 (foto de las células coloreadas 25 μ M por encima de las perlas fluorescentes): filtro: XF93 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; z offset: - 25 μ M

5 canal 4 (foto de células fluorescentes 50 μ M por encima de las perlas fluorescentes): filtro: XF93 - Hoechst; tiempo de exposición: normalmente entre 0,02 y 0,1 s; z offset: - 50 μ M

identificación del objeto: método: umbral fijado: 100 – 32.767

parámetros de selección del objeto:	mín.	máx.
ÁreaPunto:	20	1000000000000
BFRFormaPunto:	0,2	1000
BARFormaPunto:	0	1000
IntenPromPunto:	200	32767
IntenTotalPunto:	\leq 4.000 (así no limitante)	1000000000000
IntenPromObjetivo:	0	32767
IntenTotalObjetivo:	0	1000000000000

Análisis de los resultados del barrido usando visualizador vHCS:

10 exportar los resultados: para cada pozo:

número de campos válidos

número de objetos en cada campo válido en cada uno de los canales 2, 3 y 4 (“detalles de campo”)

números medios de objetos por campo válido para cada pozo, en cada uno de los canales 2, 3 y 4

excluye los pozos con menos de 6 campos válidos por pozo de análisis adicional

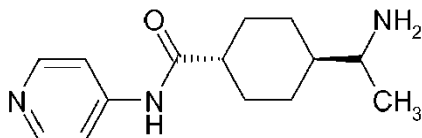
15 comprobar visualmente en todas las fotos algún problema aparente, tal como mal enfoque o estructura del colágeno obviamente no homogénea (“burbujas”, ...), ...; en caso de problemas aparentes: documento, después excluir los correspondientes pozos de análisis adicional

Análisis adicional de los resultados de la prueba de invasión (usando, por ejemplo, Excel):

20 para cada pozo calcular la distancia de invasión media de las células contadas: $(25 \mu\text{m} \times \text{número de células a } 25 \mu\text{m} + 50 \mu\text{m} \times \text{número de células a } 50 \mu\text{m}) / \text{suma de células a } 0, 25 \text{ y } 50 \mu\text{m}$

para los cuatro parámetros (número de células a 0 μ m, número de células a 25 μ m, número de células a 50 μ m, distancia de invasión media de las células contadas), medias calculadas, DE y CV de los replicados

25 invalidar los replicados con un CV \geq 50% (compuesto que se tiene que volver a ensayar o prueba que se tiene que repetir si CV \geq 50% para el control negativo no tratado o el control positivo tratado con compuesto Y-27632). Y27632 es un inhibidor selectivo de la proteína cinasa asociada a Rho p160ROCK de la siguiente fórmula:



validar la prueba sólo si disminuye la distancia de invasión media de las células tratadas con Y-27632 10 μ M (control positivo) por \geq 40% cuando se compara con el control negativo no tratado.

30 Análisis final: Determinar la concentración a la que un compuesto determinado presenta 50% del efecto antiinvasivo del control positivo (Y-27632 10 μ M). Determinar la toxicidad (= pérdida de viabilidad) del compuesto en estas condiciones.

Pruebas de toxicidad (en condiciones de cultivo de células normales):

5 Se prepararon compuestos en cuanto a la prueba de invasión y después se añadieron a células MDA-MB231-luc-D3H2LN (2.000 / pozo) en condiciones de cultivo normales (MEM + FBS al 10%) o PBMC humano (75.000 / pozo, en RPMI + FBS al 10% + IL-2) en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos clásicas. Después de 72 h de incubación, se realizó una prueba MTS clásica según las instrucciones del fabricante (Promega Ref. G3581). Se ensayaron los compuestos a varias concentraciones (curvas de concentración-respuesta) para determinar las concentraciones a las que se obtiene una toxicidad del 50%.

Inhibición del canal hERG:

10 Realizado por Porsolt & Partners (Z. A. de Glatigné, 53940 Le Genest-Saint-Isle, Francia). En pocas palabras, cada 3 células HEK293 transfectadas con hERG se perfundieron con los compuestos a 1 y 10 µM y se midió la corriente del canal de hERG por electrofisiología, como se describe por Crumb et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2.000.

Resultados

La tabla a continuación indica la toxicidad en MDA-MB231, en PBMC, el efecto antiinvasivo y la inhibición del canal de hERG.

