

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 775**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2014 PCT/KR2014/003776**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14178606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2014 E 14792173 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2991982**

54 Título: **Compuestos novedosos para inhibidores selectivos de histona desacetilasa y composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

29.04.2013 KR 20130047212

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

28.01.2019

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu
Seoul 120-756 , KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHANGSIK;
YANG, HYUN-MO;
CHOI, HOJIN;
KIM, DOHOON;
KIM, SOYOUNG;
HA, NINA;
LIM, HYOJIN;
KO, EUNHEE;
YOON, SEONGAE y
BAE, DAEKWON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 697 775 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

Compuestos novedosos para inhibidores selectivos de histona desacetilasa y composición farmacéutica que comprende los mismos

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa (HDAC), isómeros ópticos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades con mediación de HDAC, una composición farmacéutica que comprende los mismos, un método de preparación de los mismos y una composición farmacéutica que comprende los mismos, para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades con mediación de HDAC.

10

Antecedentes de la técnica

15

La regulación transcripcional en células es un proceso biológico complejo. Uno de los principios básicos es la modificación pos-traducción de las proteínas de histona H2A/B, H3 y H4 que forman el complejo de núcleo de histona octamérico. Las modificaciones complejas de N-terminal en los residuos de lisina por medio de acetilación o metilación y en los residuos de serina por medio de fosforilación constituyen parte del denominado "código de histona" (Stahl & Ellis, *Nature* 403,41-45, 2000).

20

En un modelo sencillo, la acetilación de restos de lisina con carga positiva reduce la afinidad por ADN con carga negativa, por lo tanto, pueden introducirse fácilmente factores de transcripción.

25

La acetilación y desacetilación de histona está catalizada por las histona acetiltransferasas (HAT) y las histona desacetilasas (HDACs), respectivamente. HDAC está asociada a complejos represores de transcripción, cambiando cromatina a una estructura de referencia, inactiva desde el punto de vista transcripcional (Marks et al. *Nature Cancer Rev* 1, 189-202, 2001). El opuesto sigue siendo cierto para determinados HAT que se asocian a complejos de activador de transcripción. Se han descrito tres clases diferentes de HDAC, ubicados en el núcleo, hasta el momento, concretamente, clase I (HDAC, 1-3, 8; Mr=42-55 kDa) sensible a la inhibición de Tricostatina A (TSA), clase II (HDAC 4-7, 9, 10; Mr=120-130 kDa) sensible a TSA y clase III (Sir2) que son bastante distintos en cuanto a su dependencia de NAD⁺ e insensibilidad de TSA.

30

Los inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) constituyen una nueva clase de fármacos anticáncer con diferenciación y actividad de apoptosis. Mediante dirección a histona desacetilasas (HDAC), los inhibidores de HDAC afectan a la acetilación de histona (proteína) y a la estructura de cromatina, induciendo la re-programación transcripcional compleja, ejemplificada por medio de la reactivación de los genes supresores tumorales y la represión de los oncogenes. Además de generar la acetilación del residuo de lisina N-terminal en el núcleo de la proteína de histona, no existen dianas que no sean de histona importantes para la biología de las células cancerígenas, incluyendo la proteína de choque térmico (HSP90), tubulina o la proteína supresora tumoral p53. Por lo tanto, se pueden usar los inhibidores de HDAC para el tratamiento de cáncer, así como también enfermedades metabólicas heredadas, enfermedades autoinmunitarias, etc., ya que se ha comprobado la eficacia en modelos animales para las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.

40

Los ejemplos de enfermedades con mediación de histona desacetilasa incluyen enfermedades de proliferación celular incluyendo tumores malignos tales como cáncer, etc., enfermedades dominantes autosómicas tales como enfermedad de Huntington, etc., enfermedades metabólicas heredadas tales como fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, etc., enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, etc., enfermedades neurológicas crónicas y agudas tales como diabetes, ictus, etc., hipertrofia tal como hipertrofia cardíaca, etc., insuficiencia cardíaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedades oculares (asociadas a angiogenesis), enfermedad de Alzheimer, etc.

50

Los inhibidores de HDAC conocidos hasta ahora se pueden clasificar en cuatro categorías de acuerdo con su estructura: 1) ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico, ácido valproico); 2) ácidos hidroxámicos (tricostatina A, SAHA, LBH-589); 3) péptidos cíclicos (desipéptido); y 4) benzamida (MS-275, MGCD-0103) (*International Journal of Oncology* 33, 637-646, 2008). Estos diversos inhibidores de HDAC (SAHA, LBH-589, MS-275, etc.) inducen inhibición de proliferación de manera eficaz, diferenciación y apoptosis de diversas células transformadas en medio de cultivo, así como en modelos de animales (Marks, P.A et. al., *Curr Opin Oncol.* 2001. 13. 477-483) y algunos inhibidores de HDAC tales como SAHA, LBH-589, MS-275, etc. se evalúan clínicamente en cuanto al tratamiento de diversos tipos de cáncer (Johnstone, R. W *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002 1. 287-299). Los ejemplos típicos de compuestos inhibidores de HDAC que se conocen actualmente incluyen compuestos de hidroxamato, tales como SAHA (patente de N.º 771.760, Zolinza, Vorinostat), PDX101 (documento WO 02/30879, Belinostat), LBH-589 (WO 02/22577, Panobinostat) y compuestos de benzamida tales como MS-275 (EP8799) y MGCD0103 (WO 04/69823). Entre estos compuestos, se aprobó SAHA en octubre de 2006 y se ha usado para el tratamiento de CTCL (linfoma de células T cutáneas). Las enfermedades para las cuales la medicina resulta eficaz se han ampliado de forma adicional, pero se sabe que existen inconvenientes en términos de eficacia y efectos secundarios (*Cancer Res* 2006, 66, 5781-5789).

60

65

El documento WO 2009/026446 describe compuestos de ácido hidroxámico y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de ácido hidroxámico para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular tal como el cáncer.

5 El documento WO 03/070691 describe derivados de N-hidroxicarboxamida con potente actividad HDAC, que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular.

El documento EP 2305643A describe compuestos procedentes de anillos 1H-pirrol trisustituidos y anillos aromáticos y al uso de los mismos para el tratamiento de cáncer por medio de inhibición de HDACs.

10 El documento WO 2011/106632 describe compuestos de ácido hidroxámico como inhibidores útiles de HDAC6 y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

15 El documento WO 2007/017728 describe compuestos heterocíclicos, que son útiles en el tratamiento de cáncer.

Es decir, aunque se han presentado muchos inhibidores de HDAC hasta la fecha, la mayoría de los inhibidores de HDAC presentan inconvenientes en términos de eficacia y efectos secundarios. Por lo tanto, para superar dichos inconvenientes, existe una demanda continua en cuanto al desarrollo de un inhibidor de HDAC eficaz con elevada selectividad y menos efectos secundarios (Mol Cancer Res, 5, 981, 2007).

Divulgación de la invención

25 Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticas de los mismos.

30 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende compuestos novedosos con actividad inhibidora de histona desacetilasa (HDAC) altamente selectiva, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticas de los mismos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación de los mismos.

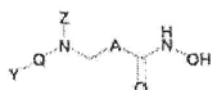
35 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de HDAC, incluyendo el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, neurológicas o enfermedades neurodegenerativas, etc.

40 Solución al problema

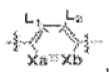
Los presentes inventores han encontrado compuestos novedosos con actividad inhibidora de histona desacetilasa (HDAC) y los han usado para el tratamiento de enfermedades con mediación de histona deacetilasa, completando de este modo la presente invención.

45 De acuerdo con los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto de la Formula siguiente I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

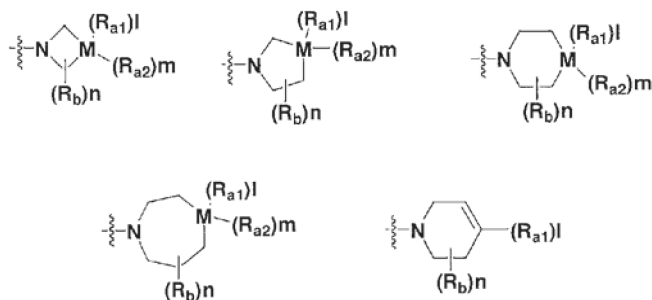
[Fórmula I]



50 en donde A es



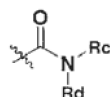
55 cada uno de Xa y Xb es independientemente C o N,
 cada uno de L1 y L2 es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, alquilo CF3 o C13 de cadena lineal o ramificada,
 Q es C(=O), S(=O)₂, S(=O), o C(=NH),
 Y está seleccionado entre el grupo que consiste en:



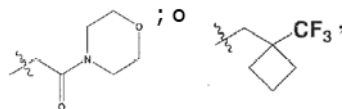
M es C, O, N, S(=O)₂, o S,

cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,

- 5 cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; benzhidrido; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxi; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxi; -S(=O)₂CH₃; -F; -Cl; -Br; -I; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆; -C(=O)Rx, en donde Rx es alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₁₀;
- 10
- 15



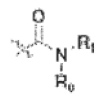
- 20 en donde cada uno de R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;



- 25 (en donde la estructura del compuesto heterocíclico en R_{a1} y R_{a2} mencionado como alquilo sustituido con compuesto heterocíclico o compuesto heterocíclico es preferentemente piridina, morfolina o tetrahidropirano) n es un número entero de 0, 1 o 2,

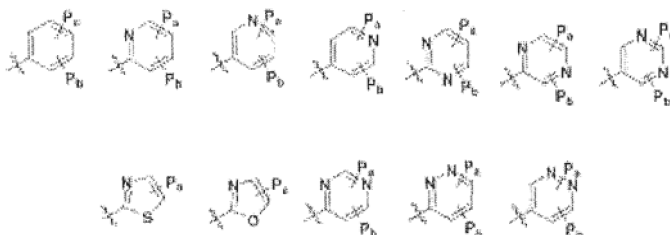
R_b es hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -C(=O)CH₃; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada; -CF₃; -F; -Cl; -Br;

30



en donde cada uno de R_e y R_f es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada y Z está seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

35



en donde cada uno de Pa y Pb es independientemente

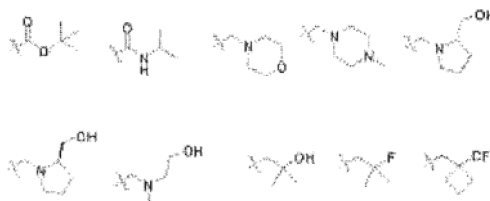


5 hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -F; -Cl; -Br; I; -CF₃; -OCF₃; -CN; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; -CH₂F; o alcohol C₁₋₃,
 10 en donde \textcircled{B} se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, indol, indazol, piperazina, quinolina, furano, tetrahidropiridina, piperidina o el grupo siguiente:



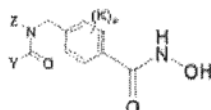
x, cada uno de y e z es independientemente el número entero 0 o 1 y

15 R_{g1}, R_{g2} y R_{g3} cada uno está seleccionado independientemente entre hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₃; -CF₃; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada; -C(=O)CH₃; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; -N(CH₃)₂; -F; -Cl; -Br; -I; fenilo; -S((=O)₂)CH₃; o el grupo siguiente:



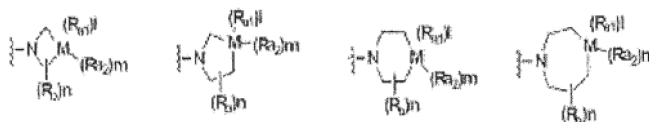
20 Preferentemente, el isómero óptico del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo representados por la Fórmula I anterior, puede ser un compuesto representado por medio de la Fórmula siguiente II:

[Fórmula II]



25 en donde

30 a es un número entero de 0, 1 o 2,
 K es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br o -I,
 Y está seleccionado entre el grupo que consiste en:

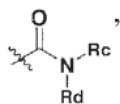


35 M es C, O o N,
 cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,
 Ra1 y Ra2 son cada uno independientemente hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; benzhidrido; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el
 40 que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o

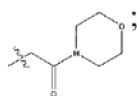
insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más

5 F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxi; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxi; -S(=O)₂CH₃; -F; -Cl;

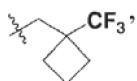
-Br; -I; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆; -C(=O)R_x, en donde R_x es alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₁₀;



10 en donde cada uno de R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;

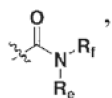


15 o

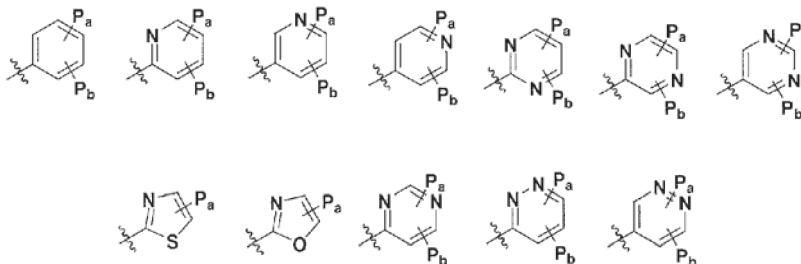


n es un número entero de 0, 1 o 2,

20 R_b es hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -C(=O)CH₃; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada; -CF₃; -F; -Cl; -Br; -I; o



25 en el que R_e y R_f son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada y Z está seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

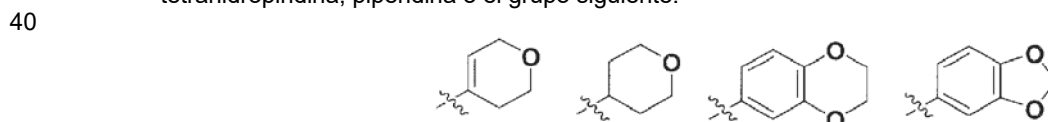


30 en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente



35 hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -F; -Cl; -Br; -I; -CF₃; -OCF₃; -CN; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; -CH₂F; o alcohol C₁₋₃,

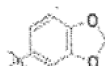
en donde ⊕ se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, indol, indazol, piperazina, quinolina, furano, tetrahidropiridina, piperidina o el grupo siguiente:



el indazol de \textcircled{B} puede ser indazol-5-ilo o indazol-6-ilo,
 la piridina de \textcircled{B} puede ser piridin-3-ilo,
 el indol de \textcircled{B} puede ser indol-4-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo,
 la pirimidina de \textcircled{B} puede ser pirimidin-5-ilo,
 la quinolina de \textcircled{B} puede ser quinolin-7-ilo,
 el furano de \textcircled{B} puede ser furan-3-ilo,
 la tetrahidropiridina de \textcircled{B} puede ser 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo,
 la piperidina de \textcircled{B} puede ser piperidin-4-ilo,
 el, la

5

10



de \textcircled{B} puede ser benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo,
 el, la

15



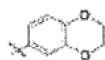
de \textcircled{B} puede ser 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo,
 el, la

20



de \textcircled{B} puede ser tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
 el, la

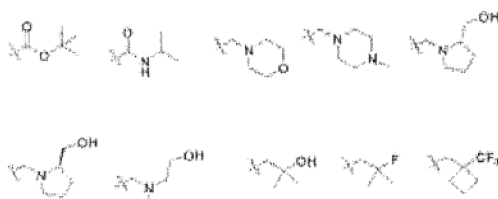
25



de \textcircled{B} puede ser 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-ilo,
 x, cada uno de y e z es independientemente el número entero 0 o 1 y

30

R_{g1} , R_{g2} y R_{g3} cada uno está seleccionado independientemente entre hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-3} ; $-CF_3$; alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada; $-C(=O)CH_3$; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; $-N(CH_3)_2$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; fenilo; $-S(=O)_2CH_3$; o el grupo siguiente:



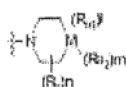
35

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, un compuesto representado por la anterior Fórmula II, un isómero óptico del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede incluir preferentemente la siguiente estructura:
 en donde

40

a es un número entero de 0, 1 o 2,
 K es independientemente hidrógeno, $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$,
 Y es

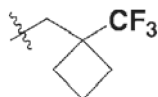
45



M es C, O o N,
 cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,
 cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; benzhidrido; alquilo

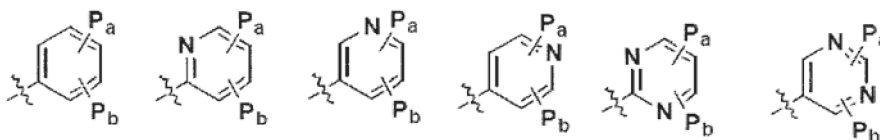
50

C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; -S(=O)₂CH₃; -F; -Cl; -Br; -I; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆; -C(=O)R_x, en donde R_x es alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₁₀; o,

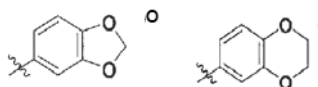


n es un número entero de 0, 1 o 2,

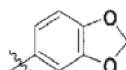
R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; y Z está seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:



en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -F; -Cl; -Br; -I; -CF₃; -OCF₃; -CN; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; -CH₂F; alcohol C₁₋₃;



el, la



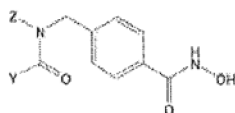
puede ser benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo,



puede ser 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo.

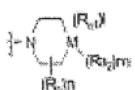
Más preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula II, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula III:

[Fórmula III]



en donde

Y es



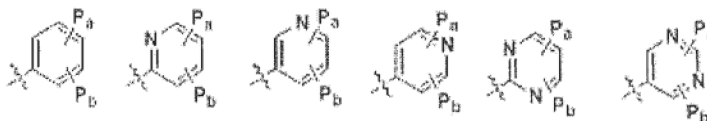
M es C, 0 o N,

cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,

5 cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con fenilo, piridina o pirimidina (en donde el fenilo, la piridina o la pirimidina pueden estar no sustituidos o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I);

n es un número entero de 0, 1 o 2,

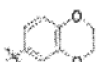
10 R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; y Z está seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:



15 en donde cada uno de Pa y Pb es independientemente hidrógeno; -F; -Cl; -Br; -CF₃; -OCF₃; -CH₂F;

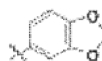
o

20



el, la

25



puede ser benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo,
el, la

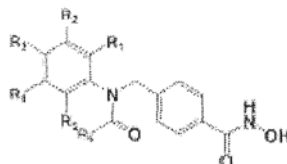
30



puede ser 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo.

35 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula I-1:

[Fórmula I-1]



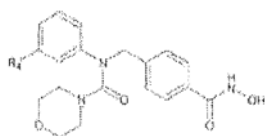
40 en donde cada uno de R₁ a R₅ es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, o -OCF₃ y R₆ es piperidina; piperidina sustituida con uno o más alquilo C₁₋₃; morfolina; morfolina sustituida con uno o más alquilo C₁₋₃; piperazina; piperazina sustituida con uno o más alquilo C₁₋₃, -C(=O)CH₃, benzhidrilo, fenilo, bencilo, piridina, alquil morfolina C₁₋₂ o morfolin etanona (en donde el fenilo o bencilo pueden estar no sustituidos o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con -OCH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -Cl, -Br o -I); (piperazinil)etanona; (R)-3-fluorpirrolidina; (S)-3-fluorpirrolidina; (R)-pirrolidin-2-il-metanol; (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina; azetidina; difluoroazetidina; fenilpiperidinol; u oxazepano.

45

Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-1 puede ser un Compuesto 255, 256, 279, 374, 385, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 413, 414, 415, 416, 438, 439, 440, 441, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 486, 494, 495, 496, 497, 498, 520, 521, 522, 529, 530, 543, 544, 545, 580, 683, 684, 717, 718, 771, 772, 773, 774, 776, 791, 800 o 801 descritos en la presente invención.

5 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-2:

[Fórmula I-2]

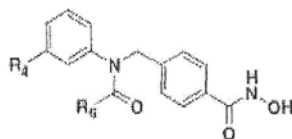


10 en donde R₄ es indol, piridina, difluorofenilo, (dimetilamino)piridina, pirimidina, bis(trifluorometil)fenil, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, trimetoxifenilo, dimetilfenilo, furano, 3,6-dihidro-2H-pirano, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridina, benzo[d][1,3]dioxol o tetrahidro-2H-pirano.

15 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-2 puede ser un Compuesto 261, 262, 263, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 418 o 483 descrito en la presente invención.

El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-3:

[Fórmula I-3]

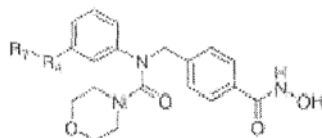


20 en donde R₄ es 1-alkuil C₁₋₃-1H-indazol y R₆ es morfolina, piperidina o piperazina, en donde la piperazina está sin sustituir o sustituida con alquilo C₁₋₃.

25 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-3 puede ser el Compuesto 252, 253, 254 o 260 descrito en la presente invención.

El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-4:

[Fórmula I-4]

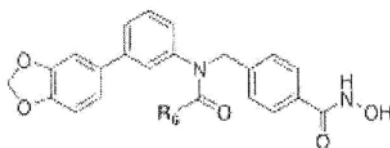


30 en donde R₄ es tetrahidropiridina o piperidina y R₇ no es nada, acetilo, metilsulfonilo, N-isopropilcarbamoilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, t-butilcarboxilato.

35 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-4 puede ser el Compuesto 419, 420, 489, 490, 491, 492, 493, 517 o 518 descrito la presente invención.

El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula I-5:

[Fórmula I-5]

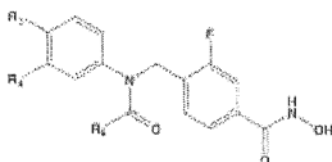


en donde R₆ es piperidina, piperidinol, dimetilmorfolina, fenilpiperidinol, metilpiperazina, 2-(piperazin-1-il)etanol, pirrolidina, (S)-pirrolidin-2-ilmetanol, ciclopropil(piperazin-1-il)metanol o azetidina.

5 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-5 puede ser el Compuesto 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470 o 471 descrito en la presente invención.

10 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-6:

[Fórmula I-6]

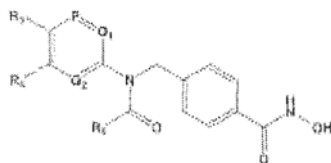


en donde cada uno de R₃ y R₄ es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, benzo[d][1,3]dioxol o dihidro-2H-pirano y R₆ es morfolina, hidroxipiperidina o difluoroazetidina.

15 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-6 puede ser el Compuesto 487, 488, 511, 512, 513, 514, 532, 577 o 578 descrito la presente invención.

20 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-7:

[Fórmula I-7]

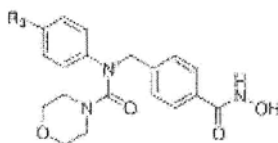


en donde P, Q₁ y Q₂ son cada uno independientemente C o N, cada uno de R₃ y R₄ es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I o -CF₃, y R₆ es piperidina, piperidina sustituida con uno o más alquilo C₁₋₃, morfolina, morfolina sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃, feniltetrahidropiridina, piperazina sustituida con uno o más alquilo C₁₋₃, bencilpiperazina, fenilpiperidinol, (metoxifenil)piperazina, (fluorofenil)piperazina, pirrolidina, diazepano sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃, azetidina, (dimetilfenil)piperazina, (1,4-diazepan-1-il)etanona, ciclopropil(piperazin-1-il)metanona o fluoropirrolidina.

30 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-7 puede ser el Compuesto 280, 281, 309, 311, 312, 313, 341, 342, 343, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 376, 377, 379, 450, 451, 533, 778, 826, 827, 828 o 829 descritos en la presente invención.

35 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-8:

[Fórmula I-8]

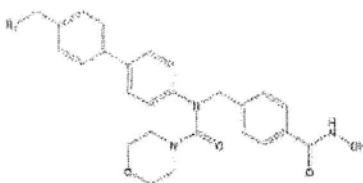


en donde R₃ es 1-metil-1H-indazol, fenilo, difluorofenilo, piridina, pirimidina, quinolina, bifenilo, indol, trimetoxifenilo, bis(trifluorometil)fenilo, -F, -Cl, -Br o -I.

5 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-8 puede ser el Compuesto 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340 o 372 descrito en la presente invención.

10 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula I-9:

[Fórmula I-9]

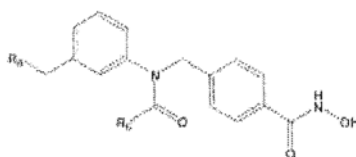


en donde R₇ es morfolina, N-metil piperazina, (S)-pirrolidin-2-ilmetanolo (metilamino)etanol,

15 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-9 puede ser el Compuesto 380, 381, 382 o 383 descrito en la presente invención.

El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-10:

[Fórmula I-10]

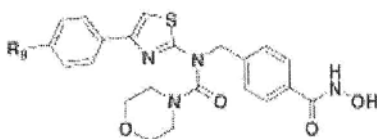


20 en donde R₈ es hidroxilo, -F, -Cl, -Br o -I y R₆ es morfolina, etilpiperazina o piperazinil-2-fluoro-2-metilpropilo.

25 Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-10 puede ser el Compuesto 499, 500, 765 o 766 descrito en la presente invención.

El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-11:

[Fórmula I-11]

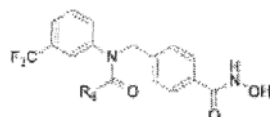


30 en donde R₉ es hidrógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br o -I.

Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-11 puede ser el Compuesto 370 o 371 descrito en la presente invención.

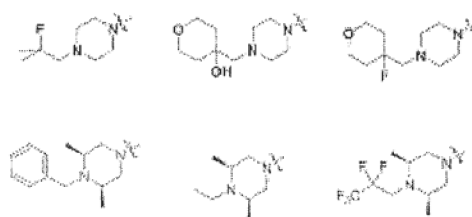
5 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, el isómero óptico del mismo o la sal farmacéuticamente activa del mismo pueden ser un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1-12:

[Fórmula I-12]



en donde R₆ puede estar seleccionado entre el grupo siguiente:

10



Preferentemente, el compuesto representado por la anterior Fórmula 1-12 puede ser el Compuesto 531, 651, 716, 797, 802 o 803 descrito en la presente invención.

15

Los compuestos representados por las Fórmulas I y 1-1 a 1-12 son los siguientes:

252	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
253	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida
254	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
255	N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
256	N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
260	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamida
261	N-(3-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
262	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
263	N-(3-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
279	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-fenilmorfolin-4-carboxamida
280	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida
281	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-3-il)morfolin-4-carboxamida
309	4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxamida
311	4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxamida
312	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida
313	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida
329	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
330	N-(bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
331	N-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
332	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
333	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
334	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(quinolin-7-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
335	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(bifenil-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
336	N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
337	N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
338	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida

339	N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
340	N-(4-(1H-indol-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
341	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida
342	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida
343	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida
352	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida
353	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
354	4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
355	4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
356	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-metoxifenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
357	4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
358	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida
370	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-feniltiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida
371	N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
372	N-(4-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
374	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
376	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxamida
377	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida
379	4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
380	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida
381	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida
382	(S)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)bifenil-4-il) morfolin-4-carboxamida
383	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((2-hidroxietil) (metil)amino)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida
385	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
386	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
389	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)benzil)piperidin-1-carboxamida
390	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
391	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
392	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
393	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
394	N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
395	N-(3',5'-difluorobifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
396	N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
397	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
398	N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
399	N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
400	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-3-il)morfolin-4-carboxamida
401	N-(2',6'-dimetilbifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
402	N-(3-(furan-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
403	N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
404	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
405	terc-butil-4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato
413	N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
414	N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida
415	N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
416	N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
418	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
419	N-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida

420	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
438	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida
439	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
440	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
441	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
450	4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxamida
451	4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
453	4-etil-N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
454	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida
455	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
456	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida
457	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
458	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
459	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida
460	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida
461	4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
462	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida
463	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida
464	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
465	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida
466	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
467	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carboxamida
468	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida
469	(S)-N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
470	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil) piperazin-1-carboxamida
471	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)azetidin-1-carboxamida
477	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
478	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida
479	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
480	4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
481	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida
482	N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
483	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
484	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-metoxifenil)morfolin-4-carboxamida
485	3,3-difluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidin-1-carboxamida
486	4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida
487	N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
488	N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-hidropiperidin-1-carboxamida
489	terc-butil-4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato
490	N-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
491	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
492	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida
493	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamidahidrocloride
494	4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
495	(R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
496	(S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
497	(R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida

498	(S)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
499	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamida
500	N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
511	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
512	N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
513	N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida
514	N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida
517	N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
518	N-(3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
520	(R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
521	(S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
522	(R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida
529	4-acetil-N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
530	N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
531	4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
532	N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
533	N-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
543	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-morfolinoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
544	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
545	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
577	N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
578	3,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidid-1-carboxamida
580	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-oxazepan-4-carboxamida
651	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
683	4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
684	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(3-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
716	4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
717	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
718	4-benzhidril-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
765	4-etil-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
766	4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida
771	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida
772	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida
773	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida
774	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida
776	N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
778	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida
791	N-(2,3-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida
797	(3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
800	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida
801	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida
802	(3S,5R)-4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
803	(3S,5R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida
826	4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida
827	N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida

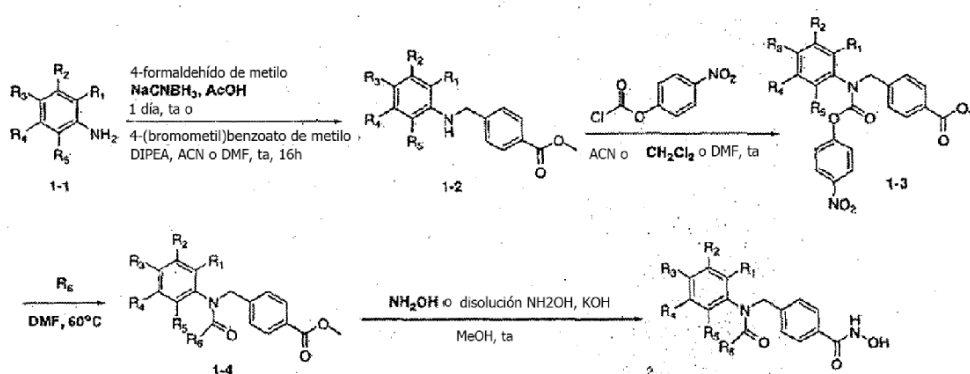
828	N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida
829	(S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable hace referencia a sales comúnmente usadas en la industria farmacéutica, tales como sales iónicas inorgánicas formadas con calcio, potasio, sodio, magnesio, etc., sales de ácido inorgánicas formadas con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido brómico, ácido yódico, ácido perclórico, ácido tartárico, ácido sulfúrico, etc., sales de ácido orgánicas formadas con ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, el ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico, ácido yodhídrico, etc., sales de ácido sulfónico formadas con ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, etc., sales de amino ácido formadas con glicina, arginina, lisina, etc. sales de amina formadas trimetilamina, trietilamina, amoniaco, piridina, picolina, pero los tipos de sales usados en la presente invención no se limitan a las sales anteriormente mencionadas.

En la presente invención, un sal preferido es una sal de ácido clorhídrico y ejemplos preferidos de este compuesto incluyen los Compuestos 461 y 493 descritos en la presente memoria descriptiva.

Un método de preparación específico de un compuesto novedoso de Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se muestra en los siguientes esquemas de reacción 1 a 12.

[Esquema de Reacción 1]



R_{1,2,3,4,5} = H.
Compuesto 279: **R₆** = morfolina

R_{1,4,5} = H, R₂ = CF₃, R₃ = Cl
Compuesto 389: **R₆** = piperidina
Compuesto 390: **R₆** = 4-metilpiperidina
Compuesto 391: **R₆** = morfolina
Compuesto 392: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina
Compuesto 393: **R₆** = 1-metilpiperazina
Compuesto 394: **R₆** = 1-etilpiperazina

R_{2,4,5} = H, R₁ = F, R₃ = F
Compuesto 413: **R₆** = morfolina
Compuesto 414: **R₆** = piperidina
Compuesto 415: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina
Compuesto 416: **R₆** = 1-metilpiperazina

R_{1,2,3} = H
Compuesto 255: **R₄ = Br, R₅ = morfolina**
Compuesto 256: **R₄ = Br, R₅ = 1-**
metilpiperazina
Compuesto 484: **R₄ = metoxi, R₅ = morfolina**
Compuesto 529: **R₄ = F, R₅ = 1-(piperazin-1-il)etanona**
Compuesto 530: **R₄ = F, R₅ = morfolina**
Compuesto 683: **R₄ = CF₃, R₅ = 1-bencilpiperazina**
Compuesto 684: **R₄ = CF₃, R₅ = 1-(3-metoxibencil)piperazina**
Compuesto 717: **R₄ = CF₃, R₅ = 1-fenilpiperazina**
Compuesto 718: **R₄ = CF₃, R₅ = 1-benzhidrilpiperazina**
Compuesto 773: **R₄ = OCF₃, R₅ = morfolina**
Compuesto 800: **R₄ = OCF₃, R₅ = 2,6-dimetilmorfolina**

R_{2,4,5} = H, R₁ = F, R₃ = CH₃
Compuesto 438: **R₆** = piperidina
Compuesto 439: **R₆** = morfolina
Compuesto 440: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina
Compuesto 441: **R₆** = 1-metilpiperazina
Compuesto 453: **R₆** = 1-etilpiperazina
Compuesto 454: **R₆** = 1-(2-metoxifenil)piperazina
Compuesto 455: **R₆** = 1-(4-fluorofenil)piperazina

R_{1,4,5} = H, R₂ = Cl, R₃ = F
Compuesto 456: **R₆** = piperidina
Compuesto 457: **R₆** = 4-metilpiperidina
Compuesto 458: **R₆** = morfolina
Compuesto 477: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina
Compuesto 478: **R₆** = 1-metilpiperazina
Compuesto 479: **R₆** = 1-etilpiperazina
Compuesto 480: **R₆** = 1-bencilpiperazina
Compuesto 481: **R₆** = 1-(2-metoxifenil)piperazina
Compuesto 482: **R₆** = 1-(4-fluorofenil)piperazina

R_{2,3,4,5} = H, R₁ = OCF₃
Compuesto 771: **R₆** = morfolina
Compuesto 801: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina

R_{2,3,5} = H, R₄ = CF₃
Compuesto 774: **R₁ = OCH₃, R₆ = morfolina**
Compuesto 776: **R₁ = Cl, R₆ = morfolina**

R_{3,4,5} = H, R_{1,2} = F
Compuesto 791: **R₆** = morfolina

R_{1,2,3,5} = H, R₄ = CF₃
Compuesto 374: **R₆** = morfolina
Compuesto 459: **R₆** = 4-metilpiperidina
Compuesto 460: **R₆** = piperidina
Compuesto 386: **R₆** = 2,6-dimetilmorfolina
Compuesto 461: **R₆** = 4-etilpiperazina
Compuesto 494: **R₆** = 1-(piperazin-1-il)etanona
Compuesto 495: **R₆** = (R)-3-fluoropirrolidina
Compuesto 496: **R₆** = (S)-3-fluoropirrolidina
Compuesto 497: **R₆** = (R)-pirrolidin-2-ilmetanol
Compuesto 498: **R₆** = (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina

R_{1,2,4,5} = H, R₃ = CF₃
Compuesto 385: **R₆** = morfolina
Compuesto 485: **R₆** = 3,3-difluoroazetidina
Compuesto 486: **R₆** = 4-fenilpiperidin-4-o
Compuesto 520: **R₆** = (S)-3-fluoropirrolidina
Compuesto 521: **R₆** = (R)-3-fluoropirrolidina
Compuesto 522: **R₆** = (S)-pirrolidin-2-ilmetanol
Compuesto 543: **R₆** = 4-(2-(piperazin-il)etil)morfolina
Compuesto 544: **R₆** = 1-(piridin-4-il)piperazina
Compuesto 545: **R₆** = 1-morfolina-2-(piperazin-1-il)etanona
Compuesto 580: **R₆** = 1,4-oxazepano

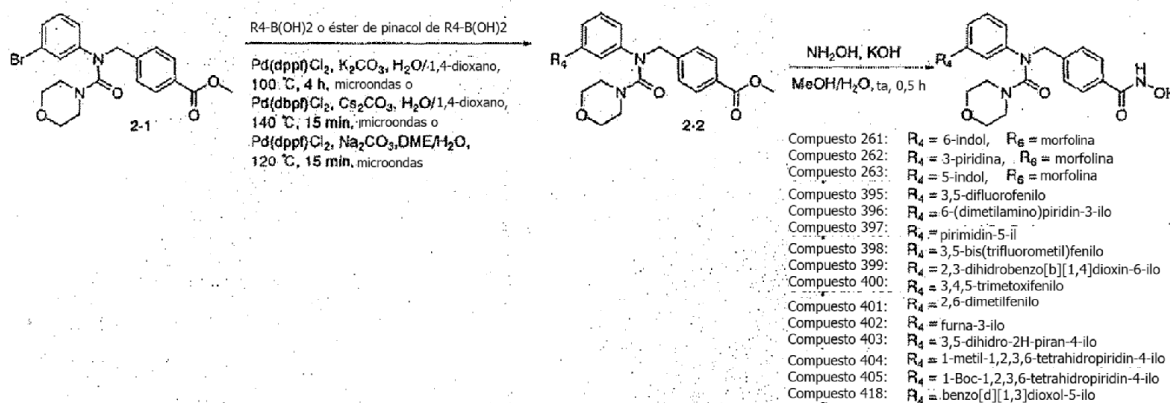
R_{1,2,4,5} = H, R₃ = OCF₃
Compuesto 772: **R₆** = morfolina

En el Esquema de Reacción 1, el compuesto de Fórmula 1-2 se sintetizó por medio de aminación reductora del compuesto de Fórmula 1-1 con 4-formilbenzoato de metilo a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas o con 4-(bromometil)benzoato de metilo a temperatura ambiente durante 16 horas y el compuesto de Fórmula 1-3 se sintetizó

por medio de reacción del compuesto de Fórmula 1-2 con carbonocloridrato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas.

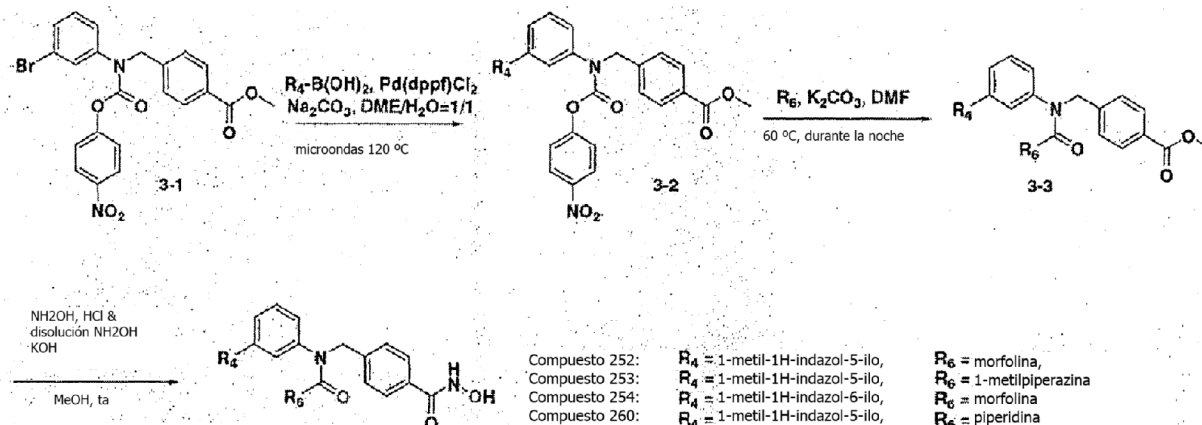
Después, el compuesto de Fórmula 1-4 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 1-3 con un derivado de amina (R_6) en presencia de disolvente de dimetilformamida a temperatura ambiente o a 60 °C durante de 1 a 2 días. Finalmente, el compuesto diana 255, 256, 279, 374, 385, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 413, 414, 415, 416, 438, 439, 440, 441, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 486, 494, 495, 496, 497, 498, 520, 521, 522, 529, 530, 543, 544, 545, 580, 683, 684, 717, 718, 771, 772, 773, 774, 776, 791, 800 o 801 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 1-4 con hidróxido potásico (KOH), metanol y clorhidrato de hidroxilamina (HONH₂ HCl) a temperatura ambiente o con una solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 2]



En el Esquema de Reacción 2, el compuesto de Fórmula 2-2 se sintetizó por medio de la reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 2-1 con ácido borónico y posteriormente el compuesto de Fórmula 2-4 se sintetizó por medio de reducción del compuesto de Fórmula 2-3 con hidrógeno y paladio. Finalmente, el compuesto diana 261, 262, 263, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 418 o 483 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 2-2 o 2-4 en metanol, seguido de reacción con clorhidrato de hidroxilamina (HONH₂ HCl) e hidróxido potásico (KOH) a temperatura ambiente o con una solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 3]

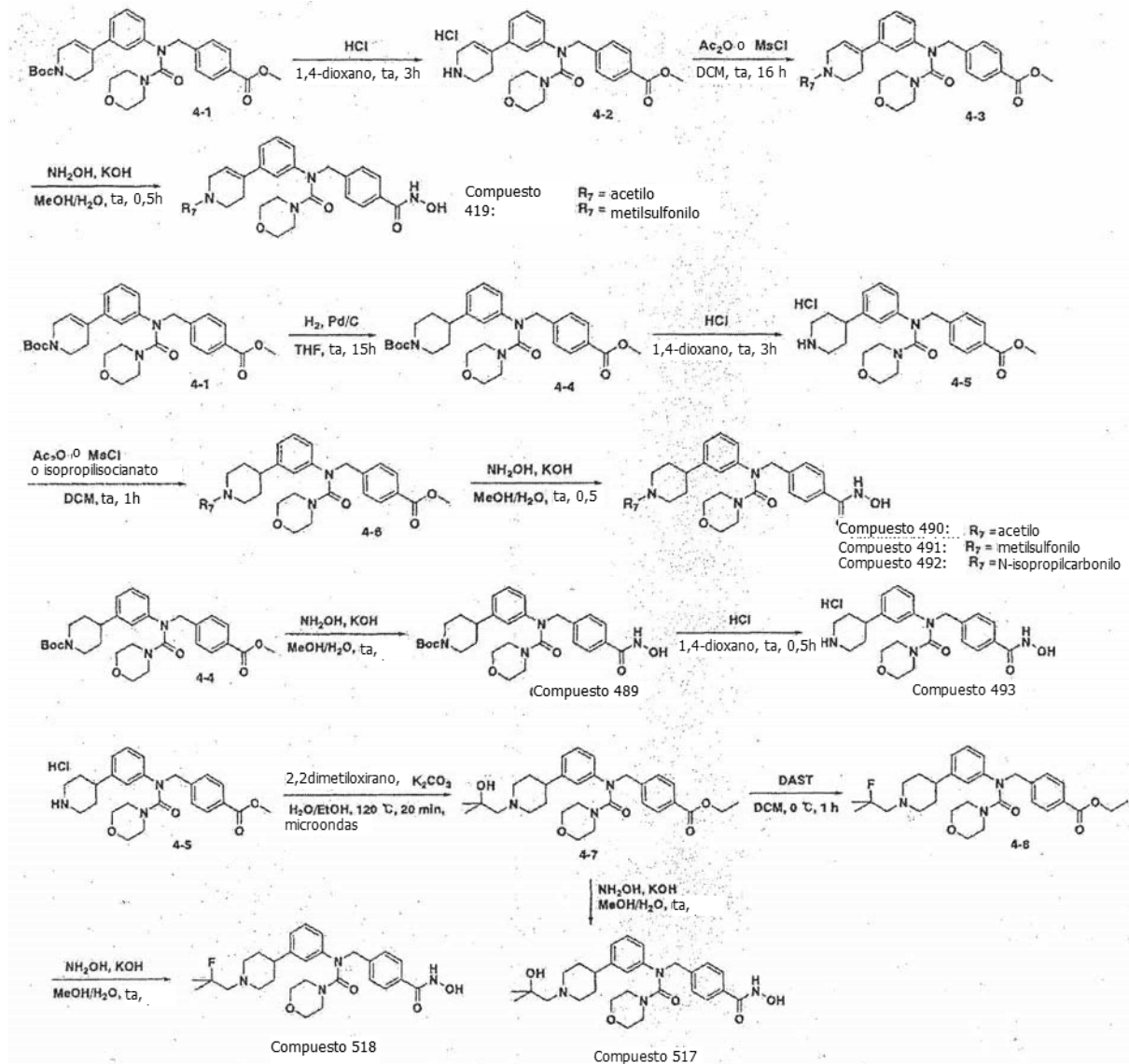


En el Esquema de Reacción 3, el compuesto de Fórmula 3-2 se sintetizó por medio de reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 3-1 con ácido borónico y posteriormente el compuesto de Fórmula 3-3 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 3-2 con un derivado de amina (R_6) a 50 a 60 °C. Finalmente, el compuesto

diana 252, 253, 254 o 260 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 3-3 en metanol, seguido de reacción con clorhidrato de hidroxilamina, hidróxido potásico (KOH) y solución acuosa de hidroxilamina (50 % en peso), que se añadieron gota a gota, a temperatura ambiente.

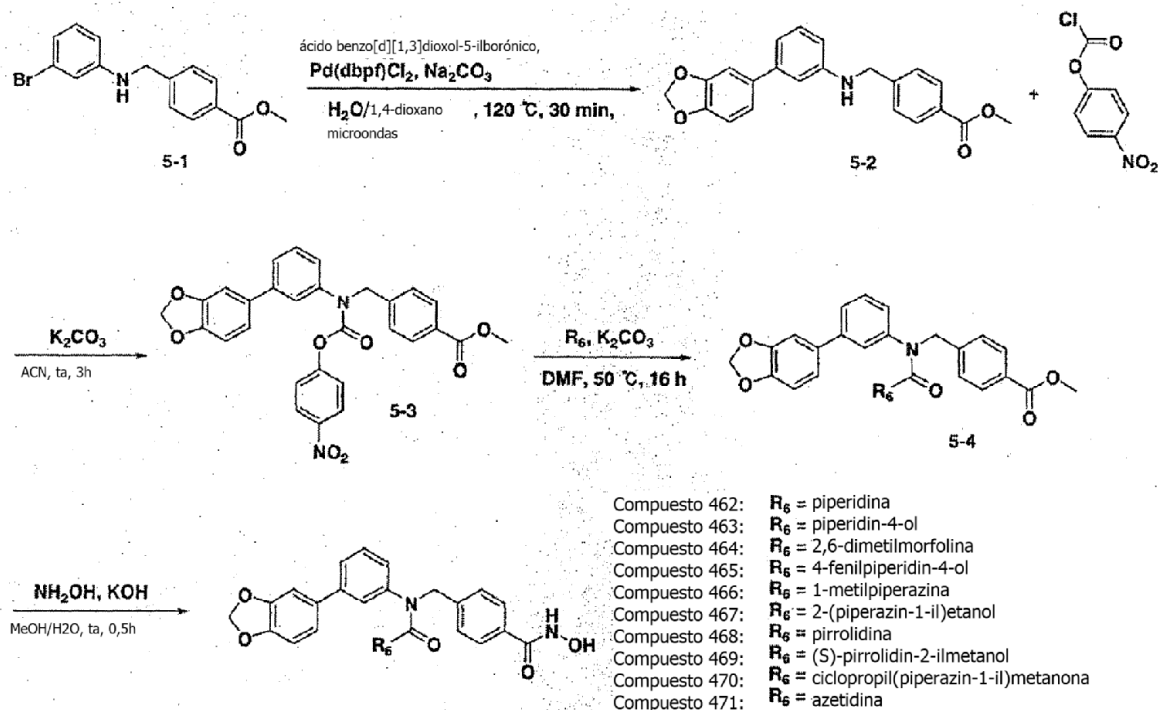
5

[Esquema de Reacción 4]



En el Esquema de Reacción 4, el compuesto de Fórmula 4-2 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 4-1 con ácido clorhídrico y posteriormente el compuesto de Fórmula 4-3 se sintetizó usando anhídrido de ácido acético o cloruro de metano sulfonilo. A continuación, el compuesto de Fórmula 4-4 se sintetizó por medio de reducción del compuesto de Fórmula 4-1 con hidrógeno y paladio y el compuesto de Fórmula 4-6 se sintetizó por medio del mismo método. Posteriormente, el compuesto de Fórmula 4-7 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 4-5 con 2,2-dimetiloxirano en un reactor de microondas a 120 °C y posteriormente el compuesto de Fórmula 4-8 se sintetizó usando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Finalmente, el compuesto diana 419, 420, 489, 490, 491, 492, 493, 517 o 518 se sintetizó disolviendo el compuesto de fórmula 4-3, 4-6, 4-4, 4-7 o 4-8 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

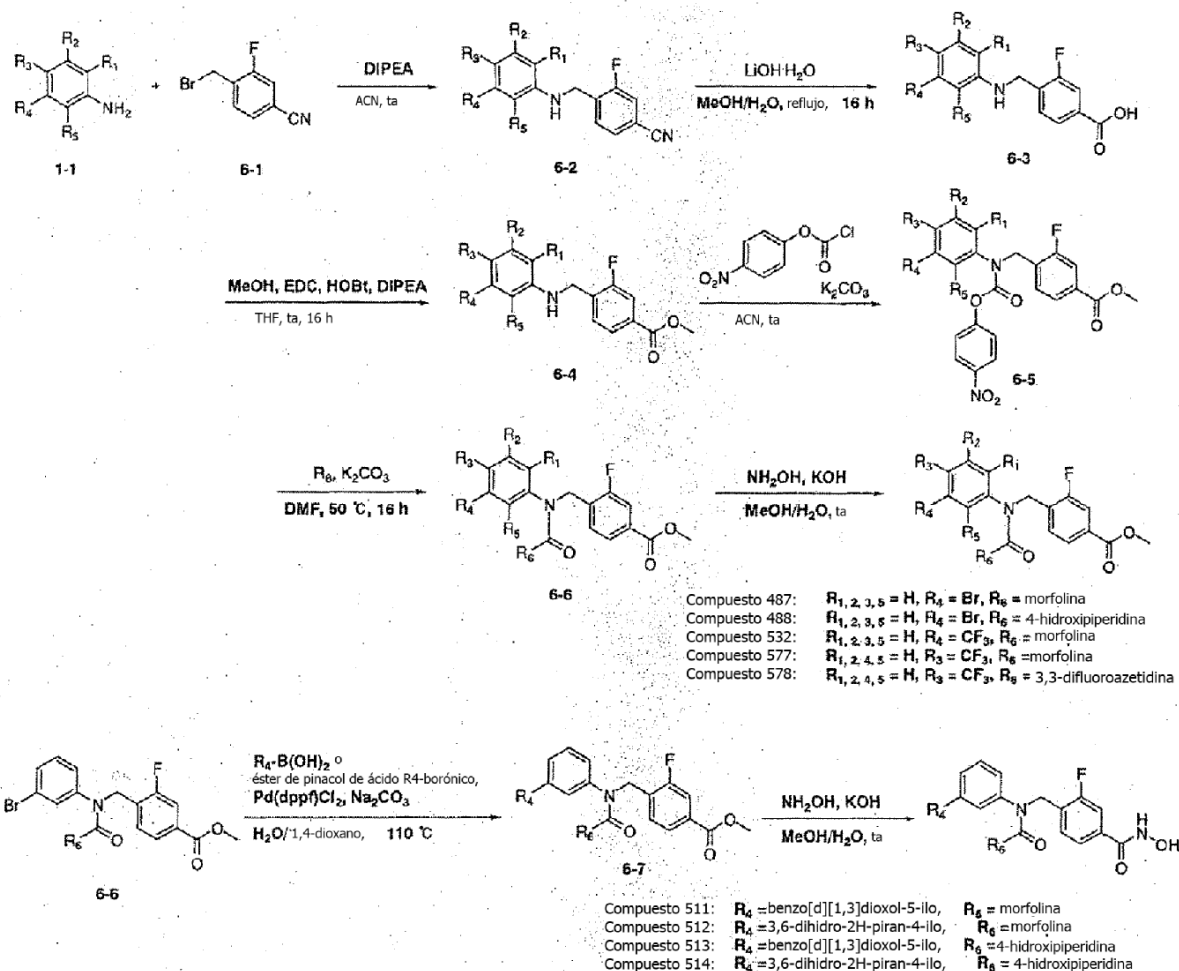
[Esquema de Reacción 5]



En el Esquema de Reacción 5, el compuesto de Fórmula 5-2 se sintetizó por medio de reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 5-1 con ácido borónico y posteriormente el compuesto de Fórmula 5-3 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 5-2 con cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente. A continuación, el compuesto de Fórmula 5-4 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 5-3 con un derivado de amina (R₆) a 50 °C. Finalmente, el compuesto diana 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470 o 471 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 5-4 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

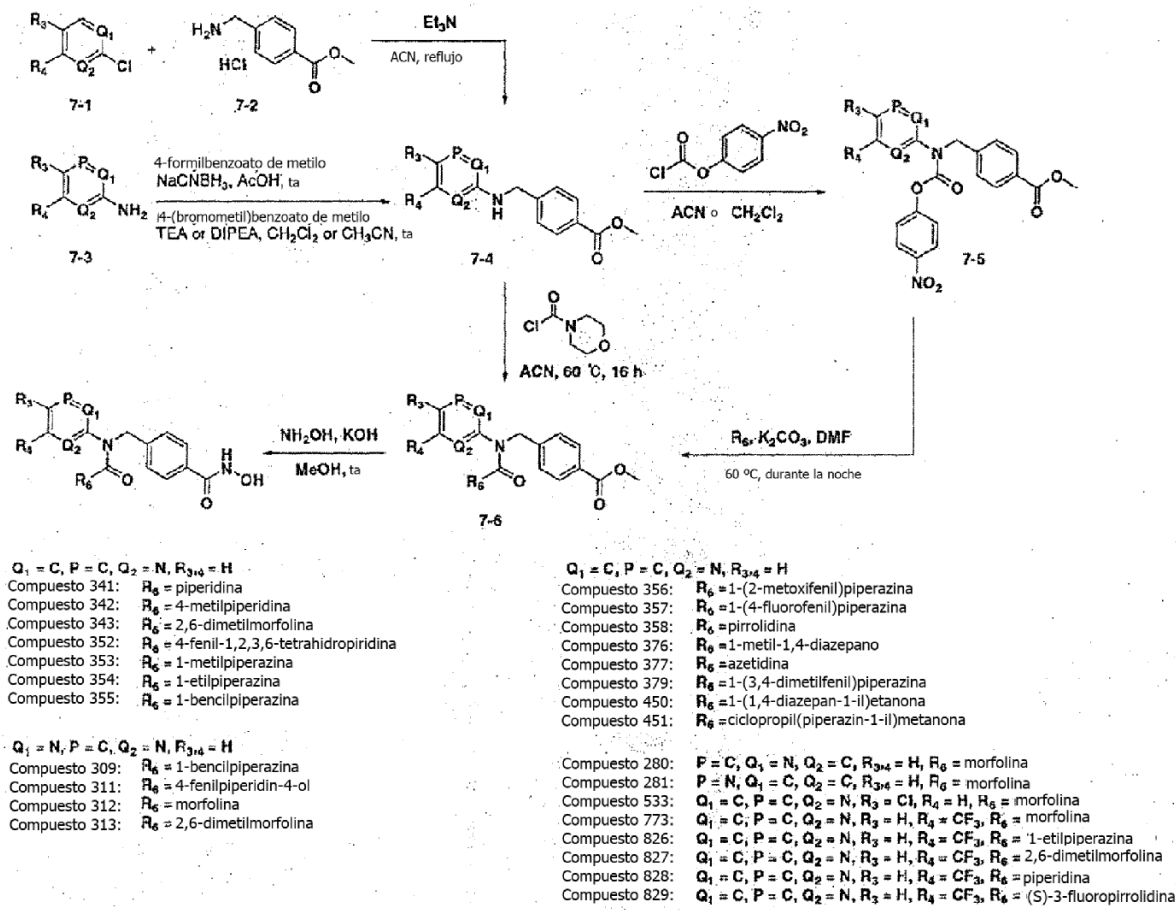
10

[Esquema de Reacción 6]



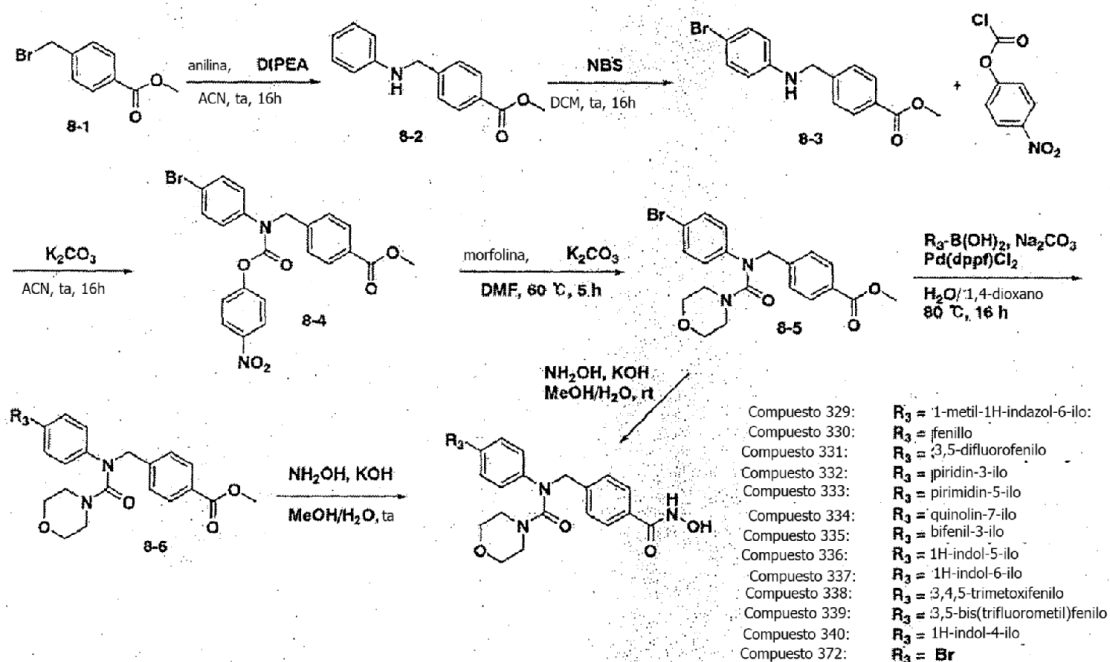
En el Esquema de Reacción 6, el compuesto de Fórmula 6-2 se sintetizó sustituyendo el compuesto de Fórmula 1-1 por el compuesto de Fórmula 6-1 y posteriormente el compuesto de Fórmula 6-3 se sintetizó por medio de hidrólisis del compuesto de Fórmula 6-2 con hidróxido de litio (LiOH). A continuación, el compuesto de Fórmula 6-4 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 6-3 con metanol, clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) y posteriormente el compuesto de Fórmula 6-5 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 6-4 con clorformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente. Posteriormente, el compuesto de Fórmula 6-6 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 6-5 con un derivado de amina (R_6) a 50°C y posteriormente el compuesto de Fórmula 6-7 se sintetizó por medio de reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 6-6 con ácido borónico, si es necesario. Finalmente, el compuesto diana 487, 488, 511, 512, 513, 514, 532, 577 o 578 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 6-6 o 6-7 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 7]



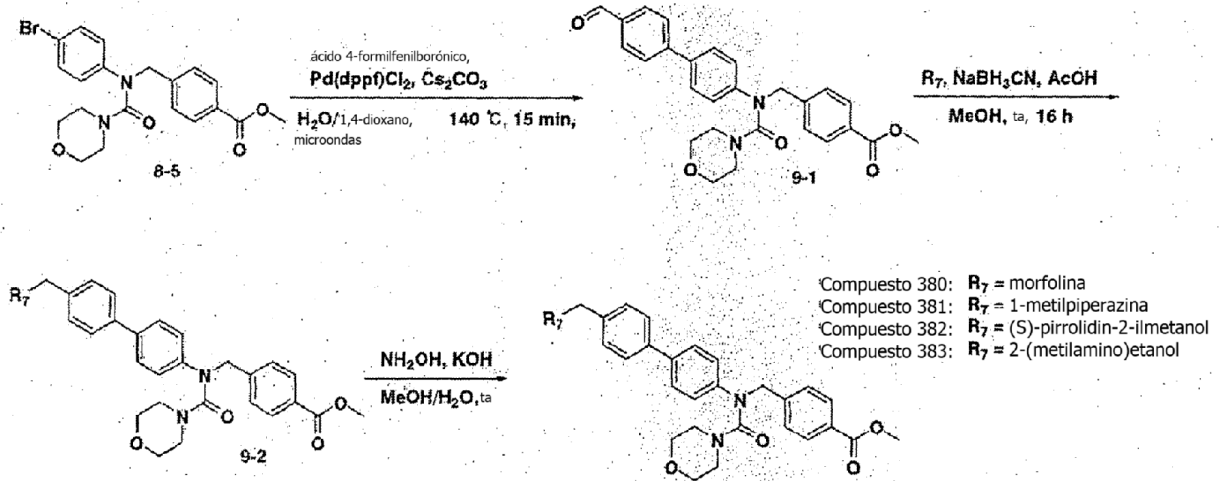
En el Esquema de Reacción 7, el compuesto de Fórmula 7-4 se sintetizó por medio de aminación reductora del compuesto de Fórmula 7-3 o por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 7-1 con el compuesto de Fórmula 7-2. Después, el compuesto de Fórmula 7-5 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 7-4 con cloroformiato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente o a 60 °C. Posteriormente, el compuesto de Fórmula 7-6 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 7-5 con un derivado de amina (R₆) a 60 °C o por medio de adición de cloruro de acilo al compuesto de Fórmula 7-4. Finalmente, el compuesto diana 280, 281, 309, 311, 312, 313, 341, 342, 343, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 376, 377, 379, 450, 451, 533, 773, 826, 827, 828 o 829 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 7-6 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 8]



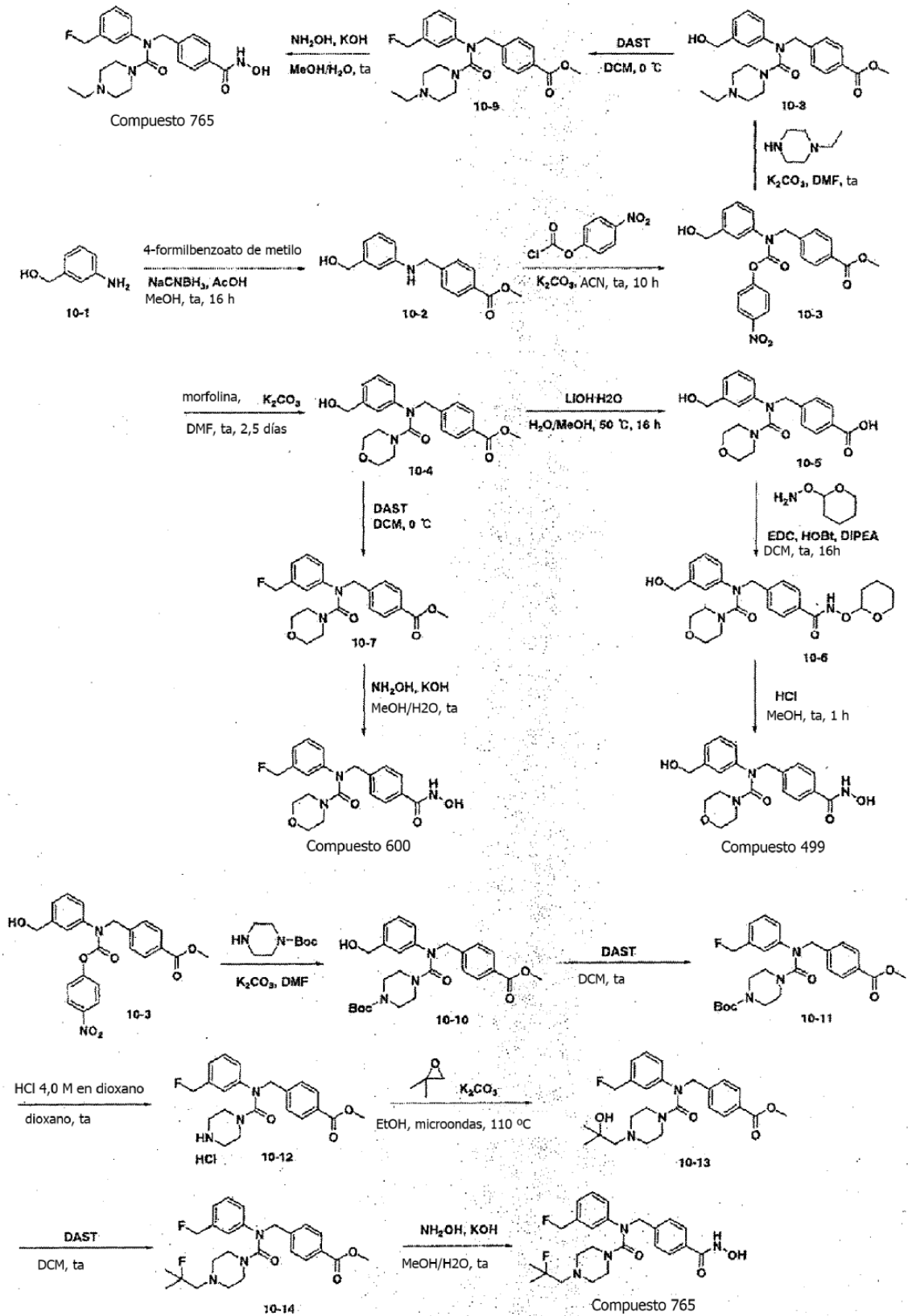
En el Esquema de Reacción 8, el compuesto de Fórmula 8-2 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 8-1 con anilina y posteriormente el compuesto de Fórmula 8-3 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 8-2 con N-bromosuccinimida a temperatura ambiente. A continuación, el compuesto de Fórmula 8-4 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 8-3 con clorofornato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente y posteriormente el compuesto de Fórmula 8-5 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 8-4 con morfolina a 60 °C. Posteriormente, el compuesto de Fórmula 8-6 se sintetizó por medio de reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 8-5 con ácido borónico. Finalmente, el compuesto diana 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340 o 372 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 8-5 o 8-6 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 9]