N°	tox MDA:			tox. PBMC:			MDA: Inhib. de invasión: x 0,5			% inhibición hERG				
	tox. 50 % a (µM)			tox. 50 % a (µM)			ef. de Y-27632 10 µM a (µM)			en HEK transfectado (n = 3)				
	prom	DE	n	prom	DE	n	prom	DE	n	(+tox. MDA en estas cond.) % tox	a 1 µM		a 10 µM	
										prom	EEM	prom	EEM	
1	46	10	5	51	11	10	0,13	0,1	9	<10	13	2	47	2
2	103	3	2	156	35	4	>5	-	2					
3	51	0	2	51	10	4	0,29	0,1	4	<10	14	4	54	4
4	54	2	2	42	11	4	0,21	0,1	4	<10	6	0	59	2
5	68	3	2	74	19	4	1,31	0,5	3	<10	1	2	29	3
6	58	7	2	100	31	4	0,16	0,0	3	<10				
7	25	13	2	38	8	4	0,11	0,0	2	<10				
8	>> 100	-	3				7,50	2,5	2					
9	44	6	2	36	3	4	0,28	0,0	2	< 10	5	4	50	4
10	45	6	2	29	16	4	0,53	0,2	2	< 10				
11	44	4	3	47	10	4	> 2	-	2		64	6	87	6
12	60	1	2	54	13	4	0,46	0,2	2	< 10	11	3	55	4
13	93	5	3	34	18	6	> 5	-	2					
14	70	8	3	20	8	4	> 2,5	-	2					
15	>> 44	-	2	36	18	4	5,00	0,0	2	< 10				
16	78	6	4	10	4	5	≥ 4,6	-	2					
17	> 100	-	2	> 100	-	4	3,00	1,2	2	< 10				
18	> 100	-	2	> 100	-	4	3,45	1,6	2	< 10				
19	> 100	-	2	> 100	-	4	> 5	-	2					
20	> 100	-	2	≥ 100	-	4	0,85	0,2	2	< 10				
21	> 100	-	2	> 100	-	4	2,05	0,7	2	< 10				
22	> 100	-	2	> 100	-	4	2,25	0,0	2	< 10				
23	> 100	-	2	≥ 70	-	4	> 5	-	2					
24	> 100	-	2	≥ 100	-	4	3,55	1,1	2	< 10				
25	46	13	2	88	10	4	< 0,5	-	2	< 10				
26	73	7	2	85	11	4	3,60	0,5	2	< 10				

ES 2 598 056 T3

	tox MDA:			tox. PBMC:			MDA: Inhib. de invasión: x 0,5			% inhibición hERG				
	tox. 50 % a (µM)			tox. 50 % a (µM)			ef. de Y-27632 10 µM a (µM)			en HEK transfectado (n = 3)				
									(+tox. MDA en estas cond.)	a 1 µM		a 10 µM		
27	66	6	2	61	5	4	2,80	0,6	2	< 10				
28	35	10	2	49	2	4	0,26	0,1	2	< 10				
29	33	δ	2	44	6	4	0,15	0,0	2	< 10				
30	75	25	2	>100	-	4	0,28	0,1	2	< 10				
31	95	5	2	92	12	4	0,10	-	1	< 10				
32	>> 100	-	2	>> 100		2	13,30	0,3	2	< 10				
33	118	3	2	130	10	4	2,13	0,9	2	< 10				
34	98	13	2	>100	-	4	0,40	-	1	< 10				
35	59	2	4	128	8	4	0,55	0,4	5	< 10	4	3	30	4
36	>>100	-	3	58	38	6	> 5	-	2					
37	>>100	-	2	>> 100	-	4	3,75	1,3	2	< 10				
38	>>100	-	2	>> 100	-	4	3,75	1,3	2	< 10				
39	19	2	2	74	16	4	1,45	0,2	2	< 10				
40	73	9	4	> 100	-	6	0,75	0,3	2	< 10	26	5	59	8
41	≥ 80	-	2	> 100	-	4	1,50	1,0	2	< 10	8	2	53	1
42	≥ 100	-	2	>100	-	4	0,20	-	1	< 10				
43	> 100	-	2	>100	-	4	3,25	0,8	2	< 10				
44	> 100	-	2	> 100	-	4	1,15	0,3	2	< 10				
45	>100	-	2	>100	-	4	0,38	0,1	2	< 10				
46	> 100	-	2	> 100	-	4	7,50	2,5	2					
47	>100	-	2	> 100	-	4	2,20	0,1	2	< 10				
48	80	20	2	26	2	4	0,75	0,3	2	< 10				
49	≥100	-	2	>100	-	4	0,88	0,1	2	< 10				
50	≥ 100	-	2	>100	-	4	1,88	0,6	2	< 10				
51	≥ 100	-	2	>100	-	4	0,30	-	1	< 10				