En el Esquema de Reacción 9, el compuesto de Fórmula 9-1 se sintetizó por medio de reacción de Suzuki del compuesto de Fórmula 8-5 con ácido 4-formilfenilborónico y posteriormente el compuesto de Fórmula 9-2 se sintetizó por medio de aminación reductora del compuesto de Fórmula 9-1 con un derivado de amina (R_7). Finalmente, el compuesto diana 380, 381, 382 o 383 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 9-2 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

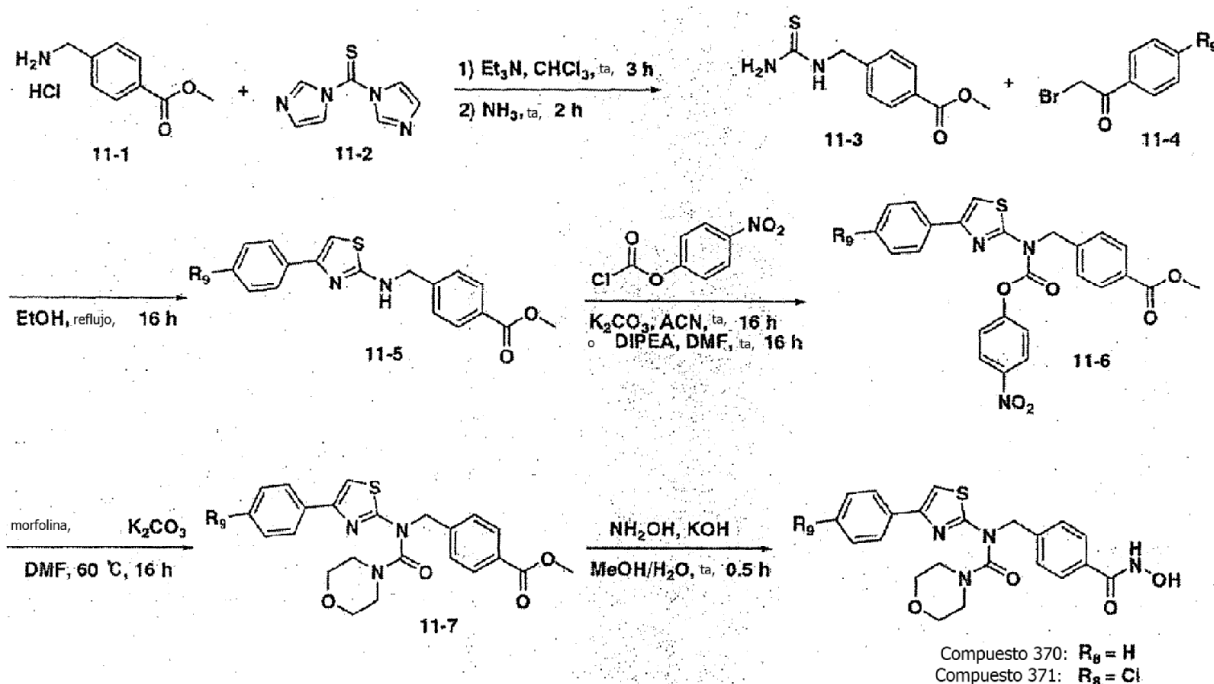
[Esquema de Reacción 10]



En el Esquema de Reacción 10, el compuesto de Fórmula 10-2 se sintetizó por medio de aminación reductora del compuesto de Fórmula 10-1 con 4-formilbenzoato de metilo y el compuesto de Fórmula 10-3 se sintetizó por medio

- de reacción del compuesto de Fórmula 10-2 con clorocarbonato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente. A continuación, el compuesto de Fórmula 10-4 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 10-3 con morfolina a temperatura ambiente y posteriormente el compuesto de Fórmula 10-5 se sintetizó por medio de hidrólisis del compuesto de Fórmula 10-4 con hidróxido de litio (LiOH). Posteriormente, el compuesto de Fórmula 10-6 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 10-5 con (tetrahidropiran-2-il)hidroxilamina, clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) a temperatura ambiente. Después, el Compuesto diana 499 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 10-6 en metanol y añadiendo ácido clorhídrico a temperatura ambiente.
- El compuesto de Fórmula 10-7 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 10-4 con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) y posteriormente el Compuesto diana 500 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 10-7 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.
- El compuesto de Fórmula 10-8 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 10-3 con etilpiperazina y posteriormente el compuesto de Fórmula 10-9 se sintetizó usando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). A continuación, el Compuesto diana 765 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 10-9 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.
- El compuesto de Fórmula 10-11 se sintetizó por medio de introducción de Boc-piperazina en el compuesto de Fórmula 10-3, seguido de reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Y, a continuación, el compuesto de Fórmula 10-12 se sintetizó por medio de Boc-desprotección en condiciones ácidas. A continuación, el compuesto de Fórmula 10-13 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 10-12 con 2,2-dimetiloxirano en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente el compuesto de Fórmula 10-14 se sintetizó usando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Finalmente, el Compuesto diana 766 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 10-14 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

[Esquema de Reacción 11]

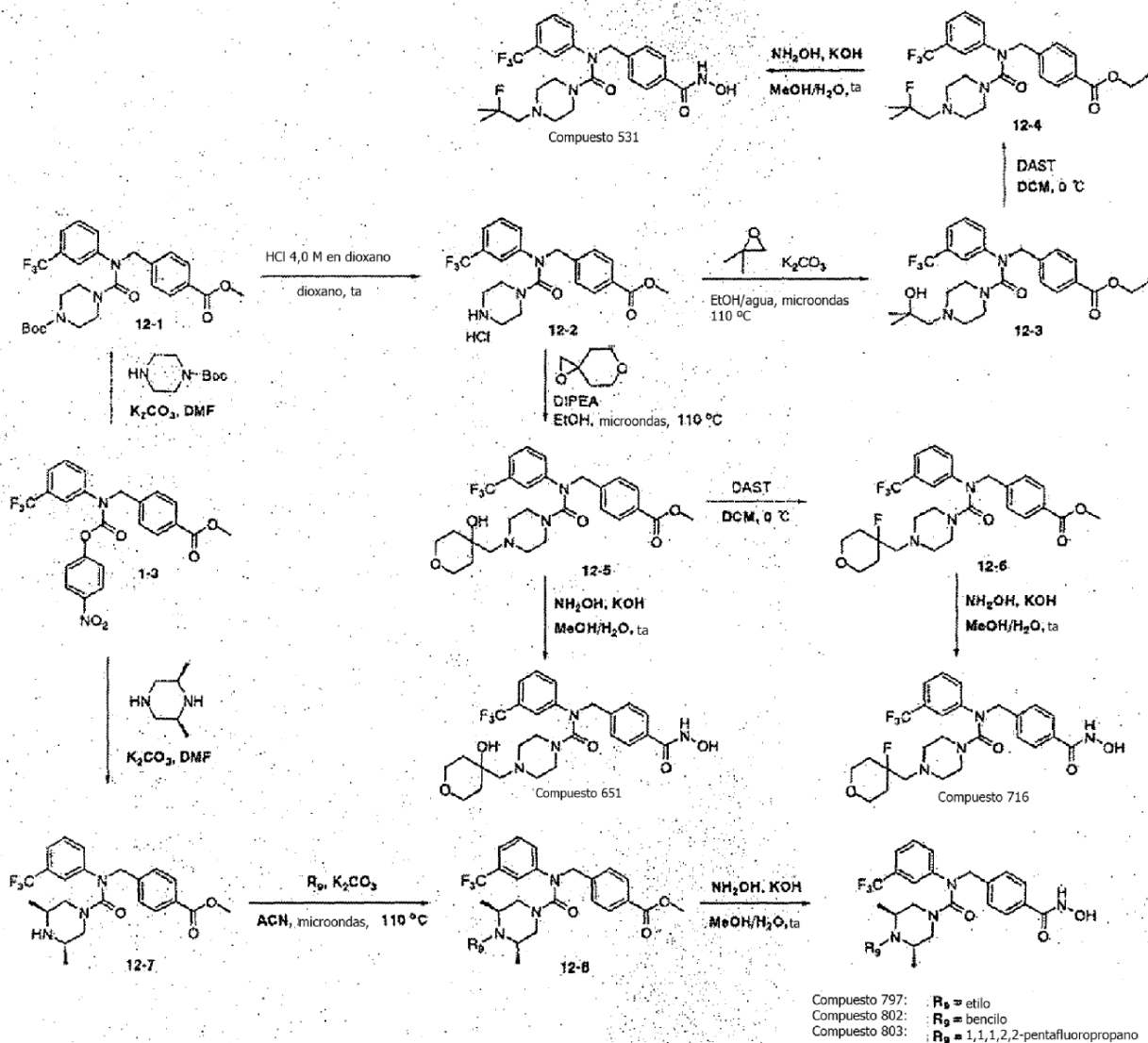


- En el Esquema de Reacción 11, el compuesto de Fórmula 11-3 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 11-2 con el compuesto de Fórmula 11-1 dos veces y posteriormente el compuesto de Fórmula 11-5 se sintetizó por medio de ciclado del compuesto de Fórmula 11-3 con el compuesto de Fórmula 11-4 agitando a refluxo en presencia de disolvente de etanol. A continuación, el compuesto de Fórmula 11-6 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 11-5 con clorocarbonato de 4-nitrofenilo a temperatura ambiente y posteriormente el

compuesto de Fórmula 11-7 se sintetizó por medio de sustitución del compuesto de Fórmula 11-6 con morfolina a 60 °C. Finalmente, los Compuestos diana 370 o 731 se sintetizaron disolviendo el compuesto de Fórmula 11-7 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

5

[Esquema de Reacción 12]



Compuesto 797: $\text{R}_9 =$ etilo
 Compuesto 802: $\text{R}_9 =$ bencilo
 Compuesto 803: $\text{R}_9 =$ 1,1,1,2,2-pentafluoropropano

En el Esquema de Reacción 12, el compuesto de Fórmula 12-1 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 1-3 con N-boc-piperazina y posteriormente el compuesto de Fórmula 12-2 se sintetizó por medio de Boc-desprotección en condiciones ácidas. A continuación, el compuesto de Fórmula 12-3 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 12-2 con 2,2-dimetiloxirano en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente el compuesto de Fórmula 12-4 se sintetizó usando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Después, el Compuesto 531 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 12-4 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

15

El compuesto de Fórmula 12-5 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 12-2 con 1,6-dioxaspiro[2,5]octano en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente el Compuesto 651 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 12-5 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH_2OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

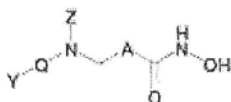
20

El compuesto de Fórmula 12-6 se sintetizó por medio de reacción del compuesto de Fórmula 12-5 con DAST y posteriormente el Compuesto 716 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 12-6 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

El compuesto de Fórmula 12-8 se sintetizó por medio de introducción de un derivado de amina (R₆) en el compuesto de Fórmula 1-3, seguido de sustitución y posteriormente el compuesto diana 797, 802 o 803 se sintetizó disolviendo el compuesto de Fórmula 12-8 en metanol, seguido de reacción con solución acuosa de hidroxilamina (NH₂OH) e hidróxido potásico (KOH), que se añadieron secuencialmente gota a gota, a temperatura ambiente.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa, que comprende un compuesto representado por la siguiente Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en donde las enfermedades mediadas por histona desacetilasa son una o más seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, enfermedad neurológica aguda y crónica, hipertrofia, insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad ocular y enfermedad neurodegenerativa.

[Fórmula 1]



en donde Y, Q, Z y A son iguales a como se ha definido anteriormente.

Ejemplos adicionales de enfermedades con mediación de histona desacetilasa pueden incluir enfermedades proliferativas celulares que incluyen tumores malignos tales como cáncer, etc., enfermedades inflamatorias, enfermedades dominantes autosómicas tales como enfermedad de Huntington, etc., enfermedades metabólicas heredadas tales como fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, etc., enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, etc., enfermedades neurológicas crónicas y agudas tales como diabetes, ictus, etc., hipertrofia tal como hipertrofia cardíaca, etc., insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedades oculares (asociadas a angiogenesis), enfermedades neurodegenerativa, etc. y además incluyen síntomas y enfermedades con función anómala de histona desacetilasa.

El compuesto representado por la Fórmula I de la presente invención puede ser uno de los compuestos representado por la anterior Fórmula 1-1 a 1-12, Formula II o Fórmula III.

La sal farmacéuticamente aceptable es la misma que la descrita para el compuesto representado por la anterior Fórmula I.

Para la administración, la composición farmacéutica de la presente invención puede además comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables además del compuesto representado por la anterior Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos. En caso necesario, otros aditivos generales, tales como antioxidante, solución tampón, un agente antibacteriano, etc., se pueden añadir a la composición. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en inyecciones tales como solución acuosa, suspensión, emulsión, etc., píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos mediante adición de un diluyente, dispersante, tensioactivo, aglutinante y lubricante. En consecuencia, la composición de la presente invención se puede presentar en forma de parches, líquidos, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, supositorios, etc. Estas formulaciones se pueden formular por medio de métodos apropiados en la técnica o métodos descritos en Remington's Pharmaceutical Science (última edición), Mack Publishing Company, Easton PA, dependiendo de la enfermedad y/o ingredientes.

La composición de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, por vía subcutánea, intraperitoneal o tópica) a una dosis que depende de diversos factores que incluyen el peso del paciente, edad, el género, condición de salud, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, gravedad de la enfermedad, etc. La dosis diaria de la composición de la presente invención puede ser de aproximadamente 1 a 500 mg/kg, preferiblemente de 5 a 100 mg/kg y la composición de la presente invención se puede administrar una vez o varias veces al día.

La composición farmacéutica de la presente invención puede además comprender uno o más principios activos que tienen la misma eficacia o una eficacia similar además del compuesto representado por la anterior Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención proporciona un compuesto representado por la anterior Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa, en donde las enfermedades mediadas por histona desacetilasa son una o más seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, enfermedad neurológica aguda y crónica, hipertrofia, insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad ocular y enfermedad neurodegenerativa.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto representado por la anterior Fórmula I, que es eficaz para la prevención o tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa.

15 Como se describe en la presente memoria la prevención o tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa descritas incluye la gestión de la propia enfermedad antes de la aparición de los síntomas, así como también la inhibición o eliminación de los síntomas por medio de administración del compuesto representado por la anterior Fórmula I. En la gestión de la enfermedad, la dosis preventiva o terapéutica de un principio activo específico puede variar dependiendo de la enfermedad o afección y la ruta de administración del principio activo. La dosis y la frecuencia de la misma pueden variar dependiendo de la edad del paciente, peso y respuesta. La dosis apropiada y su uso se pueden seleccionar fácilmente por parte de aquellos expertos en la técnica en base a estos factores.

20 Además, la prevención o tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa descritos en la presente memoria puede además comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo adicional que mejore el tratamiento de la enfermedad junto con el compuesto representado por la anterior Fórmula I. El principio activo adicional puede exhibir un efecto sinérgico o aditivo junto con el compuesto representado por la anterior Fórmula I.

25 Además, se describe en la presente memoria el uso de un compuesto representado por la anterior Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades con mediación de HDAC. El compuesto representado por la anterior Fórmula I para la preparación de medicamentos puede comprender un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyentes, vehículo, etc. y se puede preparar en formulaciones combinadas junto con otros principios activos para mostrar actividades sinérgicas.

30 Las cuestiones mencionadas en el uso y la composición, de la presente invención se aplican igualmente a menos que sean contradictorias unas con respecto a otras.

35 Efectos ventajosos de la invención

40 El compuesto representado por la anterior Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se pueden usar en la prevención y el tratamiento de enfermedades con mediación de histona desacetilasa, en donde las enfermedades mediadas por histona desacetilasa son una o más seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, enfermedad neurológica aguda y crónica, hipertrofia, insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad ocular y enfermedad neurodegenerativa.

45 Breve descripción de los dibujos

50 La FIG. 1 muestra los niveles de acetilación de Tubulina, Histona H3 e Histona H4 tras el tratamiento con el Compuesto 255.

55 La FIG. 2 muestra los niveles de acetilación de Tubulina, Histona H3 e Histona H4 tras el tratamiento con el Compuesto 374.

La FIG. 3 muestra la mejora de artritis tras el tratamiento con el Compuesto 254 o el Compuesto 255 para modelos de artritis inducida con colágeno.

60 La FIG. 4 muestra la mejora de artritis tras el tratamiento con el Compuesto 374 para modelos de artritis inducida por colágeno.

La FIG. 5 muestra la mejora de artritis tras el tratamiento con el Compuesto 255, 374 o 461 para modelos de artritis inducida por adyuvante.

La FIG. 6 muestra la recuperación de peso tras el tratamiento con el Compuesto 254 o 255 para modelos de colitis.

65 La FIG. 7 muestra el índice de combinación tras el tratamiento de combinación del Compuesto 255 y Velcade.

Modo para la invención

En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describe con detalle adicional haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos de preparación y ejemplos de ensayo. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos son únicamente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

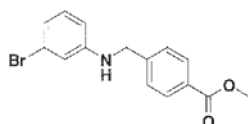
A menos que se indique otra cosa, los reactivos y disolventes mencionados a continuación fueron los disponibles en Sigma-Aldrich y TCI, HPLC fue Waters e2695, gel de sílice para la cromatografía en columna fue de Merck(malla metálica 230~400), Los datos de RMN ¹H RMN se midieron usando un Bruker 400 MHz y el espectro de masas fue la serie agilent 1100.

Preparación compuestos de urea novedosos

Los métodos de preparación del compuesto de fórmula 1 se describen con la fórmula de reacción.

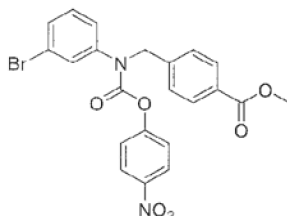
Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 252

(Fórmula 1-2: 4-((3-bromofenilamino)metil)benzoato de metilo



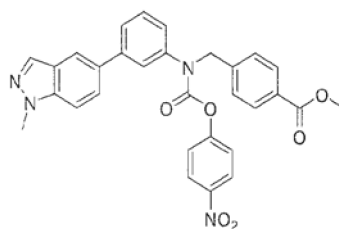
El compuesto de Fórmula 1-1 (3-bromobenzenamina; 5 g, 29 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y posteriormente 4-formilbenzoato de metilo (5,7 g, 35 mmol) y ácido acético (1,74 ml, 29 mmol) se añadieron y se agitó durante 1 hora. Después, cianoborohidruro sódico (2,2 g, 35 mmol) se añadió lentamente gota a gota y se agitó durante 1 día. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (7,8 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 3-1: 4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo



El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((3-bromofenilamino)metil)benzoato de metilo; 5,90 g, 18,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (200 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (5,09 g, 36,9 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (4,09 g, 20,3 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a 50 °C durante 1 día. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=1 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-1 (7,3 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

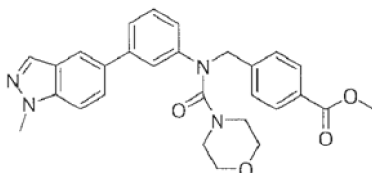
(Fórmula 3-2: 4-(((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato) de metilo



El compuesto de Fórmula 3-1 4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,00 g, 2,06 mmol), ácido 1-metil-1H-indazol-5-ilborónico (0,435 g, 2,473 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,168 g, 0,206 mmol) y carbonato

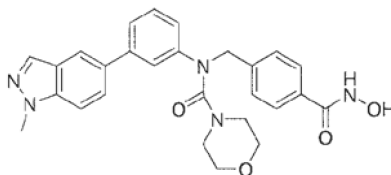
sódico (0,693 g, 4,53 mmol) se mezclaron con dimetoxietano (5 ml)/H₂O (5 ml), se calentó a 120 °C durante 15 minutos en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente se redujo la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-2 (0,620 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 3-3: 4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo



El compuesto de Fórmula 3-2 (4-(((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,093 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadieron morfolina (0,012 ml, 0,14 mmol) y carbonato potásico (0,039 g, 0,28 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-3 (0,035 g, 77 %) en forma de líquido incoloro.

(Compuesto 252: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

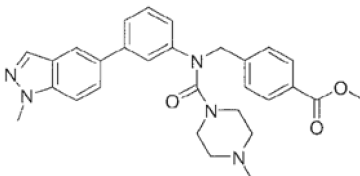


El compuesto de Fórmula 3-3 (4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,035 g, 0,072 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,025 g, 0,361 mmol), hidróxido potásico (0,041 g, 0,722 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,186 ml, 1,445 mmol) se añadieron gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y posteriormente se añadió ácido clorhídrico 2 N para precipitar un sólido. Después, el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 252 deseado (0,016 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 4 H), 7,43 - 7,35 (m, 5 H), 7,08 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 4,93 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,40 - 3,37 (m, 4 H), 3,19 - 3,16 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 486,1 (M⁺ + H).

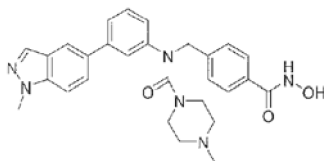
Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 253

(Fórmula 3-3: 4-((4-metil-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo



El compuesto de Fórmula 3-2 (4-(((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,093 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadieron n-metilpiperazina (0,016 ml, 0,14 mmol) y carbonato potásico (0,039 g, 0,28 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-3 (0,044 g, 95 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 253: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida)

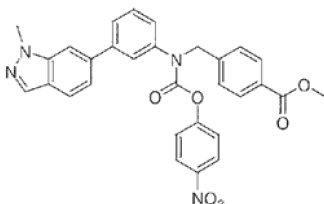


5 El compuesto de Fórmula 3-3 (4-((4-metil-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,044 g, 0,088 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,031 g, 0,442 mmol), hidróxido potásico (0,049 g, 0,884 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,228 ml, 1,77 mmol) se añadieron gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y posteriormente se añadió ácido clorhídrico 2 N para precipitar un sólido de color blanco. Después, el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 253 deseado (0,02 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 4 H), 7,41 - 7,37 (m, 5 H), 7,07 - 7,06 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 3,20 - 3,19 (m, 4 H), 2,13 - 2,11 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 499,2 (M⁺ + H).

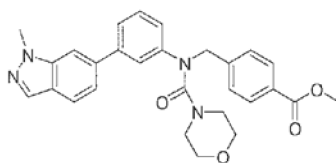
15 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 254

(Fórmula 3-2: 4-(((3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato) de metilo



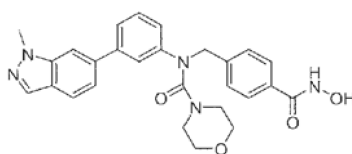
20 El compuesto de Fórmula 3-1 4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,00 g, 2,06 mmol), ácido 1-metil-1H-indazol-6-ilborónico (0,435 g, 2,47 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,168 g, 0,206 mmol) y carbonato sódico (0,693 g, 4,53 mmol) se mezclaron con dimetoxietano (5 ml)/H₂O (5 ml), se calentó a 120 °C durante 15 minutos en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente se redujo la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-2 (1,03 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 (Fórmula 3-3: 4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo



35 El compuesto de Fórmula 3-2 (4-(((3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,093 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadieron morfolina (0,011 ml, 0,14 mmol) y carbonato potásico (0,0386 g, 0,28 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-3 (0,035 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 (Compuesto 254: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

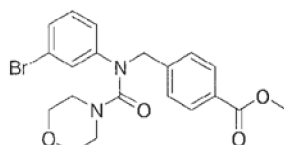


El compuesto de Fórmula 3-3 (4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,035 g, 0,072 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,025 g, 0,361 mmol), hidróxido potásico (0,041 g, 0,722 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,186 ml, 1,45 mmol) se añadieron gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y posteriormente se añadió ácido clorhídrico 2 N para precipitar un sólido. Después, el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 254 deseado (0,024 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,43 - 7,38 (m, 4 H), 7,14 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 4,95 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,41 - 3,40 (m, 4 H), 3,19 - 3,18 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 486,1 ($M^+ + H$).

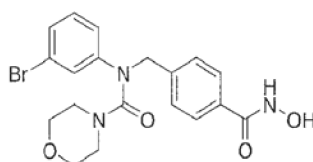
Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 255

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,5 g, 3,09 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadieron lentamente carbonato potásico (1,28 g, 9,3 mmol) y morfolina (0,40 ml, 4,64 mmol). Después, se elevó lentamente la temperatura y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La temperatura se rebajó a temperatura ambiente y se añadió de forma adicional dimetilformamida (50 ml) y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después, la reacción se completó y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró posteriormente a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,45 g, 33,6 %) en forma de un aceite transparente.

(Compuesto 255: N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

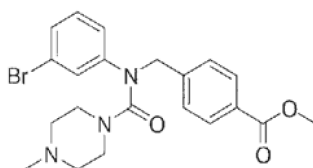


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,12 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió lentamente clorhidrato de hidroxilamina (0,040 g, 0,58 mmol). Después, se añadió hidróxido potásico (0,065 g, 1,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió hidroxilamina (de solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,14 ml, 2,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y el disolvente orgánico se concentró posteriormente a presión reducida y posteriormente se neutralizó por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa de cloruro sódico saturado, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y se filtró y el filtrado se concentró posteriormente a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-80 %) para dar el Compuesto 255 deseado (0,036 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3-d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,27 - 7,20 (m, 4 H), 7,13 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,96 (d, 1 H, $J = 7,1$ Hz), 4,83 (s, 2 H), 3,49 (s a, 4 H), 3,23 (s a, 4 H); MS (ESI) m/z 436 ($M^+ + H$).

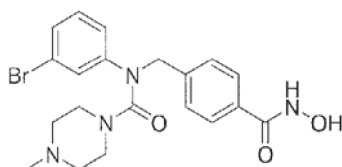
Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 256

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-bromofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo); 1,5 g, 3,09 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadieron lentamente carbonato potásico (1,28 g, 9,3 mmol) y 1-metilpiperazina (0,52 ml, 4,64 mmol). Después, se elevó lentamente la temperatura y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La temperatura se rebajó a temperatura ambiente y se añadió de forma adicional dimetilformamida (50 ml) y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después, la reacción se completó y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró posteriormente a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,9 g, 65 %) en forma de un aceite transparente.

(Compuesto 256: N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)metilpiperazin-1-carboxamida)

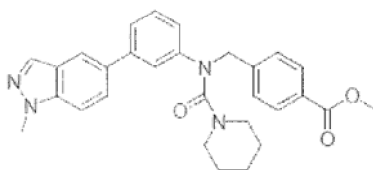


15 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-bromofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,12 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,039 g, 0,56 mmol) se añadió lentamente. Después, se añadió hidróxido potásico (0,063 g, 1,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió hidroxilamina (de solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,14 ml, 2,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y el disolvente orgánico se concentró posteriormente a presión reducida y posteriormente se neutralizó por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa de cloruro sódico saturado, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y se filtró para dar el Compuesto 256 deseado (0,05 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo.

25 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,30 - 7,09 (m, 4 H), 4,91 (s a, 2 H), 3,26 (m, 4 H), 2,26 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 449 (M+ + H).

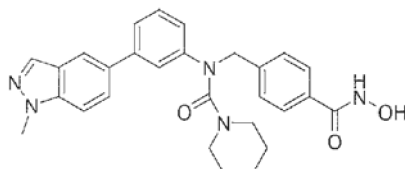
Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 260

30 (Fórmula 3-3: 4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 3-2 (4-(((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,093 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron piperidina (0,012 ml, 0,14 mmol) y carbonato potásico (0,039 g, 0,28 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano= 20-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 3-3 (0,042 g, 93,4 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 260: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamida)



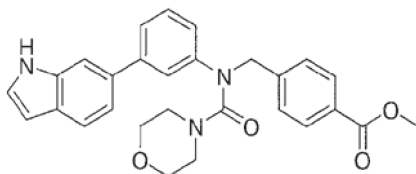
45

El compuesto de Fórmula 3-3 (4-((N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,042 g, 0,087 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,030 g, 0,435 mmol), hidróxido potásico (0,049 g, 0,87 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,224 ml, 1,74 mmol) se añadieron gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y posteriormente se añadió ácido clorhídrico 2 N para precipitar un sólido. Después, el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 260 deseado (0,036 g, 85,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 4 H), 7,37 - 7,36 (m, 5 H), 7,04 - 7,03 (m, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,18 - 3,17 (m, 4 H), 1,42 - 1,41 (m, 2 H), 1,29 - 1,28 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 483,56 (M+ + H).

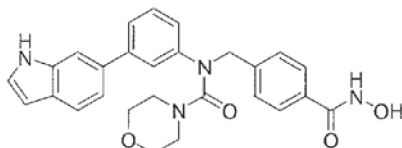
Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 261

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(1H-indol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,12 g, 0,28 mmol) se puso en un reactor de microondas y posteriormente se añadió dimetoxietano (5 ml). Después, ácido indolo-6-borónico (0,054 g, 0,33 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,023 g, 0,028 mmol) se añadieron lentamente y posteriormente se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (0,093 g, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 minutos en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente se completó la reacción. Después de lavar tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-80%) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,091 g, 70 %) en forma de sólido blanco.

(Compuesto 261: N-(3-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

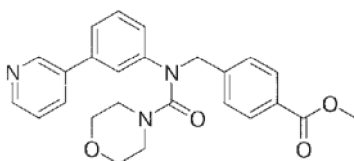


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(1H-indol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,09 g, 0,19 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,067 g, 0,96 mmol) se añadió lentamente. Después, se añadió hidróxido potásico (0,11 g, 1,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,23 ml, 3,83 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida y posteriormente se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 N. Después, se filtró el sólido producido y se secó para dar el Compuesto 261 deseado (0,05 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,60 - 7,57 (m, 2 H), 7,40 - 7,36 (m, 6 H, J = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,09 - 7,07 (m, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 4,93 (m, 4 H), 2,49 (s, 3H); MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).

Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 262

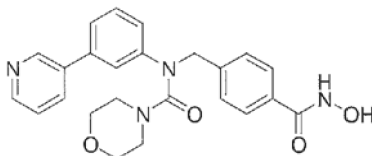
(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,11 g, 0,25 mmol) se puso en un reactor de microondas y posteriormente se añadió dimetoxietano (5 ml). Después, ácido piridin-3-borónico (0,037 g, 0,31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,021 g, 0,025 mmol) se añadieron lentamente y posteriormente se

añadió una solución acuosa de carbonato sódico (0,085 g, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 minutos en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente se completó la reacción. Después de lavar tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-80 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,064 g, 58 %) en forma de un sólido blanco.

(Compuesto 262: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

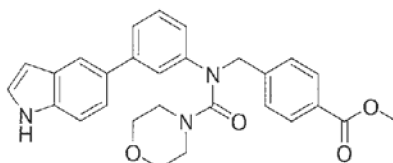


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,06 g, 0,14 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió lentamente clorhidrato de hidroxilamina (0,048 g, 0,70 mmol). Después, se añadió hidróxido potásico (0,078 g, 1,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,17 ml, 2,78 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida y posteriormente se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica se lavó con éter y tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y posteriormente se filtró para dar el Compuesto 262 deseado (0,045 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,86 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H, $J = 4,0$ Hz), 8,29 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,24 - 7,26 (m, 9 H), 5,02 (m, 4 H), 3,30 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 433 ($M^+ + H$).

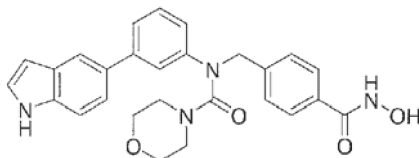
Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 263

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(1H-indolo-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,05 g, 0,12 mmol) se puso en un reactor de microondas y posteriormente se añadió dimetoxietano (5 ml). Después, ácido indolo-5-borónico (0,023 g, 0,14 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ (0,009 g, 0,012 mmol) se añadieron lentamente y posteriormente se añadió una solución acuosa de carbonato sódico (0,039 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 minutos en condiciones de irradiación en microondas y posteriormente se completó la reacción. Después de lavar tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-80 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,040 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

(Compuesto 263: N-(3-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

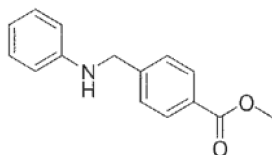


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(1H-indolo-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,040 g, 0,085 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,030 g, 0,43 mmol) se añadió lentamente. Después, se añadió hidróxido potásico (0,48 g, 0,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,11 ml, 1,70 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida y posteriormente se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 N. Después, se filtró el sólido producido y se secó para dar el Compuesto 263 deseado (0,03 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,99 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,44 - 7,05 (m, 9 H), 6,46 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,39 (m, 4 H), 3,17 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 471 ($M^+ + H$).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 279

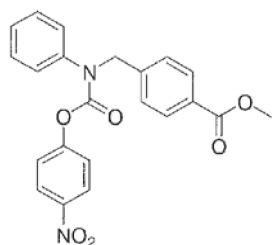
(Fórmula 1-2: 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo)



5

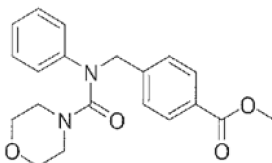
El compuesto de Fórmula 1-1 (anilina; 0,20 g, 2,15 mmol) se disolvió en dicloroetano (10 ml) y posteriormente trietilamina (0,45 ml, 3,22 mmol) se añadió lentamente. Después, 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,74 g, 3,22 mmol) se añadió, se elevó lentamente la temperatura hasta 60 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se completó y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano= 0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,15 g, 29 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 (Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil) (fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



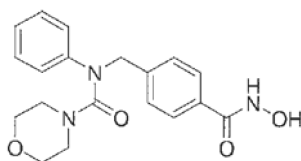
El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,62 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y posteriormente se añadió lentamente carbonato potásico (0,17 g, 1,24 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,14 g, 0,68 mmol), se elevó lentamente la temperatura a 50 °C y la mezcla se agitó durante 12 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y la capa de acetato de etilo se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico y posteriormente la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,18 g, 71 %) en forma de un aceite transparente.

30 (Fórmula 1-3: 4-((N-(fenilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-4 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,18 g, 0,44 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y posteriormente carbonato potásico (0,18 g, 1,33 mmol) y morfolina (0,060 g, 0,67 mmol) se añadieron lentamente. La temperatura se rebajó a temperatura ambiente y se añadió de forma adicional dimetilformamida (50 ml). Después, se elevó lentamente la temperatura a 80 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se elevó de nuevo la temperatura a 80 °C y la mezcla se agitó durante 5 horas. La reacción se completó y la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,10 g, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Compuesto 279: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-fenilmorfolin-4-carboxamida)

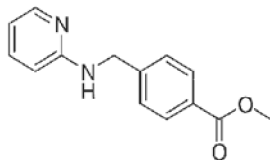


5 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-fenilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,42 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadió lentamente clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,12 mmol). Después, hidróxido potásico (0,24 g, 4,23 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,56 ml, 8,46 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente orgánico se concentró a presión reducida, se lavó dos veces con éter tras adición de agua, se neutralizó mediante adición de ácido clorhídrico 2 N y posteriormente se extrajo de forma adicional con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y posteriormente se filtró para dar el Compuesto 279 deseado (0,080 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, MeOD-d_3) δ 7,66 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,41 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,34 (t, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 4,92 (s, 2 H), 3,46 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 3,22 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz); MS (ESI) m/z 356 ($M^+ + H$).

15 Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 280

(Fórmula 7-4: 4-((piridin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo)

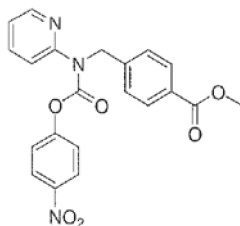


20 El compuesto de Fórmula 7-3 (piridin-2-amina, 0,2 g, 2,13 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió 4-formilbenzoato de metilo (0,35 g, 2,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, cianoborohidruro sódico (0,13 g, 2,13 mmol) y ácido acético (0,12 ml, 2,13 mmol) se añadieron lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-30 %) para dar el compuesto deseado de

25 Fórmula 7-4 (0,10 g, 19 %) en forma de un aceite transparente.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, 1 H, $J = 5,8$ Hz), 8,06 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,44 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 6,76 (t, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 6,58 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz), 4,67 (d, 2 H, $J = 6,0$ Hz), 3,92 (s, 3 H)

(Fórmula 7-5: 4-(((4-nitrofenilo)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)

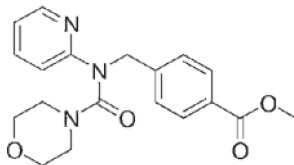


35 Fórmula 7-4 (4-((piridin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 0,040 g, 0,16 mmol) se disolvió en dimetil-formamida (3 ml) y posteriormente carbonato potásico (0,046 g, 0,33 mmol) se añadió lentamente. Después, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,037 g, 0,18 mmol), se elevó lentamente la temperatura a 50 °C y la mezcla se agitó durante 2 días horas. Tras completarse la reacción, la capa de acetato de etilo se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y posteriormente la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (0,048 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo.

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 - 8,48 (m, 1 H), 8,24 (dd, 2 H, $J = 7,0, 2,2$ Hz), 8,17 (dd, 2 H, $J = 7,2, 2,0$ Hz), 8,00 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (t, 1 H, $J = 3,8$ Hz), 7,44 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (dd, 2 H, $J = 7,3, 2,1$ Hz), 5,39 (s a, 2 H), 3,92 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 408 ($M^+ + H$)

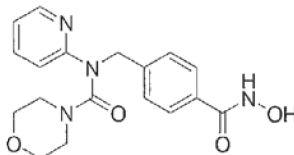
45

(Fórmula 7-6: 4-((N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 5 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,040 g, 0,098 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y posteriormente carbonato potásico (0,040 g, 0,30 mmol) y morfolina (0,013 ml, 0,15 mmol) se añadieron lentamente. Después, se elevó lentamente la temperatura a 80 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas. La reacción se completó y la capa orgánica se lavó tres veces con cloruro de amonio saturado, se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,022 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,95 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 7,47 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 6,94 - 6,89 (m, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,53 - 3,51 (m, 4 H), 3,31 - 3,29 (m, 4 H)

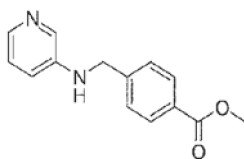
- 15 (Compuesto 280: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida)



- 20 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,022 g, 0,062 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,022 g, 0,31 mmol) se añadió lentamente. Después, hidróxido potásico (0,035 g, 0,62 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,082 ml, 1,24 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida y posteriormente se neutralizó por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y posteriormente se filtró para dar el Compuesto 280 deseado (0,007 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,32 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,72 (t, 1 H, J = 6,6 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,08-7,01 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,52 (t, 4 H, J = 4,8 Hz), 3,29 (t, 4 H, J = 4,8 Hz); MS (ESI) m/z 357 (M⁺ + H).

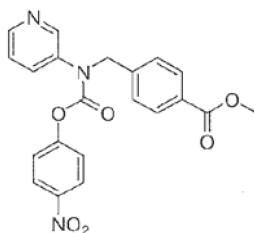
- 30 Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 281

(Fórmula 7-4: 4-((piridin-3-ilamino)metil)benzoato de metilo)

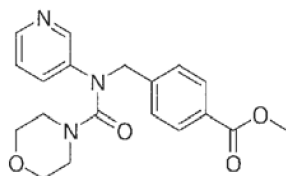


- 35 El compuesto de Fórmula 7-3 (piridin-3-amina, 0,5 g, 5,31 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió 4-formilbenzoato de metilo (1,03 g, 5,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, cianoborohidruro sódico (0,33 g, 5,31 mmol) y ácido acético (0,32 ml, 5,31 mmol) se añadieron lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-4 (0,85 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 45 (Fórmula 7-5: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-3-il)amino)metil)benzoato de metilo)

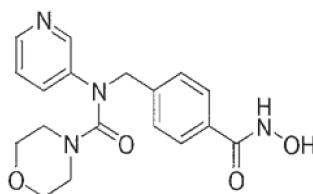


5 El compuesto de Fórmula 7-4 (4-((piridin-3-ilamino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,83 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,18 g, 0,90 mmol) y carbonato potásico (0,23 g, 1,65 mmol). Después, se elevó lentamente la temperatura a 90 °C y la mezcla se agitó durante 1 día. Tras completarse la reacción, la capa de acetato de etilo se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y posteriormente la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=0-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (0,030 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. (Fórmula 7-6: 4-((N-(piridin-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-3-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,025 g, 0,061 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (0,025 g, 0,184 mmol) y morfolina (0,008 g, 0,092 mmol). Después, se elevó lentamente la temperatura a 60 °C y la mezcla se agitó durante 3 horas. Tras completarse la reacción, la capa de acetato de etilo se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y posteriormente la capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el concentrado se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=0-10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,018 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

(Compuesto 281: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-3-il)morfolin-4-carboxamida)

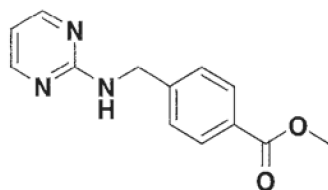


25 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(piridin-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,018 g, 0,051 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente clorhidrato de hidroxilamina (0,018 g, 0,25 mmol) se añadió lentamente. Después, hidróxido potásico (0,028 g, 0,51 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y posteriormente hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,067 ml, 1,0 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después, la capa orgánica se concentró a presión reducida y posteriormente se neutralizó por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y posteriormente se filtró para dar el Compuesto 281 deseado (0,010 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,11 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H, J = 4,1 Hz), 8,03 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,42 (d, 2 H, J = 2,8 Hz), 7,27 - 7,21 (m, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,51 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 3,25 (t, 4 H, J = 4,8 Hz); MS (ESI) m/z 357 (M+ + H).

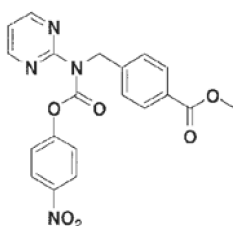
Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 309

40 (Fórmula 7-4: 4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo)



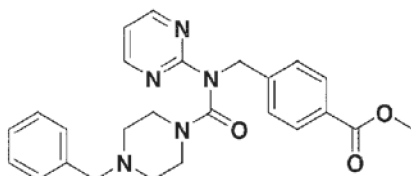
El compuesto de Fórmula 7-1 (2-cloropirimidina; 6,25 g, 54,6 mmol) y compuesto de Fórmula 7-2 (clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo; 10,0 g, 49,6 mmol) se disolvieron en etanol (150 ml) y trietilamina (17,0 ml, 124 mmol) se añadió y se agitó a reflujo durante 3 días. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-4 (8,06 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 7-5: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(pirimidin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)



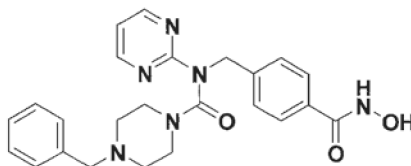
El compuesto de Fórmula 7-4 (4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 8,06 g, 33,1 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,01 g, 34,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (150 ml) y posteriormente se añadió carbonato potásico (6,87 g, 49,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (1,50 g, 11 %) en forma de un líquido amarillo claro.

(Fórmula 7-6: 4-((4-bencil-N-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(pirimidin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,367 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 ml) y posteriormente se añadieron 1-bencilpiperazina (0,130 g, 0,735 mmol) y carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,132 g, 81 %) en forma de un líquido amarillo.

(el Compuesto 309: 4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxamida)



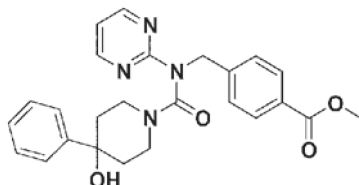
El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-bencil-N-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxiamido)metil)benzoato de metilo; 0,132 g, 0,296 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,906 ml, 14,8 mmol) e hidróxido potásico (0,166 g, 2,96 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y se añadió la solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato sódico (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 309 deseado (0,079 g, 60 %) en forma de un sólido amarillo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,50 (d, 2 H, $J = 4,8$ Hz), 7,68 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,32 - 7,21 (m, 5 H) 6,93 (t, 1 H, $J = 4,8$ Hz), 4,97 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 3,29 (m, 4 H), 2,19 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 447 ($M^+ + H$).

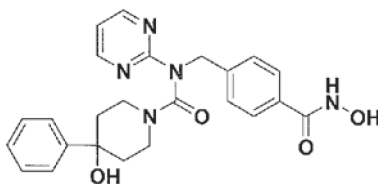
Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 311

(Fórmula 7-6: 4-((4-hidroxi-4-fenil-N-(pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(pirimidin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,367 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 ml) y posteriormente 4-fenilpiperidin-4-ol (0,130 g, 0,735 mmol) y carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol) se añadieron y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,104 g, 63 %) en forma de un líquido amarillo claro.

(el Compuesto 311: 4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-fenil-N-(pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxamida)

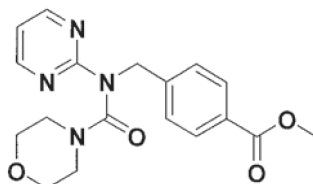


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-hidroxi-4-fenil-N-(pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo); 0,104 g, 0,233 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,43 ml, 23,3 mmol) e hidróxido potásico (0,131 g, 2,33 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y se añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 311 deseado (0,072 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,19 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,54 (d, 2 H, $J = 4,8$ Hz), 7,73 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,45 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,30 - 7,26 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 6,93 (t, 1 H, $J = 4,8$ Hz), 5,08 (s, 1 H), 5,01 (s a, 2 H), 3,73 (s a, 2 H), 3,18 - 3,11 (m, 2 H), 1,56 - 1,47 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 448 ($M^+ + H$).

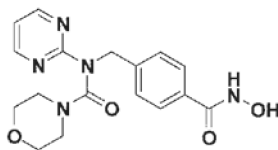
Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 312

(Fórmula 7-6: 4-((N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



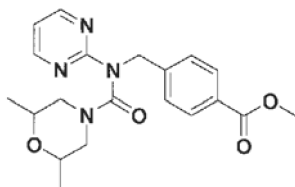
El compuesto de Fórmula 7-4 (4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,822 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y posteriormente morfolin-4-carbonilo cloruro (0,185 g, 1,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,291 ml, 1,64 mmol) se añadieron y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,179 g, 61 %) en forma de un sólido amarillo claro.

(Compuesto 312: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida)



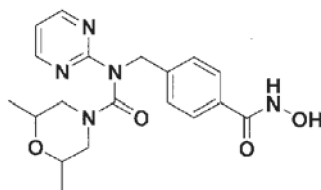
- 5 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,179 g, 0,502 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,15 ml, 35,2 mmol) e hidróxido potásico (0,282 g, 5,02 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó con éter dietílico y hexano para dar el Compuesto 312 deseado (0,036 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1 H), 8,53 (d, 2 H, J = 4,8 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 6,96 (t, 1 H, J = 4,8 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,28 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 358 (M+ + H).
- 15 Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 313

(Fórmula 7-6: 4-((2,6-dimetil-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 20 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(pirimidin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,367 mmol) se disolvió en dimetilformamida (1 ml) y posteriormente 2,6-dimetilmorfolina (0,085 g, 0,735 mmol) y carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol) se añadieron y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,062 g, 44 %) en forma de un líquido amarillo.
- 25

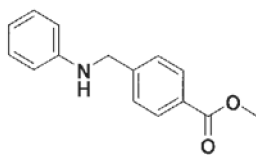
(Compuesto 313: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida)



- 30 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((2,6-dimetil-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,062 g, 0,161 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 0,986 ml, 16,1 mmol) e hidróxido potásico (0,091 g, 1,61 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó tres veces con agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó con éter dietílico y hexano para dar el Compuesto 313 deseado (0,037 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,52 (d, 2 H, J = 4,4 Hz), 7,68 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 6,95 (t, 1 H, J = 4,6 Hz), 4,98 (s, 2 H), 3,68 (s a, 2 H), 3,21 (s a, 2 H), 2,44 - 2,41 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 386 (M+ + H).
- 40

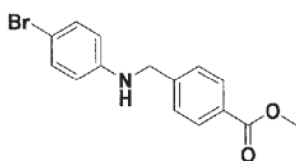
- 45 Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 329

(Fórmula 8-2: 4-((fenilamino)metil)benzoato de metilo)



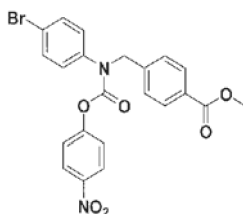
5 El compuesto de Fórmula 8-1 (4-(bromometil)benzoato de metilo; 12,5 g, 54,8 mmol) y anilina (5,00 ml, 54,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (70 ml) y posteriormente N,N-diisopropiletilamina (11,6 ml, 65,7 mmol) se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=15 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-2 (9,13 g, 69 %) en forma de un líquido amarillo.

10 (Fórmula 8-3: 4-((4-bromofenilamino)methyl)benzoato de metilo



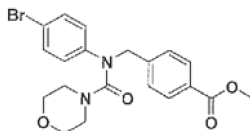
15 El compuesto de Fórmula 8-2 (4-((fenilamino)methyl)benzoato de metilo; 9,13 g, 37,8 mmol) se disolvió en diclorometano (70 ml) y N-bromosuccinimida (7,07 g, 39,7 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=15 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-3 (9,57 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 (Fórmula 8-4: 4-(((4-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)methyl)benzoato de metilo



25 El compuesto de Fórmula 8-3 (4-((4-bromofenilamino)methyl)benzoato de metilo; 7,67 g, 24,0 mmol) y clorofornato de 4-nitrofenilo (5,31 g, 26,4 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (70 ml) y posteriormente carbonato potásico (4,97 g, 35,9 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-4 (11,2 g, 96 %) en forma de un líquido amarillo.

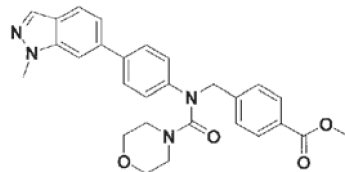
30 (Fórmula 8-5: 4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)methyl)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 8-4 (4-(((4-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)methyl)benzoato de metilo; 5,00 g, 10,3 mmol) se disolvió en dimetilformamida (20 ml) y posteriormente morfolina (1,35 g, 15,5 mmol) y carbonato potásico (2,85 g, 20,6 mmol) se añadieron y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano= 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-5 (3,86 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo.

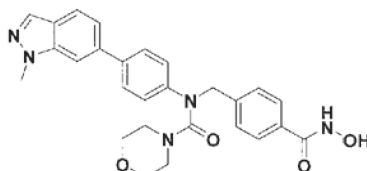
45

(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo



- 5 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,185 g, 0,427 mmol), ácido 1-metil-indazol-6-ilborónico (0,090 g, 0,512 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,035 g, 0,043 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,181 g, 1,71 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/ hexano=30 %)
- 10 para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,112 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

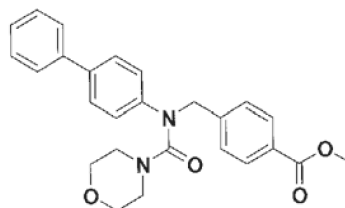
(Compuesto 329: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)



- 15 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,112 g, 0,231 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,41 ml, 23,1 mmol) e hidróxido potásico (0,130 g, 2,31 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 329 deseado (0,096 g, 86 %) en forma de sólido marrón claro.
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,66 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,42 - 7,39 (m, 3 H), 7,26 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 4,93 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,47 - 3,43 (m, 4 H), 3,22 - 3,17 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 486 (M⁺ + H).
- 25

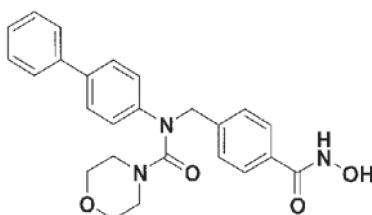
Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 330

- 30 (Fórmula 8-6: 4-((N-(bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 35 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido fenilborónico (0,068 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,160 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40

(Compuesto 330: N-(bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

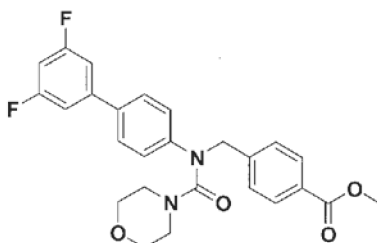


El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,160 g, 0,372 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,27 ml, 37,2 mmol) e hidróxido potásico (0,209 g, 3,72 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 330 deseado (0,120 g, 75 %) en forma de sólido marrón claro.

MS (ESI) m/z 432 (M+ + H).

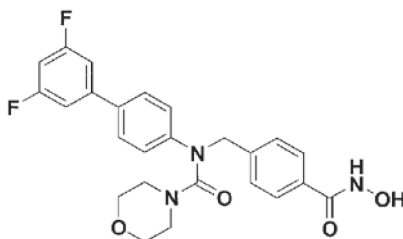
Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 331

(Fórmula 8-6: 4-((N-(3',5'-difluorobifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido 3',5'-difluorofenilborónico (0,088 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/ hexano=60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,169 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 331: N-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

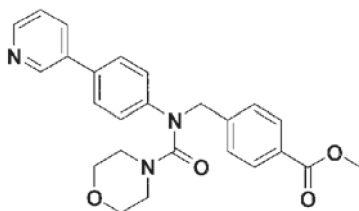


El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(3',5'-difluorobifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,169 g, 0,362 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,22 ml, 36,2 mmol) e hidróxido potásico (0,203 g, 3,62 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 331 deseado (0,102 g, 60 %) en forma de sólido marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,43 - 7,37 (m, 4 H), 7,22 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,17 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,44 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 3,18 (t, 4 H, J = 4,6 Hz). MS (ESI) m/z 468 (M+ + H).

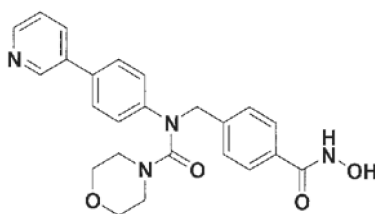
Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 332

(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 5 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,068 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente
- 10 el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=75 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,132 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

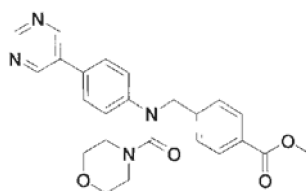
(Compuesto 332: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)



- 15 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,132 g, 0,306 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,87 ml, 30,6 mmol) e hidróxido potásico (0,172 g, 3,06 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar
- 20 el Compuesto 332 deseado (0,051 g, 39 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,71 - 7,65(m, 4 H), 7,43 - 7,38 (m, 3 H), 7,26 (d, 2 H, J = 6,8 Hz), 4,93 (s, 2 H), 3,44 (m, 4 H), 3,19 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 433 (M+ + H).

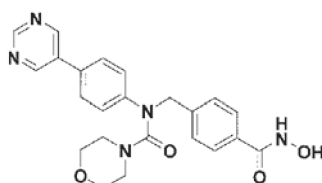
Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 333

- 30 (Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 35 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,069 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente
- 40 el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=75 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,148 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 333: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

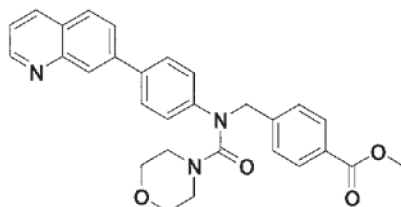


5 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,148 g, 0,342 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,09 ml, 34,2 mmol) e hidróxido potásico (0,192 g, 3,42 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó con diclorometano y hexano para dar el Compuesto 333 deseado (0,060 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1 H), 9,10 (s, 2 H), 7,77 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,29 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,45 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 3,19 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz). MS(ESI) m/z 434 ($M^+ + H$).

15 Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 334

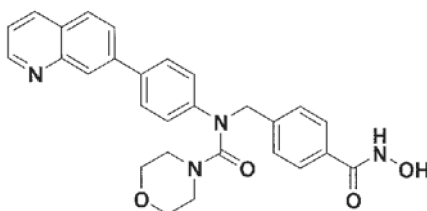
(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(quinolin-7-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



20 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido quinolin-7-ilborónico (0,096 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,192 g, 86 %) en forma de sólido marrón claro.

25

30 (Compuesto 334: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(quinolin-7-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 8-6 (

35 4-((N-(4-(quinolin-7-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,192 g, 0,399 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,44 ml, 39,9 mmol) e hidróxido potásico (0,224 g, 3,99 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó.

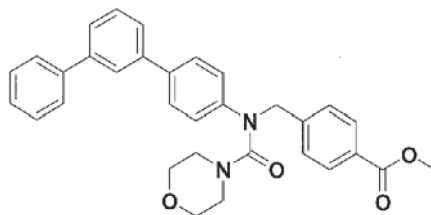
40 Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 334 deseado (0,173 g, 90 %) en forma de sólido marrón claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (m, 1 H), 8,41 (dd, 1 H, $J = 8,3, 1,7$ Hz), 7,96 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,71 - 7,63 (m, 5 H), 7,55 (dd, 1 H, $J = 8,2, 4,1$ Hz), 7,43 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 4,95 (s, 2 H), 3,48 - 3,45 (m, 4 H), 3,24 - 3,20 (m, 4 H). MS(ESI) m/z 483 ($M^+ + H$).

45

Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 335

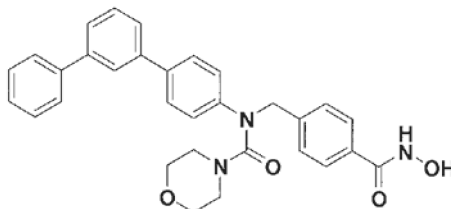
(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(bifenil-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5

El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido bifenil-3-ilborónico (0,110 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente se añadió carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,230 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 (Compuesto 335: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(bifenil-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

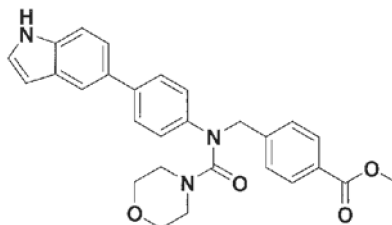


20 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(bifenil-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,230 g, 0,454 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,78 ml, 45,4 mmol) e hidróxido potásico (0,255 g, 4,54 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 335 deseado (0,220 g, 96 %) en forma de sólido marrón claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 4 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,63 - 7,60 (m, 2 H), 7,53 - 7,45 (m, 3 H), 7,41 - 7,39 (m, 3 H), 7,24 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,92 (s, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 4 H), 3,19 - 3,17 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 508 (M+ + H).

30 Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 336

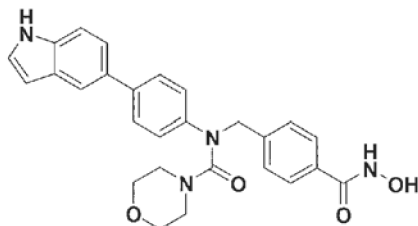
(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)morfolme-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido indol-5-ilborónico (0,089 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente se añadió carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,191 g, 88 %) en forma de sólido marrón claro.

40

(Compuesto 336: N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

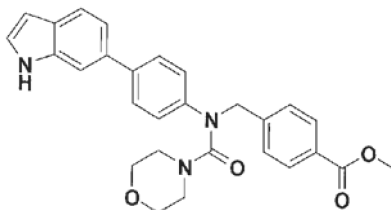


- 5 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,191 g, 0,407 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,49 ml, 40,7 mmol) e hidróxido potásico (0,228 g, 4,07 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 336 deseado (0,185 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,61 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,44 - 7,38 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 2 H), 7,19 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 6,44 (s, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,45 - 3,41 (m, 4 H), 3,21 - 3,17 (m, 4H). MS (ESI) m/z 471 ($M^+ + H$).

15

Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 337

(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

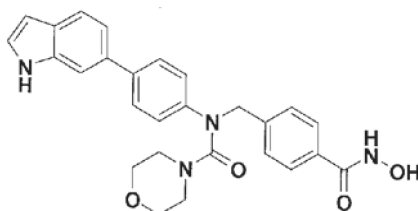


20

- El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido indol-6-ilborónico (0,089 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente se añadió carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,201 g, 93 %) en forma de sólido marrón claro.

25

30 (Compuesto 337: N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)



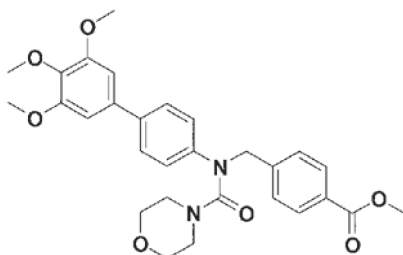
35

- El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,201 g, 0,428 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,62 ml, 42,8 mmol) e hidróxido potásico (0,240 g, 4,28 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 337 deseado (0,195 g, 97 %) en forma de sólido marrón claro.
- 40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,63 - 7,56 (m, 4H), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,36 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,21 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 6,42 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 4 H), 3,19 - 3,17 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 471 ($M^+ + H$).

45

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 338

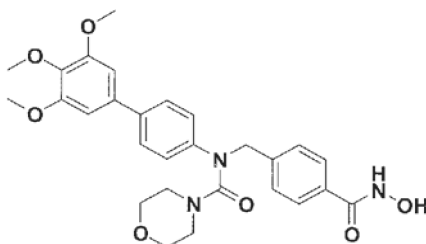
(Fórmula 8-6: 4-((N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5

El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), 3,4,5-trimetoxifenilborónico ácido (0,117 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente se añadió carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,121 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 (Compuesto 338: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida)



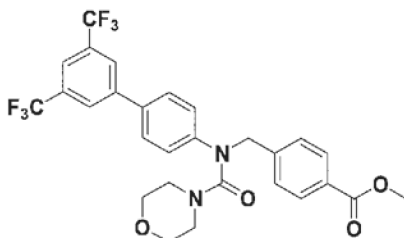
20 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,121 g, 0,232 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,42 ml, 23,2 mmol) e hidróxido potásico (0,130 g, 2,32 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 338 deseado (0,038 g, 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66-7,61 (m, 4 H), 7,38 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,20 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 6,86 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,83 (s, 6 H), 3,66 (s, 3 H), 3,44 (t, 4 H, J = 4,3 Hz), 3,17 (t, 4 H, J = 4,4 Hz). MS (ESI) m/z 522 (M+ + H).

Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 339

30

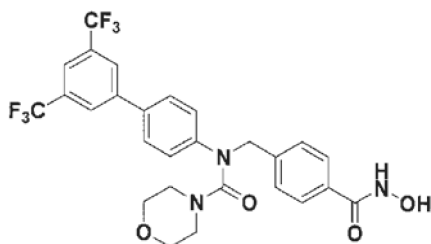
(Fórmula 8-6: 4-((N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il))morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (0,143 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) se añadió a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,203 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

(Compuesto 339: N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)



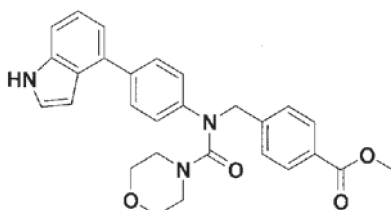
5 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il))morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,203 g, 0,358 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,19 ml, 35,8 mmol) e hidróxido potásico (0,201 g, 3,58 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 339 deseado (0,197 g, 97 %) en forma de sólido marrón claro.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,82 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,66 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,47 - 3,43 (m, 4 H), 3,21 - 3,15 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 568 (M+ + H).

15

Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 340

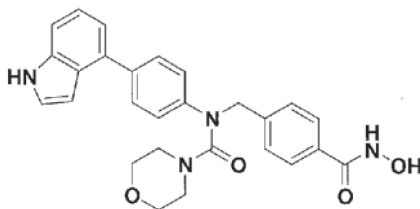
(Fórmula 8-6: 4-((N-(4-(1H-indol-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



20

25 El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido indol-4-ilborónico (0,089 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y posteriormente se añadió carbonato sódico (0,196 g, 1,85 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 6 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 8-6 (0,142 g, 66 %) en forma de un sólido amarillo claro.

30 (Compuesto 340: N-(4-(1H-indol-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)



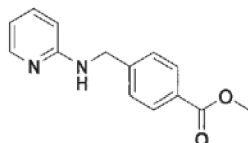
35 El compuesto de Fórmula 8-6 (4-((N-(4-(1H-indol-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,142 g, 0,302 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,85 ml, 30,2 mmol) e hidróxido potásico (0,170 g, 3,02 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 3 ml y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 340 deseado (0,105 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,61 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,41 - 7,36 (m, 4 H), 7,25 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,14 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 7,3 Hz), 6,51 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,45 - 3,43 (m, 4 H), 3,22 - 3,20 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 471 (M+ + H).

45

Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 341

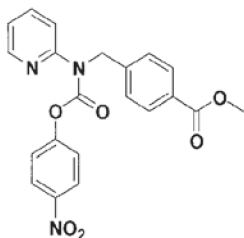
(Fórmula 7-4: 4-((piridin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo)



5

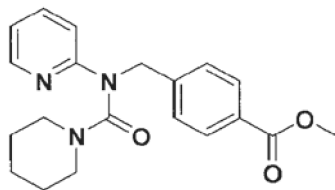
El compuesto de Fórmula 7-3 (piridin-2-amina; 10,0 g, 106 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y posteriormente 4-formilbenzoato de metilo (17,4 g, 106 mmol) y ácido acético (6,08 ml, 106 mmol) se añadieron y se agitó durante 1 día. Después, cianoborohidruro sódico (22,5 g, 106 mmol) se añadió y se agitó durante 1 día. Tras completarse la reacción, el sólido producido se filtró y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; diclorometano/acetato de etilo=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-4 (8,0 g, 31 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 (Fórmula 7-5: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)



20 El compuesto de Fórmula 7-4 (4-((piridin-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 1,80 g, 7,43 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (3,08 g, 22,3 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,24 g, 11,1 mmol). Después, la mezcla se calentó y se agitó a aproximadamente 50 °C durante 1 día. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; hexano/acetato de etilo=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (0,98 g, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. (Fórmula 7-6: 4-((N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

25

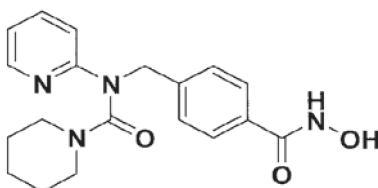


30 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,30 g, 0,736 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron piperidina (0,06 ml, 0,736 mmol) y carbonato potásico (0,122 g, 0,884 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,27 g, 104 %) en forma de un aceite de color amarillo.

35

40

(Compuesto 341: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida)



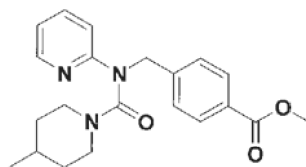
El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,13 g, 0,38 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,13 g, 1,89 mmol) e hidróxido potásico (0,21 g, 3,79 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,98 ml, 7,58 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción,

se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano =5 %) para dar el Compuesto 341 deseado (0,09 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,31 - 8,29 (m, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 3 H), 7,49 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,01 - 6,98 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,27 (t, 4 H, J = 5,5 Hz), 1,57 - 1,53 (m, 2 H), 1,45 - 1,41 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 355,2 (M^+ + H).