Prom. significa promedio
DE significa desviación estándar
n es el número de muestras
EEM significa error estándar de la media

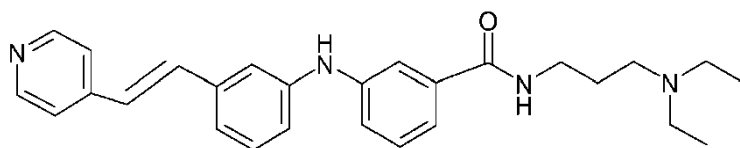
Ejemplo 16: Datos Comparativos

Se comparan tres compuestos de la presente invención (compuestos 1, 3 y 4) (toxicidad MDA, toxicidad PBMC, inhibición de invasión e inhibición de hERG) a respectivamente tres compuestos que se describen específicamente o genéricamente ya en la patente internacional WO 2009087238.

5

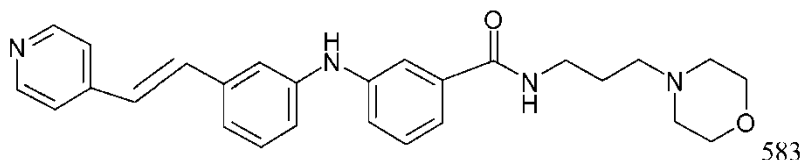
Más precisamente:

- se compara compuesto 1 según la invención con compuesto numerado C88 en la patente internacional WO 2009087238 (en la página 66):



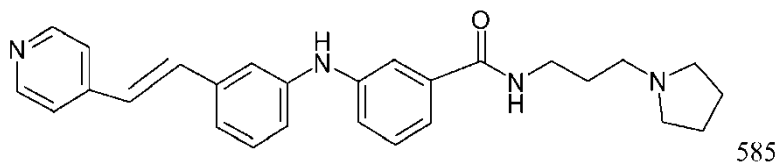
(compuesto C88 en la patente internacional WO2009087238, numerado de ahora en adelante 112)

- se compara compuesto 3 según la invención con un compuesto numerado de ahora en adelante 583 que corresponde a la siguiente fórmula:



5

- se compara compuesto 4 según la invención con un compuesto numerado de ahora en adelante 585 que corresponde a la siguiente fórmula:



10 La tabla a continuación indica la toxicidad en MDA-MB231, en PBMC, el efecto antiinvasivo y la inhibición de canal hERG.

N°	tox. MDA:			tox. PBMC:			MDA: Inhib. de invasión: x 0,5			% inhibición hERG en HEK transfectado (n = 3)				
	tox. 50 % a (µM)			tox. 50 % a (µM)			ef. de Y-27632 10 µM a (µM)			a 1 µM		a 10 µM		
	prom	DE	n	prom	DE	n	prom	DE	n	(+tox. MDA en estas cond.) % tox.	prom	EEM	prom	EEM
112 (C88) (comparativo)	10	0	4	10	2	8	0,39	0,13	7	< 10	55	11	92	3
1 (invención)	46	10	5	51	11	10	0,13	0,09	9	< 10	13	2	47	2
583 (comparativo)	21	1	2	18	3	8	0,25	0,05	2	< 10	36	7	74	6
3 (invención)	51	0	2	51	10	4	0,29	0,14	4	< 10	14	4	54	4
585 (comparativo)	10	-	1	9		1 6	0,30	0,05	2	< 10	42	7	77	9
4 (invención)	54	2	2	42	11	4	0,21	0,11	4	< 10	6	0	59	2
Prom. significa Promedio DE significa desviación estándar n es el número de muestras EEM significa error estándar de la media														

Esta tabla muestra que los compuestos (I) reivindicados poseen propiedades mejoradas comparado con los compuestos previamente conocidos.