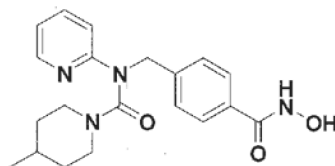
Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 342

(Fórmula 7-6: 4-((4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,300 g, 0,736 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron 4-metilpiperidina (0,07 g, 0,736 mmol) y carbonato potásico (0,122 g, 0,884 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,27 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 342: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida)

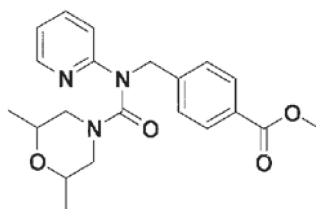


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,40 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,14 g, 2,00 mmol) e hidróxido potásico (0,22 g, 4,00 mmol) se añadieron y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,03 ml, 8,00 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano =5 %) para dar el Compuesto 342 deseado (0,09 g, 64 %) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,31 - 8,29 (m, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 3 H), 7,48 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,01 - 6,98 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,83 (d, 2 H, J = 13,2 Hz), 2,72 (td, 2 H, J = 12,6, 2,0 Hz), 1,55 - 1,50 (m, 3 H), 0,97 - 0,93 (m, 2 H), 0,95 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 369,1 (M^+ + H).

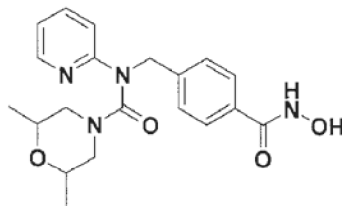
Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 343

(Fórmula 7-6: 4-((2,6-dimetil-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,300 g, 0,736 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron 2,6-dimetilmorfolina (0,085 g, 0,736 mmol) y carbonato potásico (0,122 g, 0,884 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/ hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,17 g, 60 %) en forma de un aceite blanco.

10 (Compuesto 343: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida)

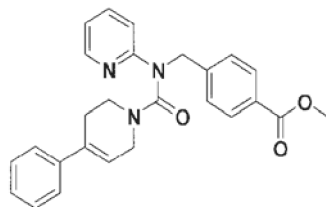


15 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((2,6-dimetil-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,116 g, 0,303 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,105 g, 1,51 mmol) e hidróxido potásico (0,169 g, 3,02 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,778 ml, 6,05 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano =5 %) para dar el Compuesto 343 deseado (0,107 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,32 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,1 Hz), 7,74 - 7,69 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,05 - 7,02 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,65 (d, 2 H, J = 12,9 Hz), 3,43 - 3,37 (m, 2 H), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 1,03 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); MS (ESI) m/z 385,1 (M+ + H).

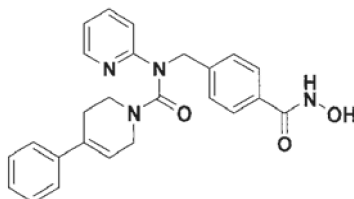
25 Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 352

(Fórmula 7-6: 4-((4-fenil-N-(piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,264 g, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,57 g, 108 %) en forma de un aceite de color amarillo.

40 (Compuesto 352: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(piridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxamida)



45 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-fenil-N-(piridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,386 g, 0,903 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,313 g, 4,51 mmol) e hidróxido potásico (0,507 g, 9,03 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa

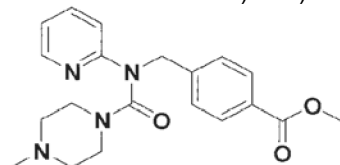
al 50 % en peso; 2,33 ml, 18,1 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida y se precipitó el sólido por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. El sólido se filtró y se secó para dar el Compuesto 352 deseado (0,22 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,33 (dd, 1 H, J = 5,0, 1,2 Hz), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 - 7,23 (m, 5 H), 7,09 - 7,02 (m, 2 H), 5,97 (t, 1 H, J = 3,2 Hz), 5,12 (s, 2 H), 3,90 (d, 2 H, J = 3,0 Hz), 3,59 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 2,43 (d, 2 H, J = 5,7 Hz); MS (ESI) m/z 429,1 (M+ + H).

Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 353

10

(Fórmula 7-6: 4-((4-metil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

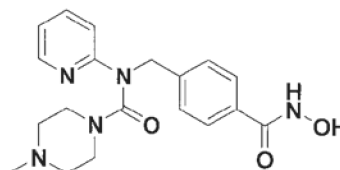


El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,5 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 1-metilpiperazina (0,15 ml, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,33 g, 73 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

20

(Compuesto 353: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)



25

El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-metil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,23 g, 0,624 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,217 g, 3,12 mmol) e hidróxido potásico (0,35 g, 6,24 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,61 ml, 12,49 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=10 %) para dar el Compuesto 353 deseado (0,04 g, 17 %) en forma de un aceite incoloro.

30

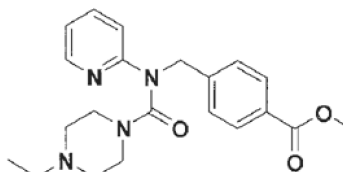
35

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,33 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,6 Hz), 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,48 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,41 - 3,38 (m, 4 H), 2,59 - 2,57 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 370,1 (M+ + H).

Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 354

40

(Fórmula 7-6: 4-((4-etil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



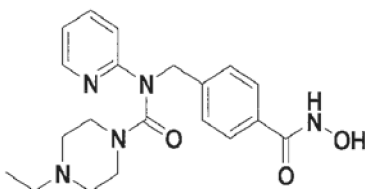
45

El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 1-etilpiperazina (0,154 g, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,45 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con

50

sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=30 %) para dar el compuesto de Fórmula 7-6 deseado (0,3 g, 64 %) en forma de un aceite de color amarillo.

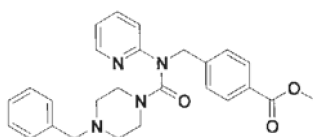
5 (el Compuesto 354: 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)



10 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-etil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,23 g, 0,60 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,209 g, 3,01 mmol) e hidróxido potásico (0,337 g, 6,01 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,55 ml, 12,02 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano =10 %) para dar el Compuesto 354 deseado (0,038 g, 17 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,31 (dd, 1 H, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,73 - 7,66 (m, 3 H), 7,48 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,06 - 7,01 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,36 - 3,31 (m, 4 H), 2,46 - 2,37 (m, 6 H), 1,07 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 384,1 (M+ + H).

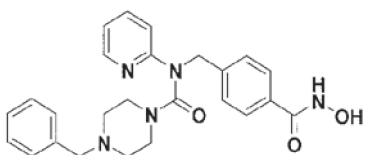
20 Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 355

(Fórmula 7-6: 4-((4-bencil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 1-bencilpiperazina(0,231 ml, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,185 g, 34 %) en forma de un aceite de color amarillo.

35 (el Compuesto 355: 4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)

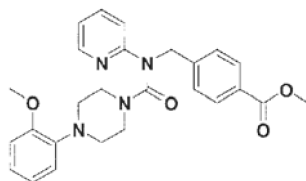


40 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-bencil-N-(piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,136 g, 0,31 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,106 g, 1,53 mmol) e hidróxido potásico (0,172 g, 3,06 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,788 ml, 6,12 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida y se precipitó el sólido por medio de adición de ácido clorhídrico 2 N. El sólido se filtró para dar el Compuesto 355 deseado (0,077 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,31 (dd, 1 H, J = 4,8, 0,9 Hz), 7,72 - 7,65 (m, 3 H), 7,47 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,32 - 7,24 (m, 5 H), 7,03 - 7,00 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,31 - 3,30 (m, 4 H), 2,32 - 2,29 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 446,1 (M+ + H).

50

Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 356

(Fórmula 7-6: 4-((4-(2-metoxifenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

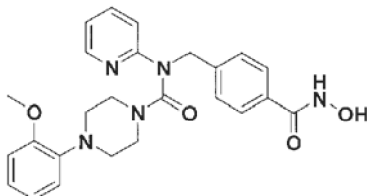


5

El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 1-(2-metoxifenil)piperazina (0,236 ml, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,565 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

(Compuesto 356: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-(2-metoxifenil)-N-(piridm-2-il)piperazme-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-(2-metoxifenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,395 g, 0,858 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,298 g, 4,29 mmol) e hidróxido potásico (0,481 g, 8,58 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 2,21 ml, 17,15 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano =10 %) para dar el Compuesto 356 deseado (0,28 g, 70 %) en forma de un aceite incoloro.

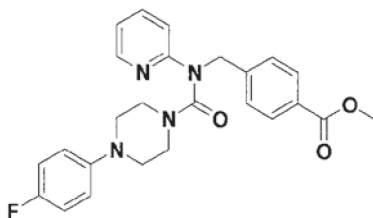
25

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,33 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,2 Hz), 7,74 - 7,71 (m, 1 H), 7,68 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09 - 6,87 (m, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 2,87 - 2,85 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 446,1 (M+ + H).

30

Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 357

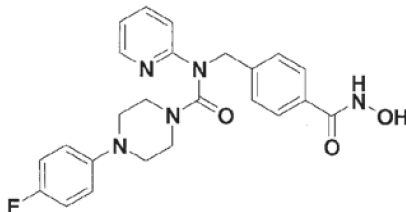
(Fórmula 7-6: 4-((4-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y posteriormente se añadieron 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,243 ml, 1,35 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,54 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo.

45

(el Compuesto 357: 4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)

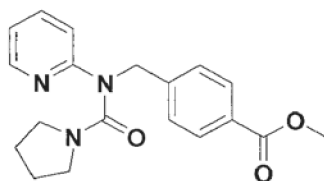


5 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-(4-fluorofenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,31 g, 0,691 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,24 g, 3,46 mmol) e hidróxido potásico (0,3881 g, 6,91 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,78 ml, 13,8 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano =10 %) para dar el Compuesto 357 deseado (0,27 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

15 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,34 - 8,33 (m, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,51 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,05 - 6,89 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 3,46 - 3,44 (m, 4 H), 2,96 - 2,93 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 450,1 (M^+ + H).

Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 358

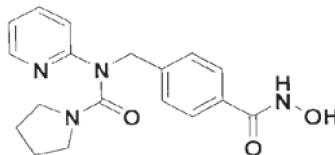
20 (Fórmula 7-6: 4-((N-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,491 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron pirrolidina (0,035 ml, 0,491 mmol) y carbonato potásico (0,081 g, 0,589 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,031 g, 19 %) en forma de un aceite incoloro.

30

(Compuesto 358: N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida)



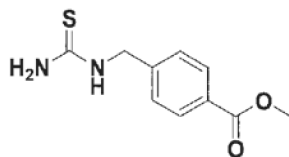
35 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,031 g, 0,091 mmol) se disolvió en metanol (4 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,032 g, 0,457 mmol) e hidróxido potásico (0,051 g, 0,913 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,135 ml, 1,83 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=10 %) para dar el Compuesto 358 deseado (0,012 g, 39 %) en forma de un aceite incoloro.

40

45 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,31 (dd, 1 H, J = 4,9, 1,3 Hz), 7,73 - 7,69 (m, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,07 - 7,02 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,19 - 3,18 (m, 4 H), 1,80 - 1,77 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 341,2 (M^+ + H).

Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 370

(Fórmula 11-3: 4-(tioureidometil)benzoato de metilo)

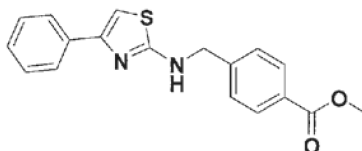


5

El compuesto de Fórmula 11-2 (1,1'-tiocarbonildiimidazol; 8,26 g, 46,4 mmol) se disolvió en hidrógeno cloruro (40 ml) y posteriormente trietilamina (6,34 ml, 46,4 mmol) y compuesto de Fórmula 11-1 clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato; 8,50 g, 42,2 mmol) se añadieron de forma lenta y secuencial y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, amoníaco (solución acuosa de 28,0 % en peso; 30 ml) y metanol (10 ml) se añadieron a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se añadieron de forma adicional hexano (85 ml) y agua (45 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El producto sólido se filtró, se lavó con hexano y posteriormente con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-3 (9,40 g, 99 %) en forma de sólido marrón claro.

15

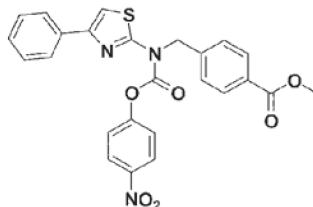
(Fórmula 11-5: 4-((4-feniltiazol-2-ilamino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 11-3 (4-(tioureidometil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,803 mmol) y compuesto de Fórmula 11-4 (2-bromoacetofenona; 0,084 g, 0,843 mmol) se disolvieron en etanol (5 ml) y posteriormente se agitó a reflujo durante 16 horas. Tras completarse la reacción, se enfrió la temperatura de la solución de reacción a temperatura ambiente y posteriormente se añadieron acetato de etilo y hexano y se agitó. Después, el producto sólido se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-5 (0,175 g, 67 %) en forma de sólido marrón claro.

25

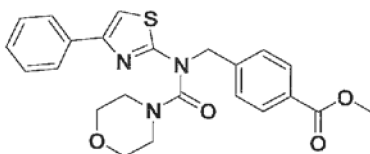
(Fórmula 11-6: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-feniltiazol-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 11-5 (4-((4-feniltiazol-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 0,175 g, 0,539 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (0,141 g, 0,701 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y posteriormente se añadió carbonato potásico (0,112 g, 0,809 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano= 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-6 (0,160 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

(Fórmula 11-7: 4-((N-(4-feniltiazol-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



40

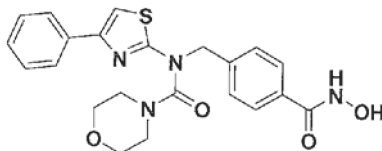
El compuesto de Fórmula 11-6 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-feniltiazol-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,160 g, 0,327 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y posteriormente se añadieron morfolina (0,057 g, 0,654 mmol) y carbonato potásico (0,136 g, 0,981 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo

45

se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-7 (0,085 g, 59 %) en forma de un sólido amarillo claro.

(Compuesto 370: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-feniltiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida)

5



El compuesto de Fórmula 11-7 (4-((N-(4-feniltiazol-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,085 g, 0,194 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,19 ml, 19,4 mmol) e hidróxido potásico (0,109 g, 1,94 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 370 deseado (0,059 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

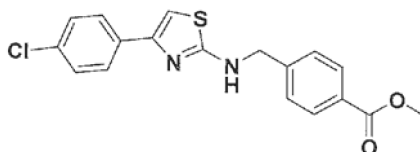
15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 7,67 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,55 (s, 1 H), 7,41 - 7,35 (m, 4 H), 7,29 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,59 - 3,57 (m, 4 H), 3,39 - 3,36 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 439 ($M + H$).

Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 371

(Fórmula 11-5: 4-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilamino)metil)benzoato de metilo)

20

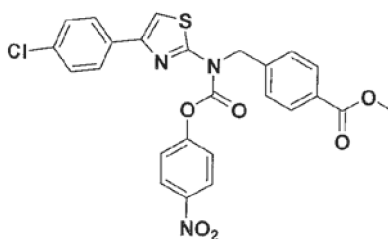


El compuesto de Fórmula 11-3 (4-(tioureidometil)benzoato de metilo; 0,500 g, 2,23 mmol) y 2-bromo-4-cloroacetofenona (0,573 g, 2,45 mmol) se disolvieron en etanol (20 ml) y posteriormente se agitó a reflujo durante 16 horas. Tras completarse la reacción, se enfrió la temperatura de la solución de reacción a temperatura ambiente y posteriormente se añadieron acetato de etilo y hexano y se agitó. Después, el producto sólido se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-5 (0,700 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

(Fórmula 11-6: 4-(((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il) ((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)

30

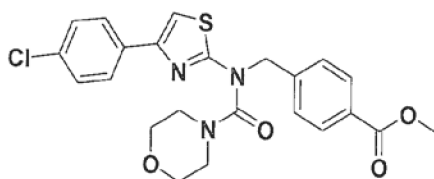


El compuesto de Fórmula 11-5 (4-((4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilamino)metil)benzoato de metilo; 0,500 g, 1,39 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,337 g, 1,67 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente N,N-diisopropiletilamina(0,370 ml, 2,09 mmol) se añadió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano= 15 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-6 (0,520 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

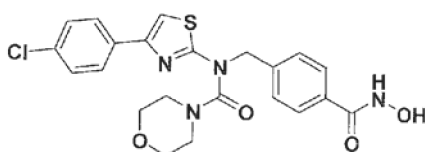
40

(Fórmula 11-7: 4-((N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 11-6 (4-(((4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,520 g, 0,992 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y posteriormente se añadieron morfolina (0,173 g, 1,99 mmol) y carbonato potásico (0,412 g, 2,98 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 11-7 (0,460 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 371: N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

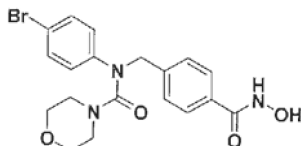


El compuesto de Fórmula 11-7 (4-((N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,460 g, 0,975 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,98 ml, 48,7 mmol) e hidróxido potásico (0,547 g, 9,75 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 371 deseado (0,435 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,83 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,62 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,6 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,60 - 3,57 (m, 4 H), 3,41 - 3,38 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 473 (M+ + H).

Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 372

(Compuesto 372: N-(4-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

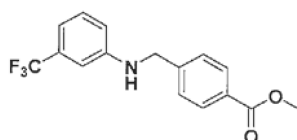


El compuesto de Fórmula 8-5 (4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,085 g, 0,196 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,20 ml, 19,6 mmol) e hidróxido potásico (0,110 g, 1,96 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 372 deseado (0,049 g, 58 %) en forma de un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,45 (dd, 2 H, J = 6,8, 2,1 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09 (dd, 2 H, J = 6,8, 2,1 Hz), 4,85 (s, 2H), 3,41 (t, 4 H, J = 4,7 Hz), 3,13 (t, 4 H, J = 4,6 Hz). MS (ESI) m/z 434, 436 (M+ + H).

Ejemplo 42: Síntesis del Compuesto 374

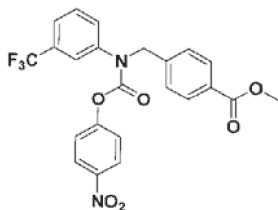
(Fórmula 1-2: 4-((3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



el Compuesto Fórmula 1-1 (3-(trifluorometil)bencenammina; 0,30 g, 1,84 mmol) y carbonato potásico (0,76 g, 5,53 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (DMF, 5 ml) y posteriormente se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,42 g, 1,84 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano =20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,37 g, 65 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,88-6,78 (m, 4 H), 4,42 (d, 2 H, $J = 6,1$ Hz), 3,83 (s, 3H), MS (ESI) m/z 310 ($M^+ + H$).

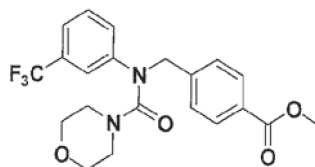
10 (Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 0,26 g, 0,82 mmol) y carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (0,33 g, 1,65 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y posteriormente se añadió carbonato potásico (0,34 g, 2,47 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,35 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, 2 H, $J = 10,2$ Hz), 8,01 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 3 H, $J = 8,0$ Hz), 7,26 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 5,01 (s a, 2H), 3,90 (s, 3H).

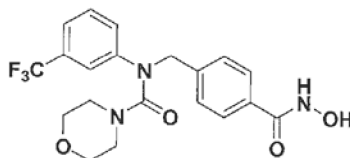
25 (Fórmula 1-4: 4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,29 g, 0,60 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (0,25 g, 1,81 mmol) y morfolina (0,05 ml, 0,60 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días y después se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,15 g, 60 %).

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,43-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 4,94 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (t, 4 H, $J = 4,8$ Hz), 3,25 (t, 4 H, $J = 4,8$ Hz), MS (ESI) m/z 423 ($M^+ + H$).

(Compuesto 374: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)

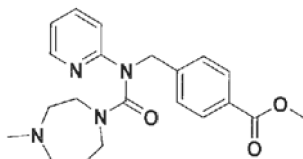


40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,36 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron una solución acuosa de hidroxilamina (50 % en peso, 1 ml) e hidróxido potásico (0,10 g, 1,81 mmol) y se agitó durante una noche. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un producto sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 374 deseado (0,082 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 11,14 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,85 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,66-7,27 (m, 6 H), 4,94 (s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,15 (s, 2 H). MS (ESI) m/z 424 ($M^+ + H$).

Ejemplo 43: Síntesis del Compuesto 376

(Fórmula 7-6: 4-((4-metil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

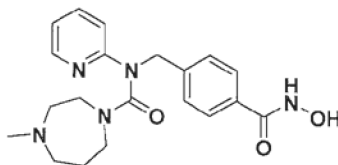


5

El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron 1-metil-1,4-diazepano (0,183 ml, 1,47 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,45 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, solución acuosa saturada de cloruro de amonio se vertió en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,32 g, 68 %) en forma de un aceite amarillo claro.

15

(Compuesto 376: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamida)

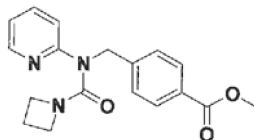


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-metil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,39 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,136 g, 1,96 mmol) e hidróxido potásico (0,22 g, 3,92 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,01 ml, 7,84 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano=5 %) para dar el Compuesto 376 deseado (0,009 g, 6 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,33 - 8,31 (m, 1 H), 7,74 - 7,72 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,50 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,10 - 7,04 (m, 2 H), 5,09 (d, 2 H, J = 2,4 Hz), 3,96 - 3,93 (m, 2 H), 3,56 - 2,95 (m, 6 H), 2,88 (s, 3 H), 2,06 - 2,02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384,1 (M+ + H).

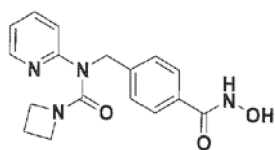
Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 377

(Fórmula 7-6: 4-((N-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron azetidina (0,183 g, 1,47 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,45 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 1 día. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,03 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 377: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida)



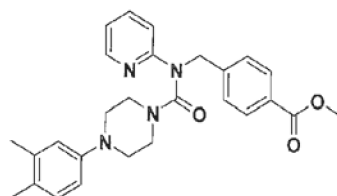
5 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(piridin-2-il)azetidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,03 g, 0,09 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,032 g, 0,092 mmol) e hidróxido potásico (0,052 g, 0,922 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,238 ml, 1,84 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el Compuesto 377 deseado (0,013 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,38 - 8,36 (m, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,73 (t, 4 H, $J = 7,7$ Hz), 2,12 (tt, 2H, $J = 7,7$ Hz); MS (ESI) m/z 327,2 ($M^+ + H$).

15

Ejemplo 45: Síntesis del Compuesto 379

(Fórmula 7-6: 4-((4-(3,4-dimetilfenil-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

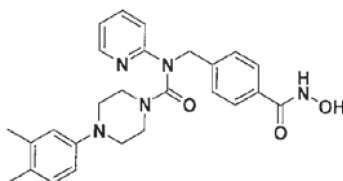


20

25 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,23 mmol) se disolvió en dimetilformamida (4 ml) y posteriormente se añadieron 1-(3,4-dimetilfenil)piperazina (0,28 g, 1,47 mmol) y carbonato potásico (0,339 g, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 55 °C durante 1 día. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,4 g, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30

(el Compuesto 379: 4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)



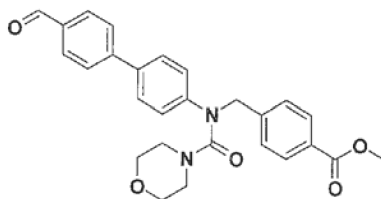
35 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-(3,4-dimetilfenil-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,1 g, 0,218 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y posteriormente se añadieron hidroxilamina (0,076 g, 1,09 mmol) e hidróxido potásico (0,122 g, 2,18 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,56 ml, 4,36 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el Compuesto 379 deseado (0,05 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,33 (dd, 1 H, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,50 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,08 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,05 - 7,02 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 6,72 (d, 1 H, $J = 2,2$ Hz), 6,63 (dd, 1 H, $J = 8,2, 2,4$ Hz), 5,10 (s, 2 H), 3,45 - 3,43 (m, 4 H), 2,95 - 2,93 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 460,2 ($M^+ + H$).

45

Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 380

(Fórmula 9-1: 4-((N-(4'-formilbifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



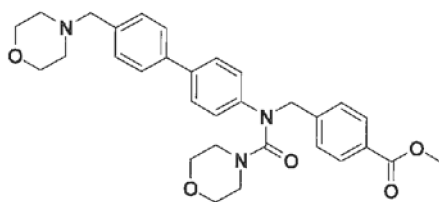
5

El compuesto de Fórmula 8-5 (

4-((N-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 1,00 g, 2,31 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,415 g, 2,77 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,094 g, 0,115 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (12 ml) y posteriormente se añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,92 mmol) disuelto en agua (3 ml) a la solución de reacción y después se agitó at 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 9-1 (0,750 g, 71 %) en forma de un sólido amarillo claro.

15

(Fórmula 9-2: 4-((N-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



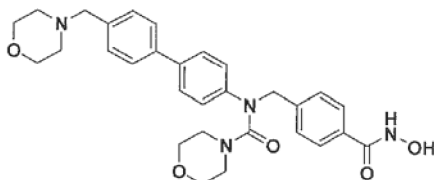
20

El compuesto de Fórmula 9-1 (4-((N-(4'-formilbifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron morfolina (0,086 g, 0,981 mmol) y ácido acético (0,094 ml, 1,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,041 g, 0,654 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 9-2 (0,136 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

(Compuesto 380: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida)



35

El compuesto de Fórmula 9-2 (4-((N-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,130 g, 0,245 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,50 ml, 24,5 mmol) e hidróxido potásico (0,138 g, 2,46 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó con diclorometano y hexano para dar el Compuesto 380 deseado (0,073 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

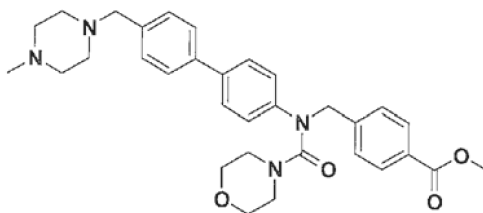
40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s a, H), 9,14 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,62 - 7,56 (m, 4 H), 7,39 - 7,33 (m, 4 H), 7,21 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 4,90 (s, 2 H), 3,58 - 3,55 (m, 4 H), 3,46 (s, 2 H), 3,42 - 3,37 (m, 8 H), 3,17 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 529 (M⁺ + H).

45

Ejemplo 47: Síntesis del Compuesto 381

(Fórmula 9-2: 4-((N-(4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

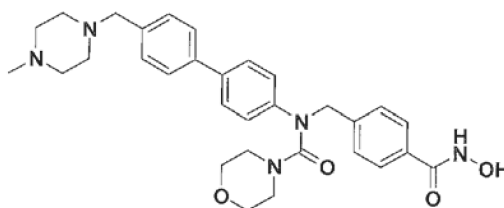


5

El compuesto de Fórmula 9-1 (4-((N-(4'-formilbifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron 1-metilpiperazina (0,098 g, 0,981 mmol) y ácido acético (0,094 ml, 1,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,041 g, 0,654 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano =10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 9-2 (0,140 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

(Compuesto 381: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bifenil-4-il) morfolin-4-carboxamida)



20

El compuesto de Fórmula 9-2 (4-((N-(4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,140 g, 0,258 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,58 ml, 25,8 mmol) e hidróxido potásico (0,145 g, 2,58 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó con diclorometano y hexano para dar el Compuesto 381 deseado (0,093 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

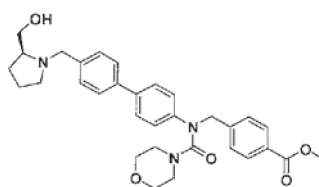
25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,61 - 7,56 (m, 4 H), 7,38 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 7,21 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 4,90 (s, 2 H), 3,59 - 3,39 (m, 10 H), 3,17 (m, 4 H), 2,40 - 2,23 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 544 ($M^+ + H$).

30

Ejemplo 48: Síntesis del Compuesto 382

(Fórmula 9-2: 4-((N-(4'-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)



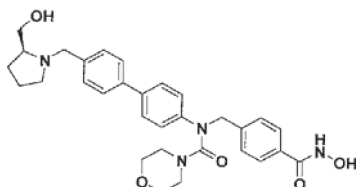
El compuesto de Fórmula 9-1 (4-((N-(4'-formilbifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron (S)-pirrolidin-2-il-metanol (0,099 g, 0,981 mmol) y ácido acético (0,094 ml, 1,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,041 g, 0,654 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó y se concentró por cromatografía

40

45

en columna (sílice; metanol/ diclorometano = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 9-2 (0,123 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 382: (S)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida)

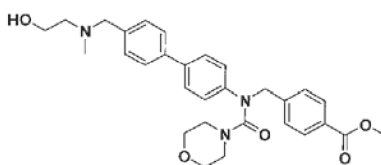


El compuesto de Fórmula 9-2 (4-((N-(4'-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de(S)-metilo; 0,120 g, 0,221 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,35 ml, 22,1 mmol) e hidróxido potásico (0,124 g, 2,21 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 382 deseado (0,036 g, 30 %) en forma de un líquido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,61 - 7,55 (m, 4 H), 7,39 - 7,34 (m, 4 H), 7,21 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 4,90 (s, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 3,47 - 3,39 (m, 6 H), 3,37 - 3,35 (m, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,24 - 2,20 (m, 2 H), 1,64 - 1,52 (m, 5 H). MS (ESI) m/z 545 ($M + H$).

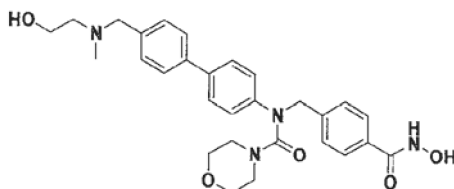
Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 383

(Fórmula 9-2: 4-((N-(4'-(((2-(hidroxietil)(metil)amino)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 9-1 (4-((N-(4'-formilbifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y posteriormente se añadieron 2-(metilamino)etanol (0,074 g, 0,981 mmol) y ácido acético (0,094 ml, 1,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,041 g, 0,654 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano= 7 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 9-2 (0,152 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 383: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-(((2-(hidroxietil)(metil)amino)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida)

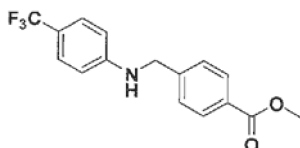


El compuesto de Fórmula 9-2 (4-((N-(4'-(((2-(hidroxietil)(metil)amino)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,290 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,77 ml, 29,0 mmol) e hidróxido potásico (0,163 g, 2,90 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 383 deseado (0,023 g, 15 %) en forma de un líquido incoloro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 - 7,56 (m, 6 H), 7,39 - 7,34 (m, 4 H), 7,21 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 4,90 (s, 2 H), 3,51 - 3,48 (m, 4 H), 3,42 - 3,37 (m, 4 H), 3,17 (m, 4 H), 2,45 - 2,43 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 519 ($M^+ + H$).

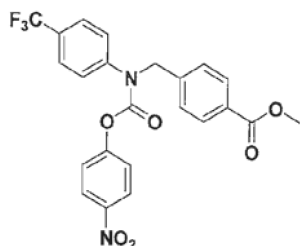
5 Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 385

(Fórmula 1-2: 4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



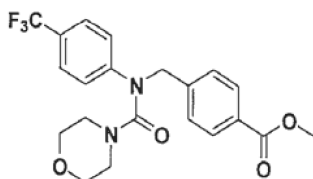
10 El compuesto de Fórmula 1-1 (4-(trifluorometil)benzenamina; 0,30 g, 1,84 mmol) y carbonato potásico (0,76 g, 5,53 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,84 g, 3,67 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano =20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,27 g, 47 %).

20 (Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



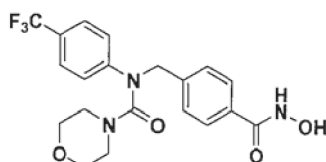
25 El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 0,27 g, 0,87 mmol) y carbonoclorhidrato de 4-nitrofenilo (0,35 g, 1,74 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) y posteriormente se añadió carbonato potásico (0,36 g, 2,61 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/ hexano =20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,40 g, 97 %).

30 (Fórmula 1-4: 4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,39 g, 0,84 mmol) se disolvió en dimetilformamida y posteriormente se añadieron carbonato potásico (0,25 g, 1,81 mmol) y morfolina (10 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días y se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano =50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,20 g, 60 %).

(Compuesto 385, N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)

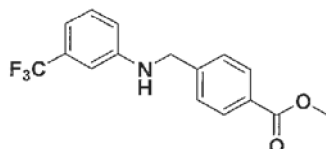


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,48 mmol) se disolvió en metanol y posteriormente se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,29 ml) e hidróxido potásico (0,13 g, 2,39 mmol) y se agitó durante una noche. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un sólido de color blanco y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 385 deseado (0,10 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 4 H), 7,38 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,29 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 3,21 - 3,18 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 424 ($M^+ + H$).