Más en particular, el compuesto 1 según la presente invención es menos tóxico en MDA-MB231 y en PBMC, más potente en inhibición de invasividad y muestra menos inhibición de hERG que el compuesto C88 (112).

Más en particular, el compuesto 3 según la presente invención es menos tóxico en MDA-MB231 y en PBMC y muestra menos inhibición de hERG que el compuesto 583.

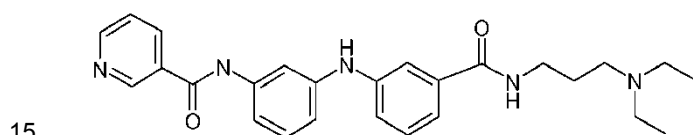
- 5 Más en particular, el compuesto 4 según la presente invención es menos tóxico en MDA-MB231 y en PBMC, más potente en inhibición de invasividad y muestra menos inhibición de hERG que el compuesto 585.

Ejemplo 17: datos comparativos

- 10 Se realizaron 2 series de experimentos sobre un compuesto comparativo como se describe específicamente en la patente internacional WO 2009/087238 y un compuesto reivindicado usando un compuesto de referencia "C88" como se describe en la patente internacional WO 2009/087238 y como se menciona en el ejemplo 16.

Dicho compuesto C88 se usó como referencia para comparar la eficacia de la inhibición de invasividad entre dos series de compuestos.

Se comparó el primer compuesto C88 con FMMB46.1 como se describe la patente internacional WO2009/087238 (en la página 95) de fórmula:



Usando el procedimiento 1. Se considera que el compuesto C88 tiene propiedades antiinvasivas.

Se comparó en segundo lugar el compuesto C88 con compuesto 1 de la presente invención usando procedimiento 2.

- 20 Se debe observar que ambos procedimientos 1 y 2 son pruebas de invasión para ensayar el efecto de los compuestos farmacológicos sobre la invasión. Ambos son completamente idénticos excepto o para el tiempo de incubación con el fármaco.

En la primera serie de experimentos, se detectó actividad antiinvasiva cuando se trataron las células con compuesto C88, pero no se observó efecto con FMMB46.1 (Tabla 1).

- 25 En la segunda serie de experimentos, se detectó actividad antiinvasiva cuando se trataron las células con compuesto C88 y compuesto 1.

Primera serie de experimentos-Resultados:

Tabla 1

	Invasión		
	prom	DE	n
C88	1	0	4
FMMB46.1 de la patente internacional WO2009/087238	0,02	019.	4
Prom significa promedio DE significa desviación estándar n es el número de muestras			

- 30 Aquí, la invasión (en colágeno) es el número de células por campo válido a efecto inhibitor de 50 µm veces comparado con Y-27632 10 µM.

Procedimiento de operación clásico 1:

Dicho procedimiento es como se describe en el ejemplo 15 excepto con respecto a (i) la última etapa durante el día 1 "preparación de la prueba de invasión" y "tratamiento con los fármacos" y los días 2 y 3 que se detallan de ahora en adelante y (ii) el hecho de que no se determina ni concentración ni toxicidad al final.

- 35 Las diferentes etapas son como sigue:

Preparación de la prueba de invasión (sobre hielo; iniciar durante la centrifugación de las células):

ES 2 598 056 T3

mezclar sobre hielo en un tubo enfriado previamente: ejemplo para una disolución patrón de colágeno de 3,4 mg/ml;

los volúmenes de colágeno y agua que se tienen que adaptar según la concentración patrón de cada lote de colágeno:

- 5 2,8 ml de MEM x 2,5
 441 µl de agua
 140 µl de Hepes 1 M
 49 µl de NaOH 1 N
 3,5 ml de disolución patrón de colágeno de 3,4 mg/ml (produciendo 1,7 mg/ml de colágeno en 7 ml)
- 10 homogenizar pipeteando cuidadosamente arriba y abajo (mantener sobre hielo).

 añadir 70 µl de la suspensión de células de 10×10^6 células/ml, homogenizar pipeteando cuidadosamente arriba y abajo (produciendo $0,1 \times 10^6$ células/ml en 1,7 mg/ml de colágeno en 7 ml de MEM x 1 + Hepes 20 µM) (mantener sobre hielo)
- 15 invasión (todo sobre hielo),
 distribuir 100 µl/pozo (es decir, 10.000 células/pozo) en los pozos recubiertos de la placa para la prueba de
 centrifugar 5' con 200 x g a 4°C (por ej., 105 rad/s (1.000 rpm) en una centrífuga Jouan GR412)
 añadir 200 µl/pozo de PBS a todos los pozos libres
 incubar 30' a 37°C / CO₂ al 5% (solidificación del colágeno)

Tratamiento con los fármacos:

- 20 añadir cada 33 µl/pozo de las disoluciones de fármaco concentradas x 4 en MEM + FBS al 0,1% a los correspondientes pozos en las tres placas, según los mapas de placas anteriores

 incubar 24 h a 37°C / CO₂ al 5%

Día 2: Adición de FBS para estimular la invasión:

- Observación al microscopio después de 24 h de tratamiento:
- 25 examinar las células de las pruebas de viabilidad

 Adición de FBS (bajo una campana de cultivos de células):

 preparar MEM + FBS al 5%: 7,2 ml de MEM sin suero + 0,8 ml de FBS (alícuota recién descongelada o resto de la alícuota descongelada el día antes si se mantenía a 4°C)
- 30 añadir 33 µl/pozo a todos los pozos de ensayos de invasión y viabilidad

 incubar 24 h a 37°C / CO₂ al 5%

Día 3: Detención:

- Observación al microscopio después de 48 h de tratamiento:

 examinar las células de las pruebas de viabilidad
- 35 Pruebas de invasión: fijación y coloración (se debe manipular formaldehído bajo una campana de humos):

 preparar recientemente 1 µg/ml de Hoechst 33342 en formaldehído al 18,5%: 5 ml de PBS (no necesariamente estéril) + 5 ml de formaldehído al 37% + 1 µl de Hoechst 33342 10 mg/ml (nota: para una placa, sería suficiente un volumen más pequeño, pero el volumen pipeteado mínimo no debería estar por debajo de 1 µl)
- 40 añadir 50 µl/pozo a todos los pozos de la prueba de invasión (proporciona formaldehído al 4,3% final)

 sellar con película negra (proporcionada con las placas)

incubar al menos 7 h a TA

El análisis como se realizó el día 5 en el ejemplo 15 se realiza exactamente en las mismas condiciones el día 3 en el marco del presente procedimiento 1.

Segunda serie de experimentos - Resultados:

5 Tabla 2

	Invasión		
	prom	DE	n
C88	0,39	0,13	4
Compuesto 1	0,13	0,09	4
Prom significa promedio DE significa desviación estándar n es el número de muestras			

Aquí, la invasión (en colágeno) es la concentración del compuesto necesaria para alcanzar 50% del efecto de inhibición comparado con Y-27632 10 µM.

Procedimiento de operación clásico 2 es exactamente igual que el procedimiento que se describe en el ejemplo 15.

10 Conclusión: En cuanto al compuesto 1 muestra mejores resultados de invasión que el compuesto C88, que muestra mejores resultados de invasión que el compuesto FMMB46.1, se concluye que se han descubierto propiedades inesperadas por los autores, sin ninguna orientación en la explicación de la patente internacional WO 2009/087238.

15 Por lo tanto, el resultado de los ensayos llevados a cabo en los compuestos descritos en la presente invención, muestra que dichos compuestos pueden ser útiles para inhibir y/o prevenir y/o tratar el cáncer. El siguiente tipo de cáncer puede ser tratado más en particular por los compuestos según la presente invención: cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula, cáncer de tiroides, melanoma, cáncer de hígado, cáncer uterino/cervical, cáncer esofágico, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de estómago, etc.

20 Para este fin, se puede administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto a un paciente que padece cáncer.

La presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto elegido entre un compuesto según una cualquiera de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) como se definió anteriormente y los compuestos (1) a (51) como se definió anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento del cáncer.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido entre los compuestos de fórmula (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) como se definió anteriormente y los compuestos (1) a (51) como se definió anteriormente o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Así, estas composiciones farmacéuticas contienen una cantidad eficaz de dicho compuesto y uno o más excipientes farmacéuticos.