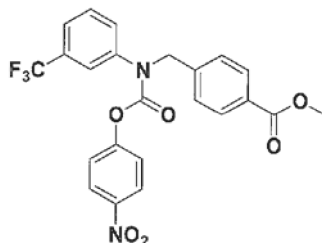
Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 386

(Fórmula 1-2: 4-((3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



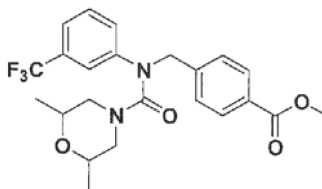
El compuesto de Fórmula 1-1 (3-(trifluorometil)bencenammina; 1,00 g, 6,21 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (1,02 g, 6,21 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml) y se añadieron cianoborohidruro sódico (NaCNBH_3) (0,41 g, 6,21 mmol) y ácido acético (0,71 ml, 2,00 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 días y posteriormente el metanol se evaporó a presión reducida. La reacción se completó mediante adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (1,43 g, 74,5 %).

(Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



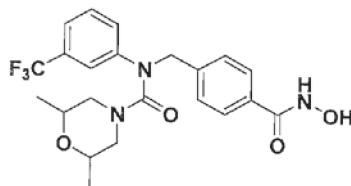
El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 1,04 g, 3,36 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (1,36 g, 6,73 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 ml) y posteriormente se añadió carbonato potásico (1,39 g, 10,1 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (1,51 g, 95 %).

(Fórmula 1-4: 4-((2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,38 g, 0,80 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadieron carbonato potásico (0,33 g, 2,38 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (0,09 g, 0,80 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días y posteriormente se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano =50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,21 g, 59 %).

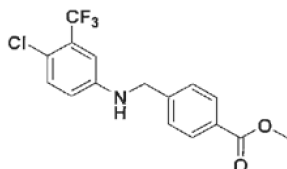
(el Compuesto 386, N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)



- 5 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,21 g, 0,47 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y posteriormente se añadieron una solución acuosa de hidroxilamina (50 % en peso, 0,29 ml) e hidróxido potásico (0,13 g, 2,35 mmol) y se agitó durante una noche. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un sólido de color blanco y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 386 deseado (0,10 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,43-7,36 (m, 5 H), 3,55 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 2,36-2,31 (m, 2 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 452 (M+ + H).

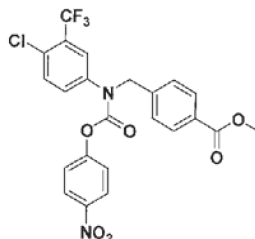
15 Ejemplo 52: Síntesis del Compuesto 389

(Fórmula 1-2: 4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



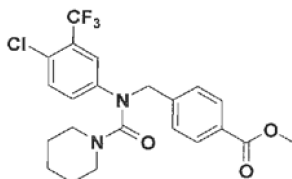
- 20 El compuesto de Fórmula 1-1 (4-cloro-3-(trifluorometil)bencenamino; 5 g, 25,6 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (4,19 g, 25,6 mmol) se disolvieron en metanol (100 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, se añadieron acético ácido (1,58 ml, 25,6 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,61 g, 25,6 mmol) y se agitó durante 1 día. Se retiró parcialmente el metanol por medio de secado al aire para precipitar un sólido que se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (3,4 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25

(Fórmula 1-3: 4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



- 30 El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 2 g, 5,82 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,17 g, 5,82 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (3,14 g, 106 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 35

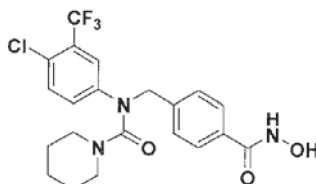
(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



- 40 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 0,983 mmol) y piperidina (0,097 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua

en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,425 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro.

5 (Compuesto 389: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida)

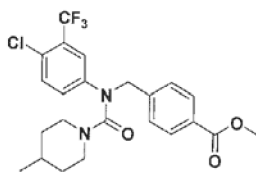


10 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,263 g, 0,578 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,201 g, 2,89 mmol) e hidróxido potásico (0,324 g, 5,78 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,49 ml, 11,56 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la
15 reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 389 deseado (0,18 g, 68 %)

en forma de sólido de color albaricoque.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,58 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,43 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,35 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,28 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 4,87 (s, 2 H), 3,71 - 3,68 (m, 2 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H), 1,50 - 1,44 (m, 2 H), 0,87 - 0,81 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 456,1 (M+ + H).

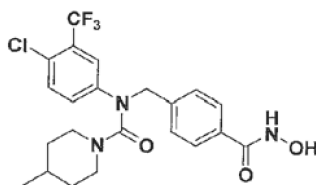
20 Ejemplo 53: Síntesis del Compuesto 390

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 0,983 mmol) y 4-metilpiperidina (0,116 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con
30 una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,369 g, 80 %) en forma de un aceite blanco.

35 (Compuesto 390: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida)



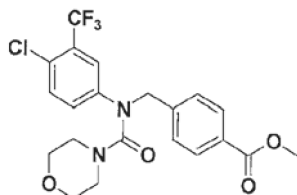
40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo, 0,239 g, 0,51 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,177 g, 2,55 mmol) e hidróxido potásico (0,286 g, 5,09 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,31 ml, 10,19 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la
45 reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 390 deseado (0,175 g, 73 %)

en forma de sólido de color albaricoque.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,58 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,34 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,88 (s, 2 H), 3,18 - 3,15 (m, 4 H), 1,46 - 1,45 (m, 3 H), 1,33 - 1,32 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 470,1 (M+ + H).

50

Ejemplo 54: Síntesis del Compuesto 391

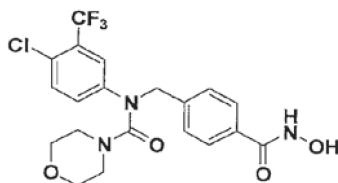
(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 0,983 mmol) y morfolina (0,086 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,229 g, 51 %) en forma de un aceite blanco.

15 (Compuesto 391: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

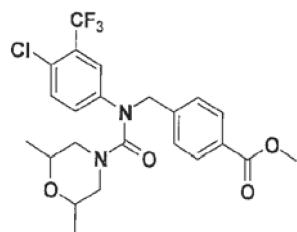


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo, 0,138 g, 0,302 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,105 g, 1,51 mmol) e hidróxido potásico (0,169 g, 3,02 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,778 ml, 6,04 mmol) se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 391 deseado (0,089 g, 64 %) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,60 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,54 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,43 - 7,40 (m, 1 H), 7,36 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,94 (s, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 4 H), 3,18 - 3,16 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 458,1 (M+ + H).

30 Ejemplo 55: Síntesis del Compuesto 392

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

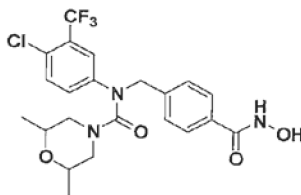


El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 0,983 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (0,12 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,2 g, 42 %) en forma de un aceite blanco.

35

40

(Compuesto 392: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilm orfolin-4-carboxamida)

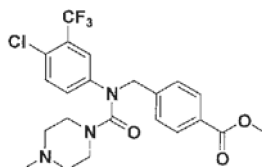


5 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo, 0,121 g, 0,250 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,087 g, 1,25 mmol) e hidróxido potásico (0,14 g, 2,49 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,643 ml, 4,99 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 392 deseado (0,056 g, 46 %) en forma de un sólido blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,59 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 2,6 Hz), 7,39 - 7,36 (m 1 H), 7,30 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,89 (s, 2 H), 3,58 - 3,55 (m, 2 H), 2,40 - 2,32 (m, 4 H), 0,96 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); MS (ESI) m/z 486,1 (M^+ + H).

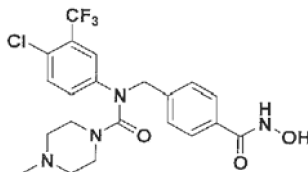
15 Ejemplo 56: Síntesis del Compuesto 393

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



20 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 0,983 mmol) y 1-metilpiperazina (0,109 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano= 5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,420 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo.

30 (Compuesto 393: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida)



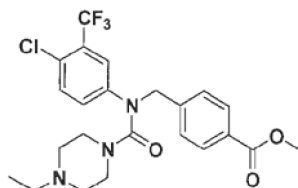
35 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo, 0,251 g, 0,534 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,185 g, 2,67 mmol) e hidróxido potásico (0,299 g, 5,34 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,38 ml, 10,7 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 393 deseado (0,19 g, 75 %) en forma de un sólido blanco.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,60 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,40 - 7,35 (m, 3 H), 5,75 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,14 (m, 4 H), 2,10 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 471,1 (M^+ + H).

45

Ejemplo 57: Síntesis del Compuesto 394

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-etilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



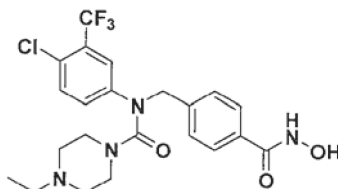
5

10

15

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,5 g, 0,983 mmol) y 1-etilpiperazina (0,125 ml, 0,983 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,411 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 394: N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperazin-1-carboxamida)



20

25

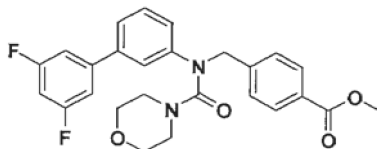
30

El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-etilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo, 0,261 g, 0,539 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,187 g, 2,69 mmol) e hidróxido potásico (0,303 g, 5,39 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,39 ml, 10,79 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 394 deseado (0,25 g, 95 %) en forma de un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,49 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,40 - 7,35 (m, 3 H), 5,75 (s, 2 H), 4,92 (s, 2 H), 3,18 (m, 4 H), 2,24 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,19 (m, 4 H), 0,93 (t, 3 H, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z 485,1 (M+ + H).

Ejemplo 58: Síntesis del Compuesto 395

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3',5'-difluorobifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



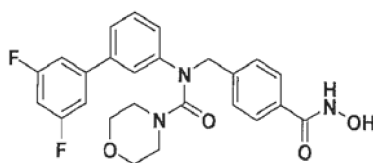
35

40

El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), 3,5-difluorofenilborónico ácido (0,088 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,180 g, 84 %) en forma de sólido marrón claro.

45

(Compuesto 395: N-(3',5'-difluorobifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

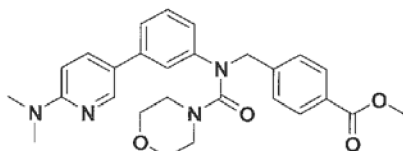


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3',5'-difluorobifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,386 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,36 ml, 38,6 mmol) e hidróxido potásico (0,217 g, 3,86 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 395 deseado (0,159 g, 88 %) en forma de sólido marrón claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,57 (s, 1 H), 7,46 - 7,36 (m, 6 H), 7,23 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,40 - 3,37 (m, 4 H), 3,17 - 3,14 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 468 ($M^+ + H$).

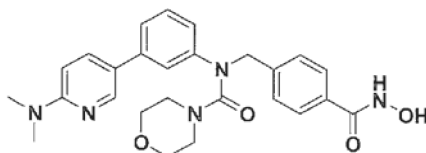
Ejemplo 59: Síntesis del Compuesto 396

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido 6-dimetilaminopiridin-3-ilborónico (0,092 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,136 g, 62 %) en forma de sólido marrón claro.

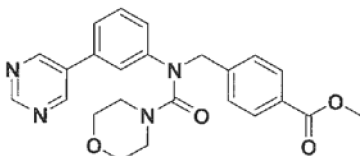
(Compuesto 396: N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,136 g, 0,287 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,75 ml, 28,7 mmol) e hidróxido potásico (0,161 g, 2,87 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar deseado el Compuesto 396 (0,118 g, 87 %) en forma de sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (d, 1 H, J = 2,5 Hz), 7,78 (m, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,39 - 7,35 (m, 3 H), 7,32 - 7,29 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 6,69 (d, 1 H, J = 8,9 Hz), 4,93 (s, 2 H), 3,41 - 3,38 (m, 4 H), 3,18 - 3,15 (m, 4 H), 3,05 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 476 ($M^+ + H$).

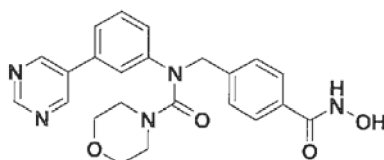
Ejemplo 60: Síntesis del Compuesto 397

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,069 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,120 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(Compuesto 397: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

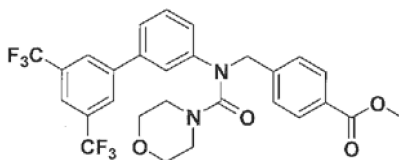


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,120 g, 0,277 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,70 ml, 27,7 mmol) e hidróxido potásico (0,156 g, 2,78 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y después se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró y el filtrado posteriormente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 397 deseado (0,056 g, 47 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (s a, 1 H), 9,18 (s a, 1 H), 9,13 (s, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 7,66 - 7,63 (m, 3 H), 7,51 - 7,41 (m, 4 H), 7,20 (m, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,41 - 3,37 (m, 4 H), 3,19 - 3,16 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 434 (M+ + H).

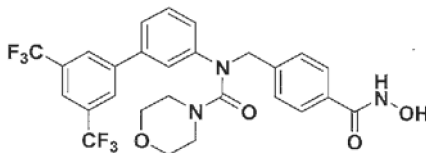
Ejemplo 61: Síntesis del Compuesto 398

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilborónico (0,143 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,185 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 398: N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 2-2 (

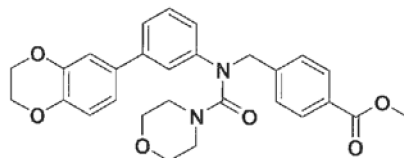
4-((N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,185 g, 0,327 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,00 ml, 32,7 mmol) e hidróxido potásico (0,183 g, 3,27 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 398 deseado (0,160 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,57 (m, 1 H), 7,43 - 7,40 (m, 3 H), 7,22 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 3,41 - 3,38 (m, 4 H), 3,19 - 3,16 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 568 (M+ + H).

Ejemplo 62: Síntesis del Compuesto 399

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

5

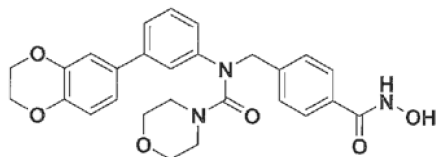


El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico ácido (0,100 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,182 g, 81 %) en forma de un líquido amarillo.

10

15

(Compuesto 399: N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



20

El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,182 g, 0,373 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,28 ml, 37,3 mmol) e hidróxido potásico (0,209 g, 3,73 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 399 deseado (0,165 g, 91 %) en forma de sólido marrón claro.

25

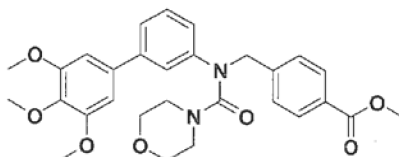
30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,34 - 7,27 (m, 3 H), 7,12 - 7,04 (m, 3 H), 6,91 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,92 (s, 2 H), 4,26 (s, 4 H), 3,40 - 3,37 (m, 4 H), 3,17 - 3,15 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 490 (M+ + H).

Ejemplo 63: Síntesis del Compuesto 400

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3',4',5'-trimetoxifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

35

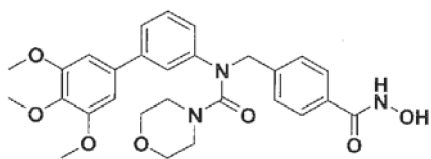


El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), 3,4,5-trimetoxifenilborónico ácido (0,117 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,146 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

45

(Compuesto 400: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3',4',5'-trimetoxifenil-3-il)morfolin-4-carboxamida)

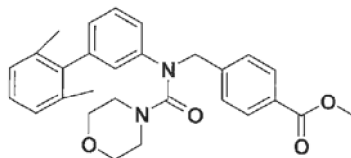


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,146 g, 0,280 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,72 ml, 28,1 mmol) e hidróxido potásico (0,157 g, 2,81 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 400 deseado (0,125 g, 86 %) en forma de sólido marrón claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 - 7,39 (m, 3 H), 7,37 - 7,35 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 3,83 (s, 6 H), 3,67 (s, 3 H), 3,43 - 3,40 (m, 4 H), 3,19 - 3,16 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 522 ($M^+ + H$).

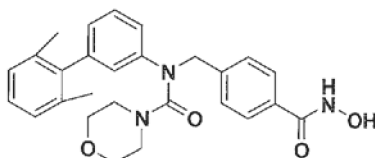
Ejemplo 64: Síntesis del Compuesto 401

(Fórmula 2-2: 4-((N-(2',6'-dimetilbifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (0,083 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,205 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 401: N-(2',6'-dimetilbifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

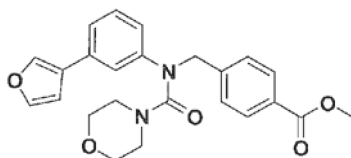


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(2',6'-dimetilbifenil-3-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,205 g, 0,447 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 2,74 ml, 44,7 mmol) e hidróxido potásico (0,251 g, 4,47 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 401 deseado (0,195 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,38 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,16 - 7,11 (m, 2 H), 7,06 (d, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 6,81 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,77 (m, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,40 - 3,37 (m, 4 H), 3,17 - 3,14 (m, 4 H), 1,83 (s, 6 H). MS (ESI) m/z 460 ($M^+ + H$).

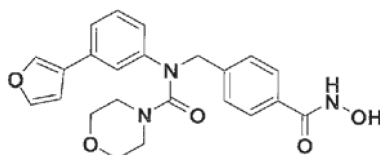
Ejemplo 65: Síntesis del Compuesto 402

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(furan-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), ácido furan-3-ilborónico (0,062 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió carbonato potásico (0,128 g, 0,923 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,113 g, 58 %) en forma de un sólido de color pardo.

(Compuesto 402: N-(3-(furan-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

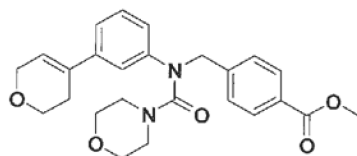


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(furan-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,113 g, 0,269 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,64 ml, 26,9 mmol) e hidróxido potásico (0,151 g, 2,69 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 402 deseado (0,060 g, 53 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,43 (s, 1 H), 7,38 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,39 - 3,36 (m, 4 H), 3,16 - 3,13 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 422 (M+ + H).

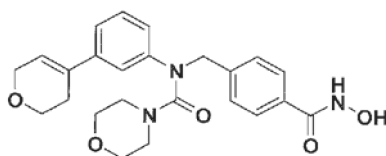
Ejemplo 66: Síntesis del Compuesto 403

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,400 g, 0,923 mmol), éster de pinacol de ácido 1,2,3,6-tetrahidropiran-4-borónico (0,233 g, 1,11 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,030 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,897 g, 2,77 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 140 °C durante 15 minutos usando un reactor de microondas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,132 g, 33 %) en forma de un sólido de color pardo.

(Compuesto 403: N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



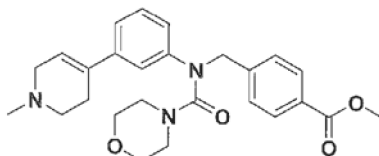
El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,050 g, 0,115 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,40 ml, 22,9 mmol) e hidróxido potásico (0,064 g, 1,15 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 403 deseado (0,030 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 6,11,12 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,27 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,18 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,03 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,23 (m, 1H), 4,88 (s, 2 H), 4,19 (d, 2 H, J = 2,6 Hz), 3,78 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 3,39 - 3,36 (m, 4 H), 3,14 - 3,11 (m, 4 H), 2,38 - 2,36 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 438 (M+ + H).

5

Ejemplo 67: Síntesis del Compuesto 404

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



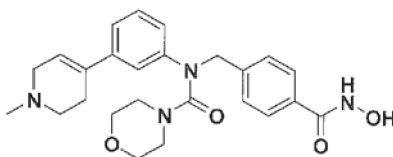
10

El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,400 g, 0,923 mmol), éster de pinacol de ácido 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,247 g, 1,11 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,030 g, 0,046 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,897 g, 2,77 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 140 °C durante 15 minutos usando un reactor de microondas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,193 g, 47 %) en forma de un sólido de color pardo.

15

20

(Compuesto 404: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil) morfolin-4-carboxamida)



25

El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,050 g, 0,111 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,36 ml, 22,2 mmol) e hidróxido potásico (0,062 g, 1,11 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 404 deseado (0,015 g, 30 %) en forma de un sólido de color pardo.

30

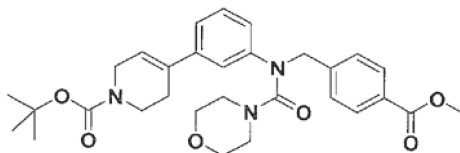
35

MS (ESI) m/z 451 (M+ + H).

Ejemplo 68: Síntesis del Compuesto 405

(Fórmula 2-2: 4-(3-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo)

40

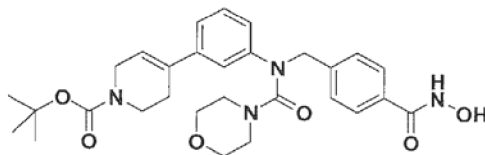


45

El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,800 g, 1,85 mmol), éster de pinacol de ácido N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-borónico (0,685 g, 2,22 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,060 g, 0,092 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió carbonato de cesio (1,79 g, 5,54 mmol) disuelto en agua (2 ml) a la solución de reacción y se agitó a 140 °C durante 15 minutos usando un reactor de microondas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,832 g, 84 %) en forma de un sólido de color pardo.

50

(Compuesto 405: 4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo)

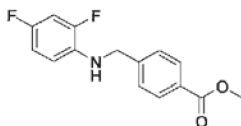


5 El compuesto de Fórmula 2-2 (4-(3-(N-(4-(metoxicarbonyl)bencil)morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidro piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; 0,050 g, 0,093 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,14 ml, 18,7 mmol) e hidróxido potásico (0,052 g, 0,933 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 1 ml y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y posteriormente se secó a vacío para dar el Compuesto 405 deseado (0,030 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,26 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,18 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,17 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,97 (s a, 2 H), 3,50 (t, 2 H, J = 5,7 Hz), 3,38 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 3,12 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 2,40 (s a, 2 H), 1,41 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 537.

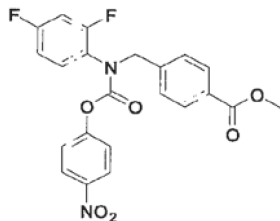
Ejemplo 69: Síntesis del Compuesto 413

20 (Fórmula 1-2: 4-((2,4-difluorofenilamino)metil)benzoato de metilo)



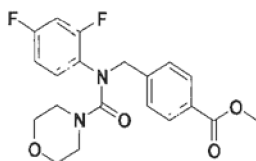
25 El compuesto de Fórmula 1-1 (2,4-difluorobencenammina; 3,0 g, 23,2 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (3,81 g, 23,2 mmol) se disolvieron en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, ácido acético (1,33 ml, 23,2 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,46 g, 23,2 mmol) se añadieron y se agitó durante 1 día. Se retiró el metanol parcialmente por medio de secado al aire para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (2,9 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 (Fórmula 1-3: 4-(((2,4-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((2,4-difluorofenilamido)metil)benzoato de metilo; 2 g, 7,21 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,45 g, 7,21 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, se añadió agua para extraer la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (2,5 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

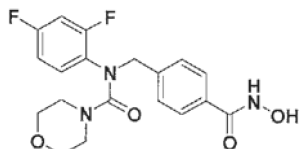
40 (Fórmula 1-4: 4-((N-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



45 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2,4-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,13 mmol) y morfolina (0,098 ml, 1,13 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se

agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,44 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro.

(Compuesto 413: N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)morfolina -4-carboxamida)

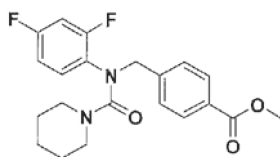


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,256 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,089 g, 1,28 mmol) e hidróxido potásico (0,144 g, 2,56 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,329 ml, 5,12 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano y hexano se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 413 deseado (0,076 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 - 7,25 (m, 1 H), 7,04 - 6,96 (m, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 3,46 - 3,43 (m, 4 H), 3,22 - 3,19 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 392,1 (M+ + H).

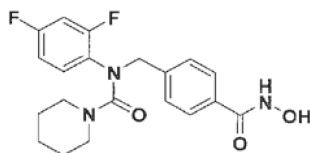
Ejemplo 70: Síntesis del Compuesto 414

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2,4-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,13 mmol) y piperidina (0,112 ml, 1,13 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,46 g, 104,8 %) en forma de un aceite incoloro.

(Compuesto 414: N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)piperidin-1-carboxamida)

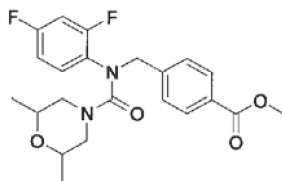


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2,4-difluorofenil)piperidne-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,386 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,134 g, 1,93 mmol) e hidróxido potásico (0,217 g, 3,86 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,496 ml, 7,72 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano y hexano se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 414 deseado (0,118 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 7,05 - 6,94 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 3,21 - 3,18 (m, 4 H), 1,51 - 1,49 (m, 2 H), 1,32 - 1,31 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 390,1 (M+ + H).

Ejemplo 71: Síntesis del Compuesto 415

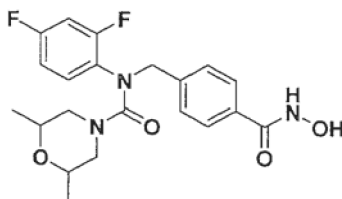
(Fórmula 1-4: 4-((N-(2,4-difluorofenil)2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2,4-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,13 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina(0,138 ml, 1,13 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,40 g, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

15 (Compuesto 415: N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida)

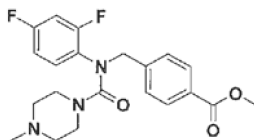


20 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2,4-difluorofenil)2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,478 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,166 g, 2,39 mmol) e hidróxido potásico (0,268 g, 4,78 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,614 ml, 9,56 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano y hexano se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 415 deseado (0,086 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 30 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,41 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,26 (m, 1 H), 7,04 - 6,94 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 3,58 (d, 2 H, J = 12,9 Hz), 2,38 - 2,32 (m, 2 H), 1,01 (d, 6 H, J = 6,2 Hz); MS (ESI) m/z 420,1 (M+ + H).

Ejemplo 72: Síntesis del Compuesto 416

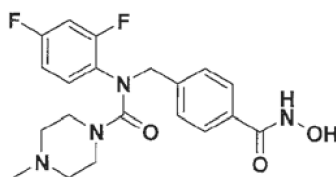
35 (Fórmula 1-4: 4-((N-(2,4-difluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



40 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2,4-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,13 mmol) y 1-metilpiperazina (0,126 ml, 1,13 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,46 g, 101 %) en forma de un aceite de color amarillo.

45

(Compuesto 416: N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida)

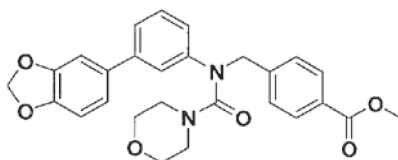


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2,4-difluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,22 g, 0,545 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,189 g, 2,73 mmol) e hidróxido potásico (0,306 g, 5,45 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,701 ml, 10,9 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en diclorometano y hexano se añadió para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 416 deseado (0,154 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,26 - 7,25 (m, 1 H), 7,04 - 6,96 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 3,25 - 3,23 (m, 4 H), 2,24 - 2,21 (m, 7 H); MS (ESI) m/z 405,1 ($M^+ + H$).

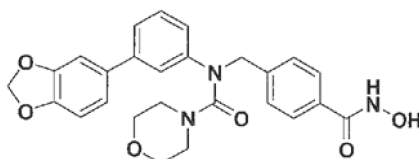
15 Ejemplo 73: Síntesis del Compuesto 418

(Fórmula 2-2: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-1 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,462 mmol), benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico ácido (0,092 g, 0,554 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ (0,015 g, 0,023 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (4 ml) y se añadió carbonato de cesio (0,448 g, 1,39 mmol) disuelto en agua (1 ml) a la solución de reacción y se agitó a 140 °C durante 15 minutos usando un reactor de microondas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después, la capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-2 (0,146 g, 67 %) en forma de sólido marrón claro.

30 (Compuesto 418: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

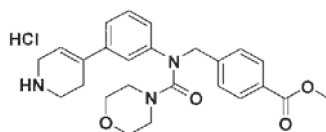


El compuesto de Fórmula 2-2 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,146 g, 0,308 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,88 ml, 30,8 mmol) e hidróxido potásico (0,173 g, 3,08 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y después se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después, la capa orgánica se lavó con agua y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 418 deseado (0,121 g, 83 %) en forma de sólido marrón claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 - 7,27 (m, 5 H), 7,21 (d, 1 H, $J = 1,7$ Hz), 7,09 (dd, 1 H, $J = 8,1$, 1,8 Hz), 7,05 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,97 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,39 (t, 4 H, $J = 4,5$ Hz), 3,16 (t, 4 H, $J = 4,4$ Hz). MS (ESI) m/z 476 ($M^+ + H$).

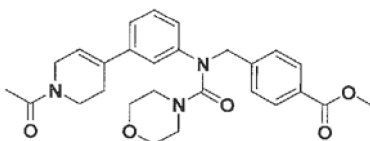
45 Ejemplo 74: Síntesis del Compuesto 419

(Fórmula 4-2: clorhidrato de 4-((N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



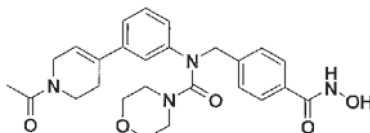
El compuesto de Fórmula 4-1 (4-(3-(N-(4-(metoxycarbonyl)benzyl)morpholin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; 0,510 g, 0,952 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y posteriormente se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano 4,0 M; 4,76 ml, 19,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó con diclorometano y hexano para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-2 (0,440 g, 98 %) en forma de un sólido de color pardo.

10 (Fórmula 4-3: 4-((N-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morpholin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 4-2 clorhidrato de (4-((N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morpholin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,140 g, 0,297 mmol) se suspendió en diclorometano (5 ml) y posteriormente se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,158 ml, 0,890 mmol) y ácido acético anhídrido (0,036 g, 0,356 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-3 (0,103 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 419: N-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)benzyl) morpholin-4-carboxamida)

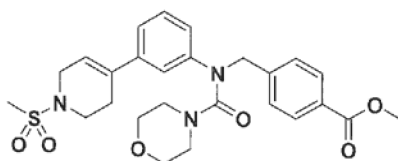


El compuesto de Fórmula 4-3 (4-((N-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morpholin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,103 g, 0,216 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,32 ml, 21,6 mmol) e hidróxido potásico (0,121 g, 2,16 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 419 deseado (0,043 g, 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,36 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,27 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,18 - 7,12 (m, 2 H), 7,03 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 6,16 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,12 - 4,06 (m, 2 H), 3,63 - 3,58 (m, 2 H), 3,39 (t, 4 H, $J = 4,5$ Hz), 3,12 (t, 4 H, $J = 4,4$ Hz), 2,38 (s a, 2 H), 2,07 (d, 3 H, $J = 9,0$ Hz). MS (ESI) m/z 479 ($M + H$).

Ejemplo 75: Síntesis del Compuesto 420

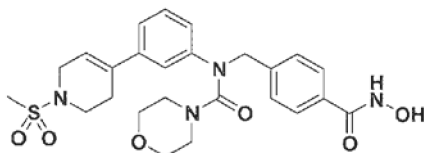
(Fórmula 4-3: 4-((N-(3-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morpholin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 4-2 clorhidrato de (4-((N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morpholin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,140 g, 0,297 mmol) se suspendió en diclorometano (5 ml) y posteriormente

se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,158 ml, 0,890 mmol) y cloruro de metilsulfonilo (0,040 g, 0,356 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y posteriormente el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-3 (0,114 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 420: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

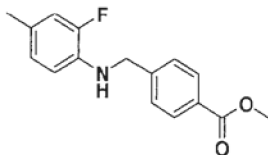


El compuesto de Fórmula 4-3 (4-((N-(3-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,114 g, 0,222 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y posteriormente se añadió hidroxilamina (solución acuosa de 50,0 % en peso; 1,36 ml, 22,2 mmol) e hidróxido potásico (0,125 g, 2,22 mmol) secuencialmente y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen fue de aproximadamente 2 ml y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 420 deseado (0,038 g, 33 %) en forma de sólido marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,27 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,20 (s, 1 H), 7,14 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 6,19 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 3,83 (d, 2 H, J = 2,2 Hz), 3,39 - 3,35 (m, 6 H), 3,14 - 3,11 (m, 4 H), 2,92 (s, 3 H), 2,54 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 515 (M+ + H).