30 Los excipientes mencionados se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

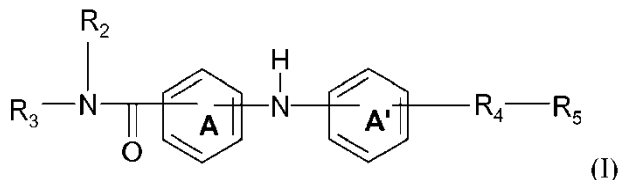
35 En este contexto, pueden estar presentes en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para administración enteral o parenteral, en asociación con excipientes apropiados, por ejemplo en la forma de comprimidos corrientes o recubiertos, gelatina dura, cápsulas de cubierta blanda y otras cápsulas, supositorios o bebibles, tales como suspensiones, jarabes o disoluciones o suspensiones inyectables, en dosis que permiten la administración diaria de 0,1 a 1.000 mg de sustancia activa.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) como se definió anteriormente y los compuestos (1) a (51) como se definió anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención para la fabricación de una composición farmacéutica destinada a inhibir y/o prevenir y/o tratar el cáncer.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que

A y A' representan independientemente un grupo fenileno o un grupo piridileno;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);

R₃ es un grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo o un grupo 5-pirimidinilo;

10 R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 1 a 4, representando R₆ y R₇ independientemente un grupo alquilo (C₁-C₄) o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

15 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en el que

A y A' representan independientemente un grupo fenileno o un grupo piridileno;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

20 R₃ es un grupo 2-piridilo, un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo;

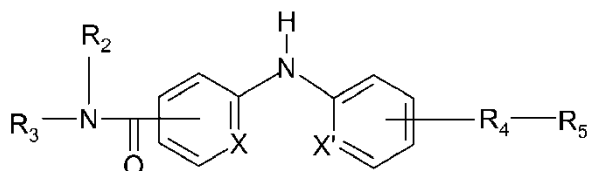
R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 2 a 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

25 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que el grupo -NH- entre A y A' y el grupo -R₄-R₅ están en posición meta entre sí con respecto a A'.

4. Un compuesto de fórmula (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3:



30 en la que

X y X' son independientemente CH o N;

R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R₃ es un grupo 2-piridilo, un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo;

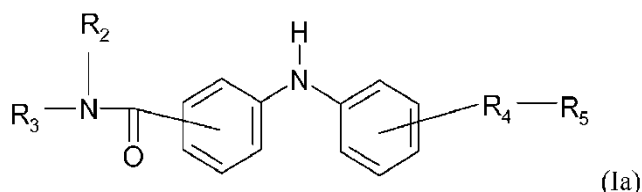
R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇ o un grupo 4-metilpiperazinilo, siendo a un número entero de 2 a 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

5

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4:



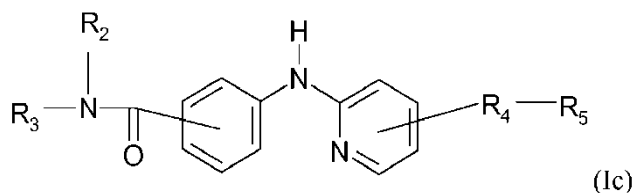
en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4;

10 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de fórmula (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R₄ es un grupo carbonilo y R₂, R₃ y R₅ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de fórmula (Ic) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,



15

en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4;

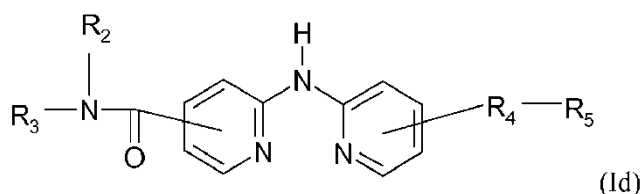
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de fórmula (Ic) según las reivindicaciones 1, 2, 4 y 7, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R₃ es un grupo 4-piridilo o un grupo 4-pirimidinilo; R₄ es un grupo carbonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que es un grupo 4-metilpiperazinilo;

20

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de fórmula (Id) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,



25

en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;

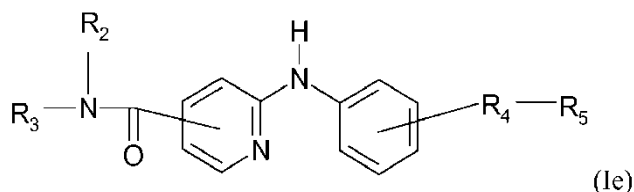
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de fórmula (Id) según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 8, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo 4-piridilo; R₄ es un grupo carbonilo y R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que es un grupo 4-metilpiperazinilo;

30

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de fórmula (Ie) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,



en la que R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4;

5 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de fórmula (Ie) según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 10, en la que R₂ es un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo 4-piridilo; R₄ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y

10 R₅ es un grupo -NH-(CH₂)_a-NR₆R₇, siendo a un número entero 3, representando R₆ y R₇ un grupo etilo o formando R₆ y R₇ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico que se elige entre un grupo 4-metilpiperazinilo, un grupo morfolino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidino;

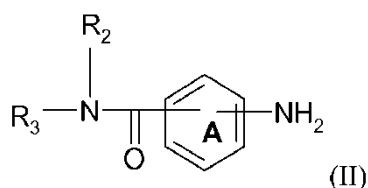
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

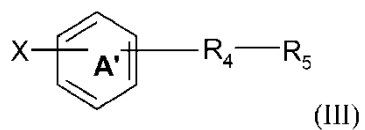
- (1) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
- (2) 3-((4-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- 15 - (3) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil) amino)benzamida
- (4) *N*-(piridin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino) benzamida
- (5) 3-((3-(*N*-3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (6) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil) amino)benzamida
- (7) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
- 20 - (8) 3-((3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (9) 3-((3-(*N*-3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il) benzamida
- (10) 3-((3-(*N*-2-(piperidin-1-il)etil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il) benzamida
- (11) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
- (12) 3-((3-(*N*-3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- 25 - (13) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
- (14) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
- (15) 4-((3-(*N*-3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (16) *N*-(piridin-4-il)-4-((3-(*N*-2-(pirrolidin-1-il)etil)sulfamoil)fenil) amino)benzamida
- (17) 3-((3-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- 30 - (18) *N*-metil-*N*-(piridin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil) fenil)amino)benzamida
- (19) 3-((3-(*N*-3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (20) *N*-metil-3-((3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil) amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (21) *N*-metil-3-((3-((3-(piperidin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- (22) *N*-metil-3-((3-((3-morfolinopropil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
- 35 - (23) *N*-metil-3-((3-(*N*-3-morfolinopropil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida

- (24) *N*-metil-3-((3-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)benzamida
 - (25) *N*-(3-(dietilamino)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
 - (26) 3-((3-*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida
 - (27) 3-((3-*N*-(3-(piperidin-1-il)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(pirimidin-4-il)benzamida
 - 5 - (28) *N*-(pirimidin-4-il)-3-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil) amino)benzamida
 - (29) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil) amino)benzamida
 - (30) *N*-(3-morfolinopropil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
 - (31) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-3-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil) fenil)amino)benzamida
 - (32) *N*-(3-(dietilamino)propil)-5-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) nicotinamida
 - 10 - (33) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) isonicotinamida
 - (34) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((3-(piridin-4-il)carbamoil)-fenil)amino) isonicotinamida
 - (35) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
 - (36) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
 - (37) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil) amino)picolinamida
 - 15 - (38) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil) amino)isonicotinamida
 - (39) 2-((3-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)isonicotinamida
 - (40) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) picolinamida
 - (41) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) isonicotinamida
 - (42) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((3-(pirimidin-4-ilcarbamoil)fenil) amino)isonicotinamida
 - 20 - (43) *N*-(3-(dietilamino)propil)-6-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)picolinamida
 - (44) *N*-(3-(dietilamino)propil)-2-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)isonicotinamida
 - (45) *N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-2-((4-(piridin-4-ilcarbamoil)piridin-2-il)amino)isonicotinamida
 - (46) 2-((3-*N*-(3-(dietilamino)propil)sulfamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida
 - (47) 2-((3-((3-(dietilamino)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida
 - 25 - (48) 2-((3-((3-morfolinopropil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il) isonicotinamida
 - (49) *N*-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-((3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)amino) benzamida
 - (50) *N*-(piridin-4-il)-2-((3-((3-(pirrolidin-1-il)propil)carbamoil)fenil) amino)isonicotinamida
 - (51) 2-((3-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)carbamoil)fenil)amino)-*N*-(piridin-4-il)isonicotinamida
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 14. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que R₂, R₃ y A son como se define en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (III)



en la que X es un átomo de cloro, un átomo de yodo o un átomo de bromo y R₄, R₅ y A' son como se define en la reivindicación 1.

15. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 13, para uso como una medicina.
- 5 16. Un compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 13, para uso para prevenir y/o inhibir y/o tratar el cáncer.
17. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.