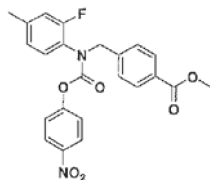
Ejemplo 76: Síntesis del Compuesto 438

(Fórmula 1-2: 4-((2-fluoro-4-metilfenilamino)metil)benzoato de metilo)



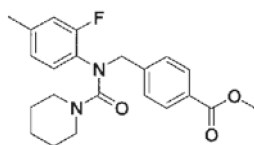
El compuesto de Fórmula 1-1 (2-fluoro-4-metilbencenamina; 3,0 g, 23,9 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (3,94 g, 23,9 mmol) se disolvieron en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron acético ácido (1,44 ml, 23,9 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,51 g, 23,9 mmol) y se agitó durante 1 día. Se retiró parcialmente el metanol por medio de secado al aire para precipitar un sólido que se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (4,2 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 1-3: 4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



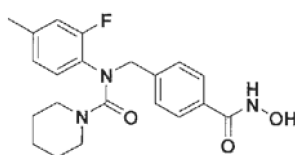
El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((2-fluoro-4-metilfenilamino)metil)benzoato de metilo; 2 g, 7,32 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,48 g, 7,32 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y posteriormente la capa orgánica se extrajo con agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (2,5 g, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,14 mmol) y piperidina (0,113 ml, 1,14 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,56 g, 127 %) en forma de un aceite blanco.

(Compuesto 438: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)piperidin-1-carboxamida)

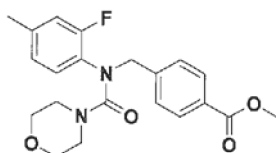


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,281 g, 0,731 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,254 g, 3,66 mmol) e hidróxido potásico (0,41 g, 7,31 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,94 ml, 14,6 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 438 deseado (0,23 g, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,13 - 7,08 (m, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J = 11,6 Hz), 6,94 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,09 - 3,06 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,39 (m, 2 H), 1,19 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 386,1 (M+ + H).

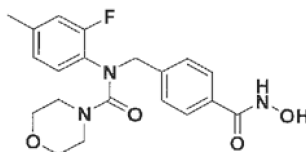
Ejemplo 77: Síntesis del Compuesto 439

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,14 mmol) y morfolina (0,099 ml, 1,14 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,50 g, 114 %) en forma de un aceite blanco.

(Compuesto 439: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



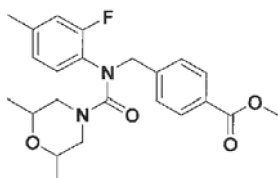
El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,213 g, 0,551 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,191 g, 2,76 mmol) e hidróxido potásico (0,309 g, 5,51 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,709 ml, 11,0 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un

sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 439 deseado (0,175 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,33 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,17 - 7,13 (m, 1 H), 7,05 (d, 1 H, $J = 11,6$ Hz), 6,96 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 4,72 (s, 2 H), 3,33 - 3,29 (m, 4 H), 3,09 - 3,06 (m, 4 H), 3,42 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 388,2 ($M^+ + H$).

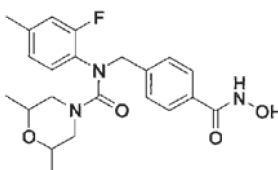
Ejemplo 78: Síntesis del Compuesto 440

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,14 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (0,14 ml, 1,14 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,27 g, 57 %) en forma de un aceite blanco.

(Compuesto 440: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida)

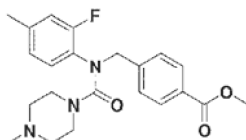


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,104 g, 0,251 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,087 g, 1,26 mmol) e hidróxido potásico (0,141 g, 2,51 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,323 ml, 5,02 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 440 deseado (0,086 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,27 (d, 2 H, $J = 6,7$ Hz), 7,14 - 7,12 (m, 1 H), 7,03 (d, 1 H, $J = 11,8$ Hz), 6,94 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 4,68 (s, 2 H), 3,49 (d, 2 H, $J = 12,7$ Hz), 3,19 - 3,17 (m, 2 H), 2,27 - 2,21 (m, 2 H), 0,90 (d, 6 H, $J = 6,1$ Hz); MS (ESI) m/z 416,2 ($M^+ + H$).

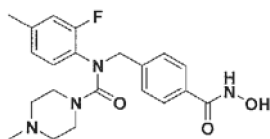
Ejemplo 79: Síntesis del Compuesto 441

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,50 g, 1,14 mmol) y 1-metilpiperazina (0,127 ml, 1,14 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,43 g, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 441: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida)

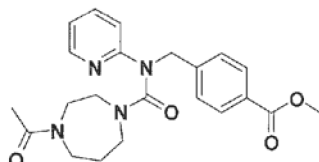


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,095 g, 0,238 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,083 g, 1,19 mmol) e hidróxido potásico (0,133 g, 2,38 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,306 ml, 4,76 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 441 deseado (0,008 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,61 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,32 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,14 - 7,10 (m, 1 H), 7,05 - 7,02 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 4,70 (s, 2 H), 3,09 - 3,07 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 2,05 - 2,02 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 401,2 ($M^+ + H$).

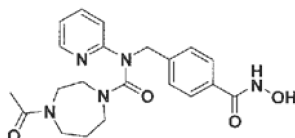
Ejemplo 80: Síntesis del Compuesto 450

(Fórmula 7-6: 4-((4-acetil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,40 g, 0,74 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadió 1-(1,4-diazepano-1-il)etanon (0,102 ml, 1,08 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,378 g, 94 %) en forma de un aceite blanco.

(el Compuesto 450: 4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamida)

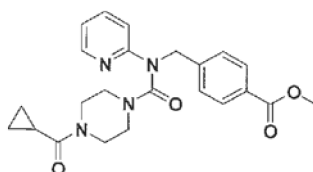


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-acetil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,487 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadieron hidroxilamina (0,169 g, 2,44 mmol) e hidróxido potásico (0,273 g, 4,87 mmol). Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,626 ml, 9,75 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 450 deseado (0,07 g, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 8,33 - 8,30 (m, 1 H), 7,74 - 7,63 (m, 3 H), 7,51 - 7,46 (m, 2 H), 7,06 - 6,99 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 3,58 - 3,27 (m, 8 H, 1,99 - 1,96 (m, 3 H), 1,76 - 1,57 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 412,2 ($M^+ + H$).

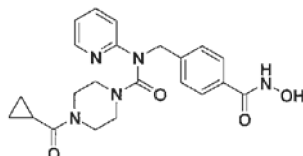
Ejemplo 81: Síntesis del Compuesto 451

(Fórmula 7-6: 4-((4-(ciclopropanocarbonil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,40 g, 0,982 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y posteriormente se añadió ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0,167 ml, 1,17 mmol) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 2 días. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,4 g, 96 %) en forma de un aceite blanco.

10 (el Compuesto 451: 4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)

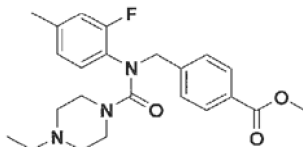


15 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-(((4-(ciclopropanocarbonil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,473 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadieron hidroxilamina (0,164 g, 2,38 mmol) e hidróxido potásico (0,265 g, 4,73 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,61 ml, 9,47 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y secó para dar el Compuesto 451 deseado (0,05 g, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 8,33 (d, 1 H, J = 3,7 Hz), 7,75 - 7,71 (m, 1 H), 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,49 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,10 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,06 - 7,03 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,67 (m, 4 H), 3,31 (m, 4 H), 1,89 - 1,86 (m, 1 H), 0,89 - 0,88 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 424,2 (M+ + H).

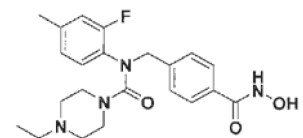
25 Ejemplo 82: Síntesis del Compuesto 453

(Fórmula 1-4: 4-((4-etil-N-(2-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,456 mmol) y 1-etilpiperazina (0,116 ml, 0,912 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano=5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,14 g, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(el Compuesto 453: 4-etil-N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida)

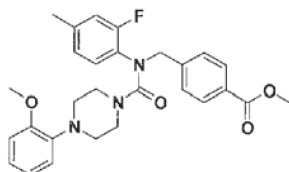


40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-etil-N-(2-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,14 g, 0,339 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,118 g, 1,69 mmol) e hidróxido potásico (0,19 g, 3,39 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,435 ml, 6,77 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 453 deseado (0,12 g, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo.

50 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,06 - 6,93 (m, 3 H), 4,77 (s, 2 H), 3,26 - 3,24 (m, 4 H), 2,34 (q, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,29 (s, 3 H), 2,26 - 2,23 (m, 4 H), 1,03 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 415,2 (M+ + H).

Ejemplo 83: Síntesis del Compuesto 454

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

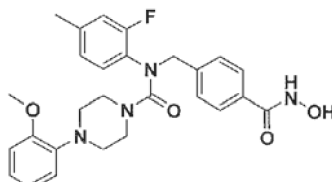


5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,456 mmol) y 4-(2-metoxifenil)piperazina (0,175 ml, 0,912 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,15 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

(Compuesto 454: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,305 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,106 g, 1,53 mmol) e hidróxido potásico (0,171 g, 3,05 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,392 ml, 6,10 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 454 deseado (0,06 g, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo.

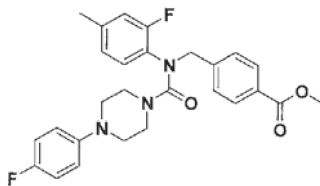
25

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,14 - 7,10 (m, 1 H), 7,03 - 6,84 (m, 6 H), 4,83 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,38 (m, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 493,2 (M⁺ + H).

Ejemplo 84: Síntesis del Compuesto 455

30

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil) benzoato de metilo)

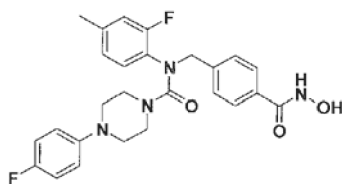


El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-fluoro-4-metilfenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,456 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,164 ml, 0,912 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el Compuesto de Fórmula 1-4 deseado (0,12 g, 55 %) en forma de un aceite de color amarillo.

40

45

(Compuesto 455: N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperazin-1-carboxamida)

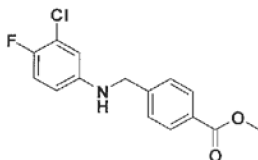


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,12 g, 0,25 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,087 g, 1,25 mmol) e hidróxido potásico (0,14 g, 2,50 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,322 ml, 5,01 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 455 deseado (0,051 g, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 6,99 - 6,86 (m, 6 H), 4,80 (s, 2 H), 3,38 - 3,35 (m, 4 H), 2,87 - 2,84 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 481,2 (M+ + H).

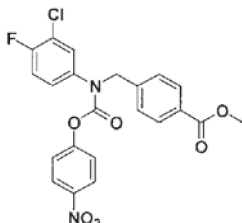
Ejemplo 85: Síntesis del Compuesto 456

(Fórmula 1-2: 4-((3-cloro-4-fluorofenilamino)metil)benzoato de metilo)



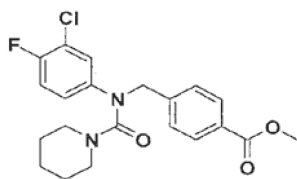
El compuesto de Fórmula 1-1 (3-cloro-4-fluorobenzenamina; 2,0 g, 13,7 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (2,26 g, 13,7 mmol) se disolvieron en metanol (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadieron acético ácido (0,786 ml, 13,7 mmol) y cianoborohidruro sódico (0,86 g, 13,7 mmol) y se agitó durante 1 día. El metanol se retiró parcialmente por medio de secado al aire para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (2,9 g, 72 %) en forma de un sólido gris.

(Fórmula 1-3: 4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((3-cloro-4-fluorofenilamino)metil)benzoato de metilo; 2,5 g, 8,51 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,06 g, 10,2 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y posteriormente la capa orgánica se extrajo con agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (2,5 g, 64 %) en forma de un aceite púrpura.

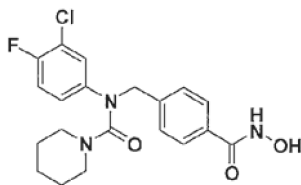
(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y piperidina (0,043 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,15 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 (Compuesto 456: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida)

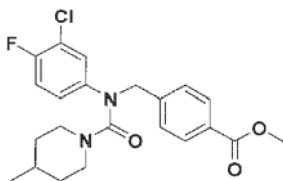


10 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,247 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,086 g, 1,23 mmol) e hidróxido potásico (0,139 g, 2,47 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,318 ml, 4,94 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 456 deseado (0,066 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,29 (m, 4 H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,14 - 3,12 (m, 4 H), 1,44 - 1,43 (m, 2 H), 1,30 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 406,1 (M^+ + H).

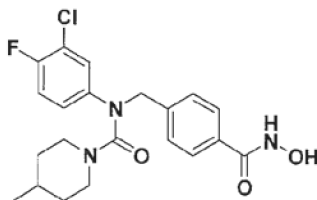
20 Ejemplo 86: Síntesis del Compuesto 457

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)4-metilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 4-metilpiperidina (0,051 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano=20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,17 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.

35 (Compuesto 457: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida)

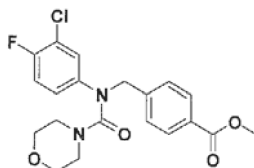


40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)4-metilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,239 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,083 g, 1,19 mmol) e hidróxido potásico (0,134 g, 2,39 mmol) y se agitó. Después, hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,307 ml, 4,78 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el Compuesto 457 deseado (0,04 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 - 7,31 (m, 4 H), 7,06 - 7,04 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,69 - 3,66 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 1,46 - 1,44 (m, 3 H), 0,82 - 0,81 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 420,2 (M^+ + H).

Ejemplo 87: Síntesis del compuesto 458

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

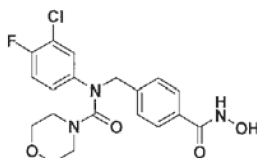


5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y morfolina (0,038 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,022 g, 12 %) en forma de un aceite incoloro.

10

15 (Compuesto 458: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



20

25

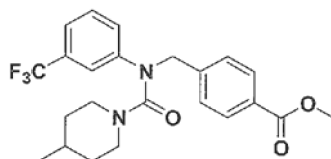
El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,050 g, 0,123 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,043 g, 0,614 mmol) e hidróxido potásico (0,069 g, 1,23 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,158 ml, 2,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 458 deseado (0,017 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,44 - 7,42 (m, 1 H), 7,33 - 7,29 (m, 3 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,41 - 3,40 (m, 4 H), 3,14 - 3,12 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 408,1 (M+ + H).

Ejemplo 88: Síntesis del compuesto 459

30

(Fórmula 1-4: 4-((4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

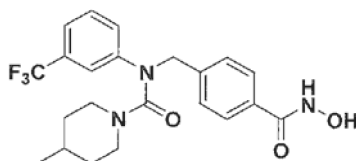


35

40

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,38 g, 0,80 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,33 g, 2,38 mmol) y 4-metilpiperidina (0,10 ml, 0,80 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,26 g, 75 %).

(Compuesto 459: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida)



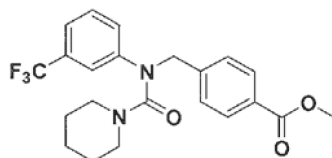
45

El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,26 g, 0,60 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,37 ml) e hidróxido potásico (0,17 g, 2,98 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un producto sólido de color blanco y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado (0,07 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,43-7,36 (m, 5 H), 4,92 (s, 2 H), 3,41-3,36 (m, 4 H), 2,36-2,26 (m, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

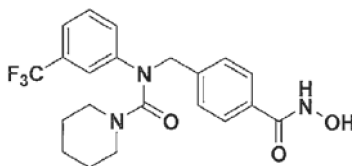
Ejemplo 89: Síntesis del compuesto 460

0 (Fórmula 1-4: 4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,44 g, 0,94 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,39 g, 2,81 mmol) y piperidina (0,09 ml, 0,94 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,16 g, 41 %).

(Compuesto 460: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida)

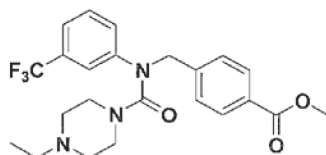


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,27 g, 0,65 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,40 ml) e hidróxido potásico (0,18 g, 3,27 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un producto sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado (0,07 g, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 5 H), 7,15-7,11 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,17-3,14 (m, 4 H), 1,45-1,46 (m, 2 H), 1,30 (s a, 4 H); MS (ESI) m/z 422,1 ($M^+ + H$).

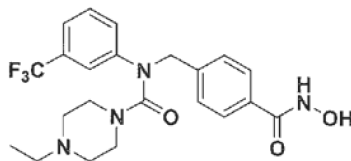
Ejemplo 90: Síntesis del compuesto 461

(Fórmula 1-4: 4-((4-etil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,346 g, 0,73 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,30 g, 2,19 mmol) y 1-etilpiperazina (0,09 ml, 0,73 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,15 g, 46 %).

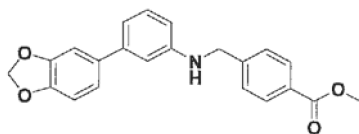
(Compuesto 461: 4-etil-N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



- 5 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-etil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,33 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,20 ml) e hidróxido potásico (0,09 g, 1,67 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó en éter dietílico para dar un producto sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado (0,09 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,51 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,41-7,36 (m, 5 H), 4,92 (s, 2 H), 3,17-3,14 (m, 4 H), 2,25, 2,22 (AC a, 2 H, J = 12,4, 7,2 Hz), 2,18-2,15 (m, 4 H), 0,92 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 451,1 (M+ + H).

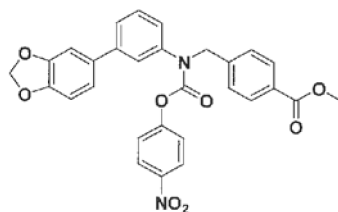
15 Ejemplo 91: Síntesis del compuesto 462

(Fórmula 5-2: 4-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



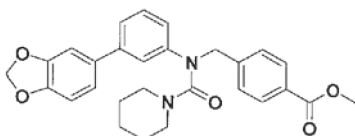
- 20 El compuesto de Fórmula 5-1 (4-((3-bromofenilamino)metil)benzoato de metilo; 3,00 g, 9,37 mmol), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (1,87 g, 11,2 mmol) y Pd(dbpf)Cl₂ (0,305 g, 0,468 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (24 ml), a la solución de reacción se le añadió carbonato sódico (1,99 g, 18,7 mmol) disuelto en agua (6 ml) y se agitó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-2 (1,52 g, 45 %) en forma de un sólido de color pardo.

30 (Fórmula 5-3: 4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



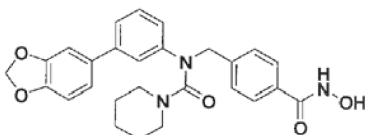
- 35 El compuesto de Fórmula 5-2 (4-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 1,52 g, 4,21 mmol) y clorofornato de 4-nitrofenilo (0,933 g, 4,63 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y después se añadió carbonato potásico (0,872 g, 6,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-3 (1,87 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 (Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y después se añadieron piperidina (0,087 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,155 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

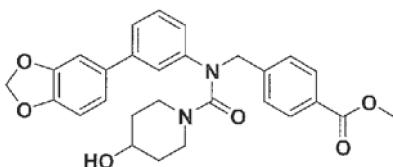
(Compuesto 462: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperidin-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,155 g, 0,328 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,00 ml, 16,4 mmol) e hidróxido potásico (0,184 g, 3,28 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 462 deseado (0,153 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,36 - 7,25 (m, 3 H), 7,19 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,02 - 6,95 (m, 2 H), 6,05 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,17 - 3,14 (m, 4 H), 1,43 (m, 2 H), 1,28 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 474 ($M^+ + H$).

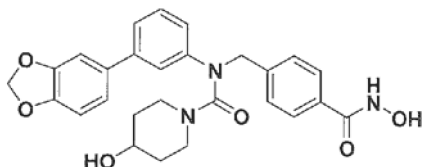
Ejemplo 92: Síntesis del compuesto 463

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron después 4-hidroxipiperidina (0,104 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,128 g, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

(Compuesto 463: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperidin-1-carboxamida)



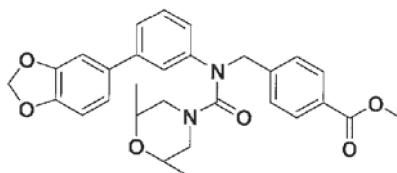
El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,128 g, 0,262 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,801 ml, 13,1 mmol) e hidróxido potásico (0,147 g, 2,62 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 463 deseado (0,085 g, 66 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,33 - 7,27 (m, 3 H), 7,20 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz), 7,08 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 7,02 - 7,00 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H),

4,65 (s a, 1 H), 3,54 - 3,51 (m, 3 H), 2,87 - 2,81 (m, 2 H), 1,56 - 1,53 (m, 2 H), 1,14 - 1,09 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 490 (M+ + H).

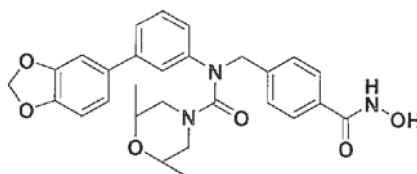
Ejemplo 93: Síntesis del compuesto 464

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron 2,6-dimetilmorfolina (0,118 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 25 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,116 g, 68 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 464: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida)

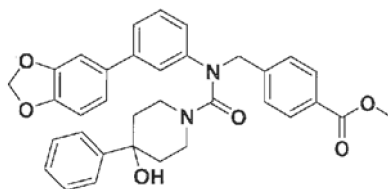


El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,116 g, 0,231 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,706 ml, 11,5 mmol) e hidróxido potásico (0,130 g, 2,31 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 464 deseado (0,085 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,27 (m, 3 H), 7,21 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,04 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,61 - 3,58 (m, 2 H), 3,29 - 3,27 (m, 2 H), 2,30 - 2,27 (m, 2 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 504 (M+ + H).

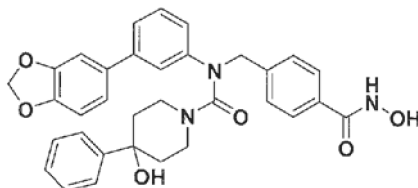
Ejemplo 94: Síntesis del compuesto 465

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron 4-fenilpiperidin-4-ol (0,182 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,137 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

(Compuesto 465: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida)

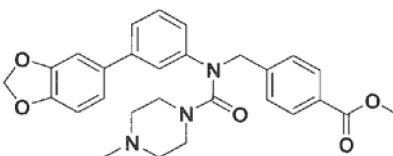


5 El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,137 g, 0,243 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,742 ml, 12,1 mmol) e hidróxido potásico (0,136 g, 2,43 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 465 deseado (0,118 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,41 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 7,29 - 7,20 (m, 6 H), 7,17 - 7,06 (m, 3 H), 6,99 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 6,06 (s, 2 H), 4,98 (s, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,69 (d, 2 H, $J = 11,8$ Hz), 3,04 (t, 2 H, $J = 12,2$ Hz), 1,63 - 1,58 (m, 2 H), 1,40 - 1,36 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 566 ($M^+ + H$).

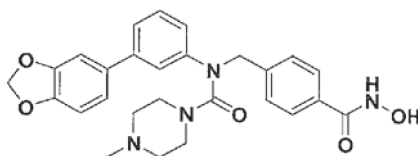
Ejemplo 95: Síntesis del compuesto 466

20 (Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron 1-metilpiperazina (0,103 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (silice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,099 g, 59 %) en forma de un líquido de color amarillo claro.

(Compuesto 466: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida)



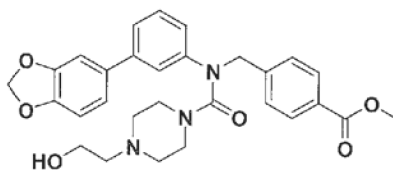
35 El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,099 g, 0,203 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,621 ml, 10,2 mmol) e hidróxido potásico (0,114 g, 2,03 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 466 deseado (0,036 g, 36 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 - 7,26 (m, 3 H), 7,21 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (dd, 1 H, $J = 8,2, 1,7$ Hz), 7,02 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,10 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 489 ($M^+ + H$).

Ejemplo 96: Síntesis del compuesto 467

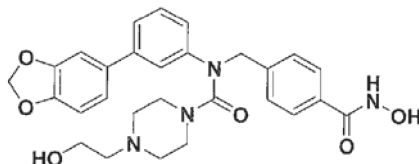
50

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron 2-(piperazin-1-il)etanol (0,134 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,101 g, 57 %) en forma de un líquido de color amarillo.

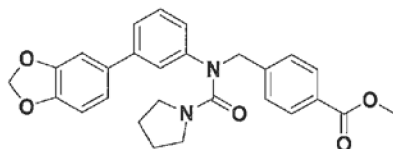
10 (Compuesto 467: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carboxamida)



15 El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,101 g, 0,195 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,597 ml, 9,76 mmol) e hidróxido potásico (0,110 g, 1,95 mmol) se añadieron y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml y se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con agua y se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto 467 deseado (0,054 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,34 - 7,26 (m, 3 H), 7,21 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,36 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 3,41 (q, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,16 (m, 4 H), 2,27 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 2,22 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 519 (M⁺ + H).

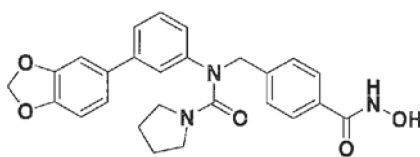
20 Ejemplo 97: Síntesis del compuesto 468

25 (Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron pirrolidina (0,073 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,148 g, 94 %) en forma de un líquido incoloro.

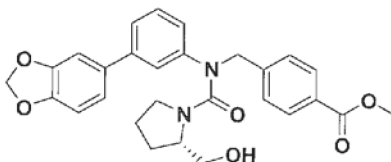
35 (Compuesto 468: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,148 g, 0,323 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,987 ml, 16,1 mmol) e hidróxido potásico (0,181 g, 3,23 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 468 deseado (0,137 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,31 - 7,28 (m, 3 H), 7,18 (d, 1 H, J = 1,7 Hz), 7,05 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,9 Hz), 7,00 - 6,95 (m, 2 H), 6,04 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,04 (m, 4 H), 1,64 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 460 (M+ + H).

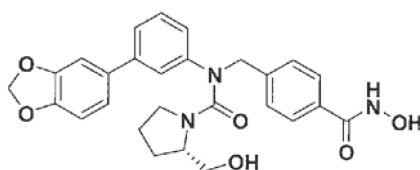
Ejemplo 98: Síntesis del compuesto 469

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-2(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)



El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron (S)-pirrolidin-2-il-metanol (0,104 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,142 g, 85 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 469: (S)-N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxamida)

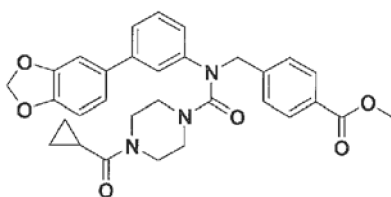


El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-2(hidroxi)metil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo; 0,142 g, 0,291 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,889 ml, 14,5 mmol) e hidróxido potásico (0,163 g, 2,91 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 469 deseado (0,112 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 - 7,36 (m, 3 H), 7,31 - 7,25 (m, 2 H), 7,20 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,11 - 7,07 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,04 (s, 2 H), 5,01 (d, 1 H, J = 16,1 Hz), 4,85 - 4,81 (m, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,10 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,65 (m, 2 H), 1,56 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 490 (M+ + H).

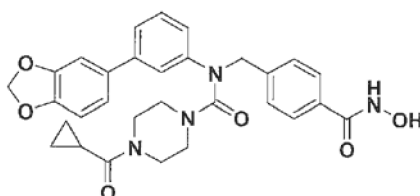
Ejemplo 99: Síntesis del compuesto 470

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron ciclopropil(piperazin-1-il)metanona (0,158 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,096 g, 52 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 470: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperazin-1-carboxamida)

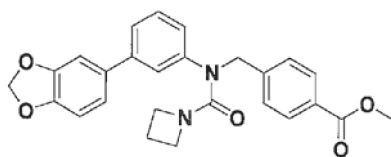


15 El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,096 g, 0,177 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,542 ml, 8,86 mmol) e hidróxido potásico (0,100 g, 1,77 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 470 deseado (0,048 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,40 - 7,38 (m, 3 H), 7,33 - 7,31 (m, 2 H), 7,23 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,06 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,05 (s, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,50 (m, 4 H), 3,21 - 3,17 (m, 4 H), 1,88 (m, 1 H), 0,68 - 0,63 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 543 (M+ + H).

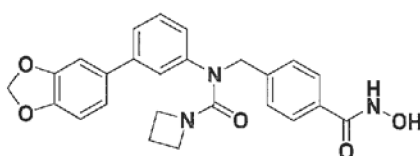
30 Ejemplo 100: Síntesis del compuesto 471

(Fórmula 5-4: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 5-3 (4-(((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil))((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,342 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), después se añadieron clorhidrato de azetidina (0,096 g, 1,03 mmol) y carbonato potásico (0,142 g, 1,03 mmol) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 5-4 (0,150 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 471: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)azetidín-1-carboxamida)



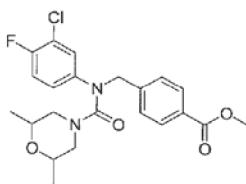
45

El compuesto de Fórmula 5-4 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,337 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron secuencialmente hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,03 ml, 16,9 mmol) e hidróxido potásico (0,189 g, 3,38 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1-2 ml) y se agitó. Después, el producto sólido se filtró, se lavó con agua y después se secó al vacío para dar el compuesto 471 deseado (0,150 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,40 - 7,37 (m, 2 H), 7,34 - 7,30 (m, 3 H), 7,19 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz), 7,08 - 7,05 (m, 2 H), 6,97 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 6,04 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 4 H), 1,94 - 1,92 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 446 ($M^+ + H$).

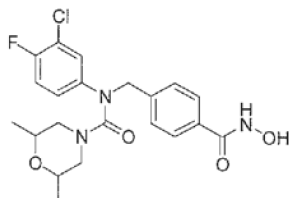
Ejemplo 101: Síntesis del compuesto 477

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilmorfolín-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (0,053 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,048 g, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 477: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetilmorfolín-4-carboxamida)

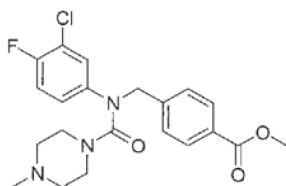


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-2,6-dimetilmorfolín-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,048 g, 0,11 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,038 g, 0,552 mmol) e hidróxido potásico (0,062 g, 1,10 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,142 ml, 2,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 477 deseado (0,022 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7,67 (d, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 7,31 - 7,30 (m, 1 H), 7,22 - 7,18 (m, 1 H), 7,11 - 7,09 (m, 1 H), 3,66 - 3,62 (m, 2 H), 3,43 - 3,39 (m, 2 H), 2,40 - 2,34 (m, 2 H), 1,03 (d, 6 H, $J = 6,1$ Hz); MS (ESI) m/z 436,1 ($M^+ + H$).

Ejemplo 102: Síntesis del compuesto 478

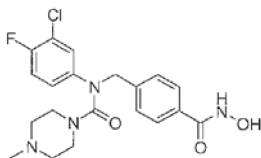
(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metilpiperazín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 1-metilpiperazina (0,049 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se

calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,13 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 478: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida)

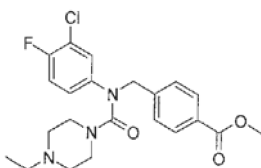


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,238 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,083 g, 1,19 mmol) e hidróxido potásico (0,134 g, 2,38 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,307 ml, 4,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 478 deseado (0,077 g, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 1 H), 7,22 - 7,17 (m, 1 H), 7,10 - 7,07 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,29 - 3,27 (m, 4 H), 2,30 - 2,27 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 421,1 (M+ + H).

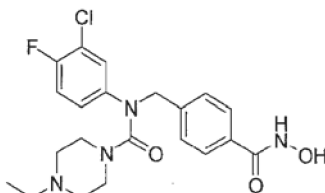
Ejemplo 103: Síntesis del compuesto 479

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 1-etilpiperazina (0,055 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,165 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 479: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida)

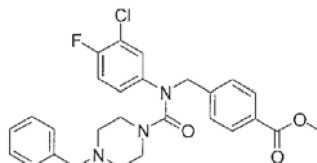


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etilpiperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,23 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,08 g, 1,15 mmol) e hidróxido potásico (0,129 g, 2,31 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,297 ml, 4,61 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 479 deseado (0,092 g, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₃) δ 7,67 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,39 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,30 - 7,28 (m, 1 H), 7,22 - 7,17 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,31 - 3,28 (m, 4 H), 2,41 - 2,36 (m, 2 H), 2,33 - 2,31 (m, 4 H), 1,06 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 435,1 (M+ + H).

Ejemplo 104: Síntesis del compuesto 480

(Fórmula 1-4: 4-((4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

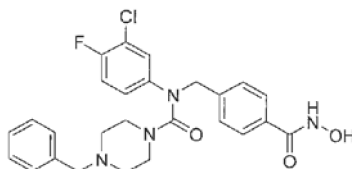


5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 1-bencilpiperazina (0,075 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,151 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10

15 (Compuesto 480: 4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida)



20

El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,202 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,07 g, 1,01 mmol) e hidróxido potásico (0,113 g, 2,02 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,26 ml, 4,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto 480 deseado (0,057 g, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo.

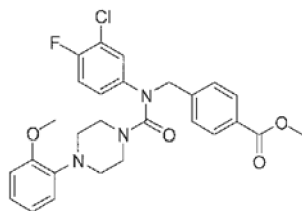
25

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7,67 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 - 7,15 (m, 6 H), 7,09 - 7,05 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 2,30 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 497,2 ($M^+ + H$).

30

Ejemplo 105: Síntesis del compuesto 481

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



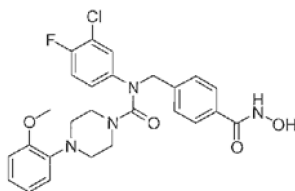
35

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 4-(2-metoxifenil)piperazina (0,076 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,157 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

40

45

(Compuesto 481: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida)

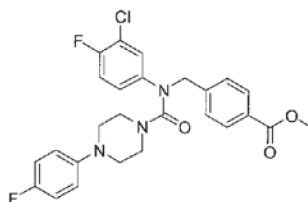


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,10 g, 0,195 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,068 g, 0,977 mmol) e hidróxido potásico (0,109 g, 1,95 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa de 50 % en peso; 0,252 ml, 3,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto

481 deseado (0,037 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.
 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,44 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,41 - 7,39 (m, 1 H), 7,31 - 7,19 (m, 2 H), 7,05 - 6,93 (m, 4 H), 4,96 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,44 (m, 4 H), 2,92 - 2,91 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 513,1 ($M^+ + H$).

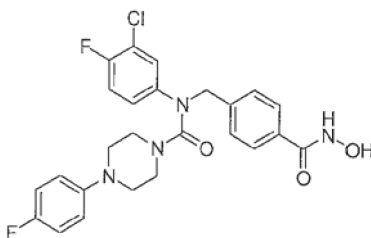
Ejemplo 106: Síntesis del compuesto 482

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil) benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-cloro-4-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,436 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,079 ml, 0,436 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se calentó y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,184 g, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo.

(Compuesto 482: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperazin-1-carboxamida)

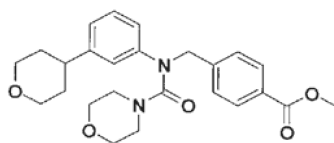


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil) benzoato de metilo; 0,10 g, 0,20 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,069 g, 1,00 mmol) e hidróxido potásico (0,112 g, 2,00 mmol) y se agitó. Después, se añadió gota a gota hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,258 ml, 4,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto

482 deseado (0,029 g, 29 %) en forma de un sólido de color blanco.
 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_3) δ 7,75 (d, 2 H, $J = 6,8$ Hz), 7,48 - 7,43 (m, 3 H), 7,34 - 7,30 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,08 - 6,99 (m, 4 H), 4,98 (s, 2 H), 3,45 (m, 4 H), 3,01 (m, 4H); MS (ESI) m/z 501,1 ($M^+ + H$).

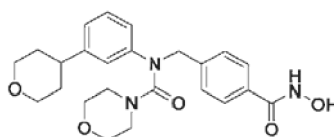
Ejemplo 107: Síntesis del compuesto 483

(Fórmula 2-4: 4-((N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 2-3 (4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,260 g, 0,596 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente Pd/C (al 10,0 %, 0,032 g, 0,030 mmol), se acopló un globo de hidrógeno y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 2-4 (0,217 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 483: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

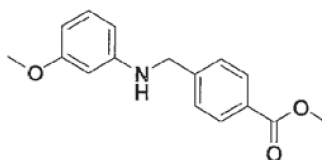


El compuesto de Fórmula 2-4 (4-((N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,217 g, 0,495 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,51 ml, 24,7 mmol) a temperatura ambiente y después se añadió hidróxido potásico (0,278 g, 4,95 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1-2 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 483 deseado (0,120 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s a, 1 H), 8,97 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,23 (t, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 6,98 - 6,94 (m, 3 H), 4,84 (s, 2 H), 3,93 - 3,90 (m, 2 H), 3,42 - 3,37 (m, 6 H), 3,12 - 3,10 (m, 4 H), 2,69 (m, 1 H), 1,62 - 1,54 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 440 ($M^+ + H$).

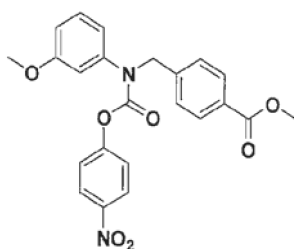
Ejemplo 108: Síntesis del compuesto 484

(Fórmula 1-2: 4-(((3-metoxifenil)amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-1 (manisidina; 3,23 g, 26,2 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,80 ml, 32,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 5 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (5,14 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

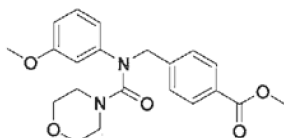
(Fórmula 1-3: 4-(((3-metoxifenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-2 (4-(((3-metoxifenil)amino)metil)benzoato de metilo; 5,14 g, 18,9 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (4,20 g, 20,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml), se añadió carbonato potásico (3,93 g, 28,4

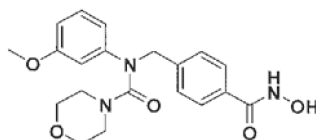
mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (5,88 g, 71 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-metoxifenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-metoxifenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 5,88 g, 13,5 mmol) se disolvió en dimetilformamida (50 ml), se añadieron morfolina (2,35 g, 27,0 mmol) y carbonato potásico (5,60 g, 40,5 mmol) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se deshidrogenó con sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (3,69 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(Compuesto 484: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-methoxyfenil)morfolin-4-carboxamida)

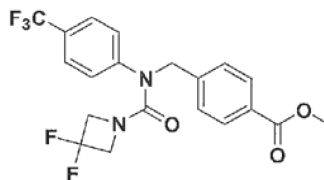


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-metoxifenil)morfolin-4-carboxamino)metil)benzoato de metilo; 0,180 g, 0,468 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,43 ml, 23,4 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,263 g, 4,68 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó con diclorometano (2 ml) y hexano (10 ml) para dar el compuesto 484 deseado (0,140 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,32 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,69 - 6,67 (m, 2 H), 6,62 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,39 - 3,36 (m, 4 H), 3,15 - 3,12 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 386 (M⁺ + H).

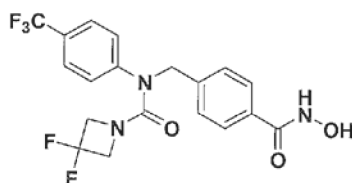
Ejemplo 109: Síntesis del compuesto 485

(Fórmula 1-4: 4-((3,3-difluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,22 g, 0,46 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,19 g, 1,37 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (0,19 g, 0,92 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,20 g, 101 %).

(Compuesto 485, 3,3-difluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamida)

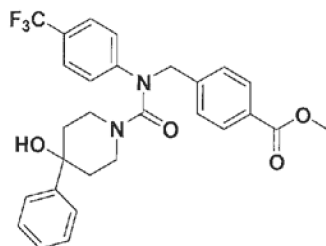


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((3,3-difluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,20 g, 0,47 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,29 ml) e hidróxido potásico (0,13 g, 2,33 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 485 deseado (0,07 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,84-7,81 (m, 2 H), 7,43-7,34 (m, 6 H), 4,42 (s, 2 H), 4,18-4,14 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 430 (M+ + H).

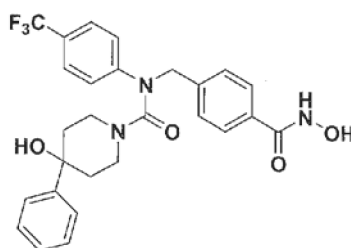
Ejemplo 110: Síntesis del compuesto 486

(Fórmula 1-4: 4-((4-hidroxi-4-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,25 g, 0,53 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,22 g, 1,61 mmol) y 4-fenilpiperidín-4-ol (0,19 g, 1,07 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 2 días, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y amonio. La capa orgánica se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,17 g, 60 %).

(Compuesto 486, 4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidín-1-carboxamida)

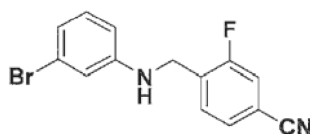


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-hidroxi-4-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidín-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,17 g, 0,32 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,20 ml) e hidróxido potásico (0,09 g, 1,61 mmol) y se agitaron durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 486 deseado (0,09 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,84-7,82 (m, 2 H), 7,55-7,53 (m, 2 H), 7,43-7,30 (m, 9 H), 4,42 (s, 2 H), 3,39-3,29 (m, 4 H), 2,10-2,05 (m, 2 H), 1,84-1,81 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 496 (M+ + H).

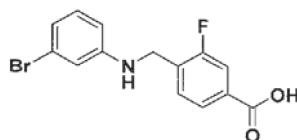
Ejemplo 111: Síntesis del compuesto 487

(Fórmula 6-2: 4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzonitrilo)



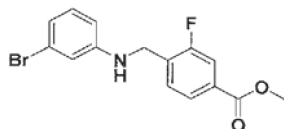
5 El compuesto de Fórmula 6-1 (4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzonitrilo; 1,93 g, 9,02 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), después se añadieron 3-bromoanilina (1,18 ml, 10,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,40 ml, 13,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-2 (2,57 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

(Fórmula 6-3: ácido 4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzoico)



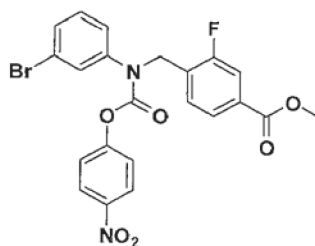
15 El compuesto de Fórmula 6-2 (4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzonitrilo; 2,57 g, 8,42 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,53 g, 84,2 mmol) se disolvieron en metanol (20 ml)/agua (10 ml) y se agitaron a reflujo durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. se vertió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-3 (2,57 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

(Fórmula 6-4: 4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 6-3 (ácido 4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzoico; 2,57 g, 7,93 mmol), metanol (6,43 ml, 159 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,21 ml, 23,8 mmol) se disolvieron en THF (50 ml), después se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC, 3,04 g, 15,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT, 2,14 g, 15,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-4 (2,48 g, 93 %) en forma de un líquido de color amarillo.

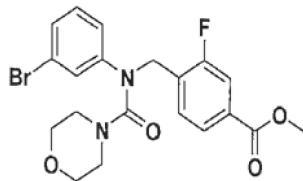
(Fórmula 6-5: 4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



40 El compuesto de Fórmula 6-4 (4-((3-bromofenilamino)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 2,48 g, 7,33 mmol), cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,63 g, 8,07 mmol) y carbonato potásico (1,52 g, 11,0 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con

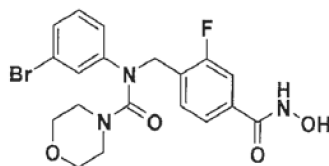
sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-5 (3,40 g, 92 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Fórmula 6-6: 4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 6-5 (4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 1,80 g, 3,58 mmol), morfolina (0,944 ml, 10,7 mmol) y carbonato potásico (2,47 g, 17,9 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (15 ml) a 50 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-6 (1,58 g, 98 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 487: N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

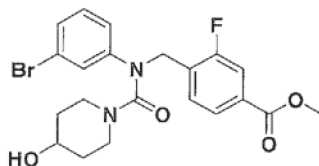


El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,200 g, 0,443 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,90 ml, 31,0 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,249 g, 4,43 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (2 ml) y éter dietílico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 487 deseado (0,162 g, 81 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s a, 1 H), 9,14 (s a, 1 H), 7,54 - 7,45 (m, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 7,31 - 7,27 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,41 - 3,38 (m, 4 H), 3,14 - 3,12 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 452, 454 (M+ + H).

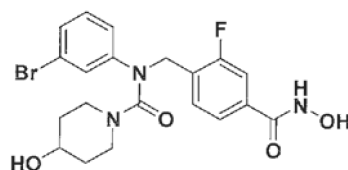
Ejemplo 112: Síntesis del compuesto 488

(Fórmula 6-6: 4-((N-(3-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 6-5 (4-(((3-bromofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 1,60 g, 3,18 mmol), 4-hidroxipiperidina (0,965 g, 9,54 mmol) y carbonato potásico (2,20 g, 15,9 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (15 ml) a 50 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-6 (1,16 g, 78 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 488: N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida)

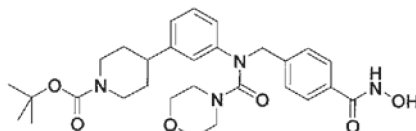


El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)-4-hidroxi piperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,200 g, 0,430 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,84 ml, 30,1 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,241 g, 4,30 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (2 ml) y éter dietílico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 488 deseado (0,101 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (s a, 1 H), 9,14 (s a, 1 H), 7,63 - 7,46 (m, 3 H), 7,32 (s, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 2 H), 6,90 (m, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 3,55 - 3,45 (m, 3 H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 1,56 - 1,53 (m, 2 H), 1,15 - 1,12 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 466, 468 (M+ + H).

Ejemplo 113: Síntesis del compuesto 489

(Compuesto 489: 4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo)

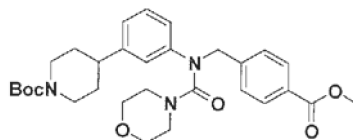


El compuesto de Fórmula 4-4 (4-(3-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 0,100 g, 0,186 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,14 ml, 18,6 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,104 g, 1,86 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta que su volumen se volvió de aproximadamente 1 ml, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 489 deseado (0,086 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,99 - 6,93 (m, 3 H), 4,84 (s, 2 H), 4,06 - 4,02 (m, 2 H), 3,40 - 3,37 (m, 4 H), 3,12 - 3,10 (m, 4 H), 2,66 - 2,63 (m, 2 H), 1,71 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 (m, 3 H), 1,40 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 539 (M+ + H).

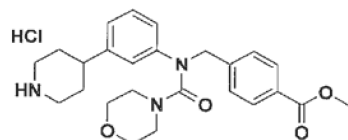
Ejemplo 114: Síntesis del compuesto 490

(Fórmula 4-4: 4-(3-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo)



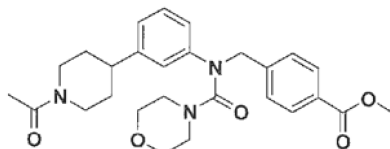
El compuesto de Fórmula 4-1 (4-(3-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidro piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo; 3,28 g, 6,12 mmol) se disolvió en THF (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente Pd/C (130 mg), se acopló un globo de hidrógeno y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-4 (3,28 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 4-5: clorhidrato de 4-((N-(3-(piperidin-4-il)encil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



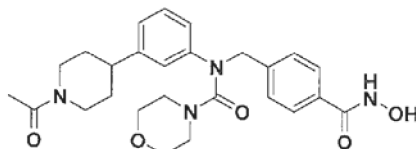
El compuesto de Fórmula 4-4 (4-(3-(N-(4-(metoxicarbonil)encil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 3,10 g, 5,77 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml), después se añadió hidrógeno cloruro (solución 4,0 M en 1,4-dioxano; 14,4 ml, 57,7 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-5 (2,65 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 4-6: 4-((N-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 4-5 (clorhidrato de 4-((N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,316 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,168 ml, 0,949 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), después se añadió ácido acético anhídrido (0,065 g, 0,633 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 80-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-6 (0,148 g, 98 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 490: N-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

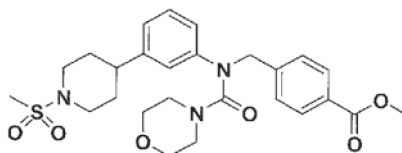


El compuesto de Fórmula 4-6 (4-((N-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,148 g, 0,309 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,32 ml, 21,6 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,173 g, 3,09 mmol) y se agitó al mismo tiempo durante 30 minutos. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (5 ml) y hexano (20 ml) se añadieron y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 490 deseado (0,036 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s a, 1 H), 9,03 (s a, 1 H), 7,63 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,33 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 6,99 - 6,93 (m, 3 H), 4,84 (s, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 3,39 - 3,36 (m, 4 H), 3,12 - 3,10 (m, 4 H), 2,68 (m, 1 H), 2,57 - 2,53 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,74 - 1,70 (m, 2 H), 1,54 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 481 ($M^+ + H$).

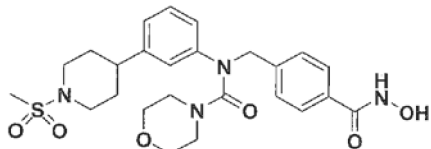
Ejemplo 115: Síntesis del compuesto 491

(Fórmula 4-6: 4-((N-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil) benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 4-5 (clorhidrato de 4-((N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,316 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,168 ml, 0,949 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,049 ml, 0,633 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-6 (0,119 g, 73 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 491: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

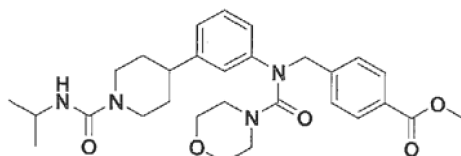


5 El compuesto de Fórmula 4-6 (4-((N-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil) benzoato de metilo; 0,119 g, 0,231 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,988 ml, 16,2 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,129 g, 2,31 mmol) y se agitó al mismo tiempo durante 30 minutos. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (5 ml) y hexano (20 ml) se añadieron y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 491 deseado (0,043 g, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,23 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,02 (s, 1 H), 6,97 (d, 2 H, $J = 7,9$ Hz), 4,85 (s, 2 H), 3,66 - 3,63 (m, 2 H), 3,38 - 3,36 (m, 4 H), 3,28 - 3,26 (m, 2 H), 3,12 - 3,10 (m, 4 H), 2,79 - 2,76 (m, 2 H), 2,66 - 2,61 (m, 2 H), 1,82 - 1,79 (m, 2 H), 1,64 - 1,60 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 517 ($M^+ + H$).

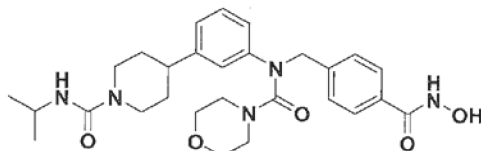
20 Ejemplo 116: Síntesis del compuesto 492

(Fórmula 4-6: 4-((N-(3-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



25 El compuesto de Fórmula 4-5 (clorhidrato de 4-((N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,150 g, 0,316 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,168 ml, 0,949 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml), después se añadió isocianato de isopropilo (0,054 ml, 0,633 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-6 (0,101 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 (Compuesto 492: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)

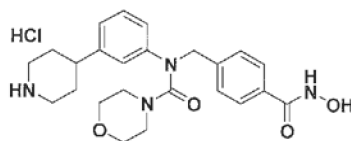


40 El compuesto de Fórmula 4-6 (4-((N-(3-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,101 g, 0,193 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,827 ml, 13,5 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,108 g, 1,93 mmol) y se agitó al mismo tiempo durante 30 minutos. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (5 ml) y hexano (20 ml) se añadieron y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 492 deseado (0,047 g, 46 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

50 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,22 (t, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 6,97 - 6,92 (m, 3 H), 6,13 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 4,84 (s, 2 H), 4,08 - 4,05 (m, 2 H), 3,76 (m, 1 H), 3,34 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 2,69 - 2,63 (m, 3 H), 1,67 - 1,64 (m, 2 H), 1,47 - 1,42 (m, 2 H), 1,04 (d, 6 H, $J = 6,6$ Hz). MS (ESI) m/z 524 ($M^+ + H$).

Ejemplo 117: Síntesis del compuesto 493

(Compuesto 493: clorhidrato de N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida)



5

El Compuesto 489 (4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 0,050 g, 0,093 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml), después se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en 1,4-dioxano; 0,696 ml, 2,79 mmol) a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadió éter dietílico (10 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 493 deseado (0,027 g, 61 %) en forma de un sólido de color pardo.

10

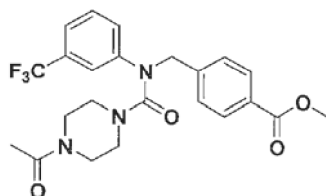
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s a, 1 H), 9,04 (s a, 1 H), 8,88 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,37 - 7,24 (m, 3 H), 7,12 - 6,98 (m, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,26 (m, 3 H), 3,11 (m, 4 H), 2,94 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 1,83 - 1,78 (m, 3 H), 1,39 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 439 ($M^+ + H$).

15

Ejemplo 118: Síntesis del compuesto 494

(Fórmula 1-4: 4-((4-acetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

20

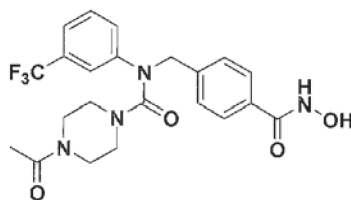


El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,21 g, 0,45 mmol) se disolvió en dimetilformamida (3 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,19 g, 1,34 mmol) y 1-(piperazin-1-il)etanona (0,06 g, 0,45 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,16 g, 75 %).

25

30

(Compuesto 494: 4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-acetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo de metilo; 0,16 g, 0,33 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,21 ml) e hidróxido potásico (0,09 g, 1,67 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y agua, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 494 deseado (0,02 g, 10 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

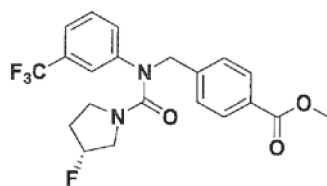
40

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,16 (s a, 1 H), 9,17 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,53-7,36 (m, 6 H), 4,95 (s, 2 H), 3,29 (m, 4 H), 3,15 (m, 4 H), 1,94 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 465 ($M^+ + H$).

Ejemplo 119: Síntesis del compuesto 495

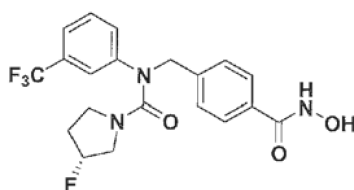
(Fórmula 1-4: 4-((3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo)

45



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,23 g, 0,49 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,20 g, 1,48 mmol) y clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (0,12 g, 0,99 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,18 g, 87 %).

(Compuesto 495: (R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)

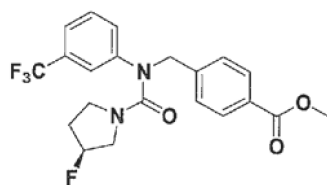


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo; 0,18 g, 0,43 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,26 ml) e hidróxido potásico (0,12 g, 2,16 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 495 deseado (0,10 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s a, 1 H), 9,00 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,52 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,45-7,35 (m, 5 H), 5,19 (d, 1 H, J = 53,1 Hz), 4,99-4,89 (m, 2 H), 3,32-3,18 (m, 3 H), 3,09-3,02 (m, 1 H), 1,99-1,83 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 426 (M+ + H).

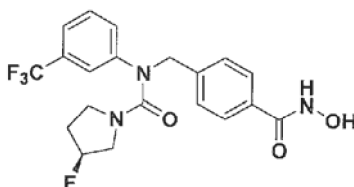
Ejemplo 120: Síntesis del compuesto 496

(Fórmula 1-4: 4-((3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,29 g, 0,62 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,26 g, 1,86 mmol) y clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (0,16 g, 1,24 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,20 g, 75 %).

(Compuesto 496: (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)

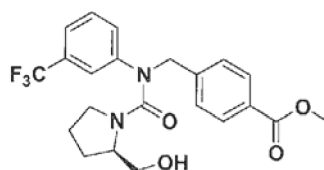


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((3-fluoro-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo; 0,20 g, 0,47 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,29 ml) e hidróxido potásico (0,13 g, 2,33 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 496 deseado (0,14 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s a, 1 H), 10,18 (s a, 1 H), 9,00 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,53-7,49 (m, 1 H), 7,45-7,33 (m, 5 H), 5,19 (d, 1 H, $J = 53,2$ Hz), 4,99-4,89 (m, 2 H), 3,36-3,19 (m, 3 H), 3,09-3,02 (m, 1 H), 1,99-1,83 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 426 ($M^+ + H$).

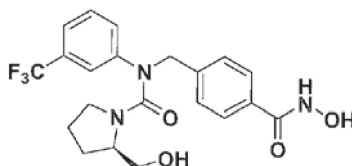
Ejemplo 121: Síntesis del compuesto 497

(Fórmula 1-4: 4-((2-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,23 g, 0,48 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,20 g, 1,44 mmol) y (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,10 g, 0,96 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,15 g, 73 %).

(Compuesto 497: (R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)benzil)-2-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)

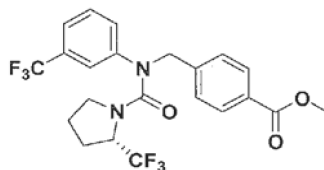


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((2-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo; 0,15 g, 0,39 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,21 ml) e hidróxido potásico (0,10 g, 1,74 mmol) y se agitó durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 497 deseado (0,04 g, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,84-7,82 (m, 3 H), 7,65-7,63 (m, 1 H), 7,41-7,17 (m, 4 H), 4,42 (s, 2 H), 3,88-3,63 (m, 2 H), 3,43-3,30 (m, 3 H), 1,67-1,42 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 438 ($M^+ + H$).

Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 498

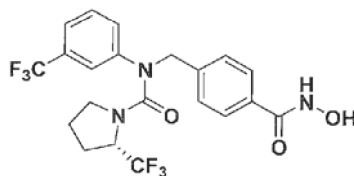
(Fórmula 1-4: 4-((2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,22 g, 0,47 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,20 g, 1,42 mmol) y (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (0,13 g, 0,95 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató

con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,17 g, 74 %).

- 5 (Compuesto 498: (S)-N-(4-(hidroxycarbamoil)bencil)-2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)

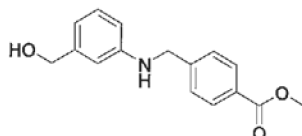


- 10 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo; 0,17 g, 0,35 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,21 ml) e hidróxido potásico (0,10 g, 1,74 mmol) y se agitaron durante una noche. Después de que se completara la reacción, el metanol se retiró por destilación a presión reducida y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 498 deseado (0,07 g, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,84-7,82 (m, 3 H), 7,65-7,63 (m, 1 H), 7,41-7,17 (m, 4 H), 4,42 (s, 2 H), 4,17-4,15 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 1,67-1,42 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 438 (M⁺ + H).

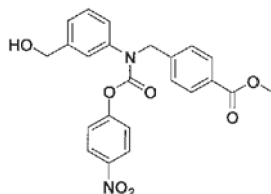
- 20 Ejemplo 123: Síntesis del compuesto 499

(Fórmula 10-2: 4-((3-(hidroximetil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



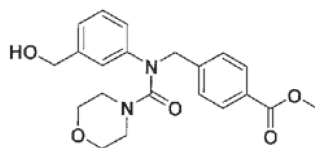
- 25 El compuesto de Fórmula 10-1 (3-hidroximetilanilina; 5,00 g, 40,6 mmol), 4-formilbenzoato de metilo (8,00 g, 48,7 mmol) y ácido acético (4,64 ml, 81,2 mmol) se disolvieron en metanol (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió cianoborohidruro sódico (3,83 g, 60,9 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-2 (10,9 g, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 35 (Fórmula 10-3: 4-(((3-(hidroximetil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



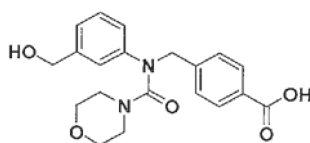
- 40 El compuesto de Fórmula 10-2 (4-((3-(hidroximetil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 1,60 g, 5,90 mmol) y carbonato potásico (1,63 g, 11,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml), se añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (1,31 g, 6,49 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-3 (2,43 g, 94 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Fórmula 10-4: 4-((N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



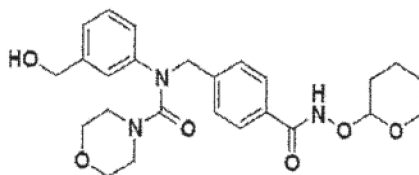
5 El compuesto de Fórmula 10-3 (4-(((3-(hidroximetil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonyl)amino)metil)benzoato de metilo; 2,43 g, 5,57 mmol), morfolina (2,45 ml, 27,8 mmol) y carbonato potásico (3,85 g, 27,8 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 60 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-4 (1,96 g, 92 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Fórmula 10-5: ácido 4-((N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoico)



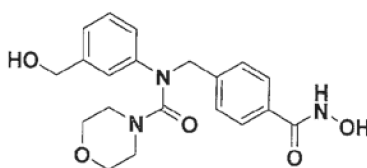
15 El compuesto de Fórmula 10-4 (4-((N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 1,96 g, 5,10 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2,14 g, 51,0 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml)/agua (5 ml) y se agitaron a 50 °C durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. se vertió una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-5 (1,82 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 (Fórmula 10-6: N-(3-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)carbamoyl)encil)morfolin-4-carboxamida)



30 El compuesto de Fórmula 10-5 (ácido 4-((N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoico; 1,82 g, 4,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,61 ml, 14,7 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y después se añadió O-(tetrahidropiran-2-il)hidroxilamina (0,748 g, 6,39 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC, 1,88 g, 9,83 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 1,34 g, 9,83 mmol) y después se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 70-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-6 (1,35 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 (Compuesto 499: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamida)



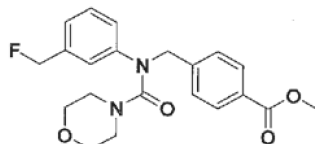
45 El compuesto de Fórmula 10-6 (N-(3-(hidroximetil)fenil)-N-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo)carbamoyl)encil) morfolin-4-carboxamida; 0,050 g, 0,106 mmol) se disolvió en metanol (3 ml), después se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4,0 M en 1,4-dioxano; 0,799 ml, 3,20 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto 499 deseado (0,016 g, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s a, 1 H), 8,97 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,35 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,99 - 6,97 (m, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,38 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 386 (M+ + H).

Ejemplo 124: Síntesis del compuesto 500

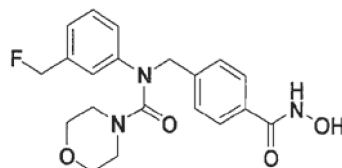
10 (Fórmula 10-7: 4-((N-(3-(fluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 10-5 (ácido 4-((N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoico; 1,25 g, 3,25 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), después se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 0,424 ml, 3,58 mmol) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-7 (0,617 g, 49 %) en forma de un líquido incoloro.

20 de etilo/hexano = 30-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-7 (0,617 g, 49 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 500: N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

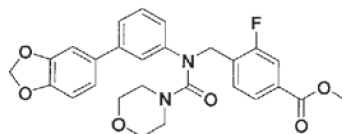


25 El compuesto de Fórmula 10-7 (4-((N-(3-(fluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,100 g, 0,259 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,11 ml, 18,1 mmol) temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,145 g, 2,59 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (5 ml) y hexano (30 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 500 deseado (0,089 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

30 y se secó para dar el compuesto 500 deseado (0,089 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,36 - 7,32 (m, 3 H), 7,20 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,36 (d, 2 H, J = 47,5 Hz), 4,87 (s, 2 H), 3,39 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 3,13 (t, 4 H, J = 4,6 Hz). MS (ESI) m/z 388 (M+ + H).

40 Ejemplo 125: Síntesis del compuesto 511

(Fórmula 6-7: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



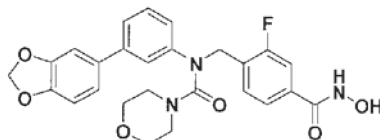
45 El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,200 g, 0,443 mmol), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (0,096 g, 0,576 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,018 g, 0,022 mmol) y carbonato sódico (solución acuosa 2,0 M; 0,665 ml, 1,33 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida.

50 de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-7 (0,077 g, 35 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 511: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

5



El compuesto de Fórmula 6-7 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,077 g, 0,156 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,956 ml, 15,6 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,088 g, 1,56 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 511 deseado (0,056 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

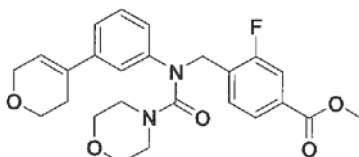
15

MS (ESI) m/z 494 (M+ + H).

Ejemplo 126: Síntesis del compuesto 512

(Fórmula 6-7: 4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)

20

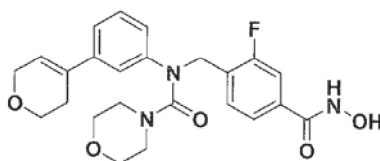


El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,300 g, 0,665 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0,182 g, 0,864 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) y carbonato sódico (solución acuosa 2,0 M; 0,997 ml, 1,99 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-7 (0,068 g, 23 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

25

30

(Compuesto 512: N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)



35

El compuesto de Fórmula 6-7 (4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,068 g, 0,150 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,915 ml, 15,0 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,084 g, 1,50 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (3 ml) y hexano (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 512 deseado (0,028 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

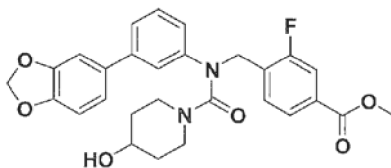
45

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s a, 1 H), 9,11 (s a, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 3 H), 7,29 (m, 1 H), 7,21 - 7,17 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,20 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 3,36 (m, 4 H), 3,12 (m, 4 H), 2,38 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 456 (M+ + H).

Ejemplo 127: Síntesis del compuesto 513

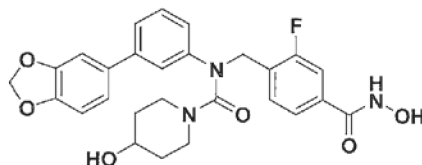
50

(Fórmula 6-7: 4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,200 g, 0,430 mmol), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilborónico (0,093 g, 0,559 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,018 g, 0,021 mmol) y carbonato sódico (solución acuosa 2,0 M; 0,645 ml, 1,29 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40-70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-7 (0,037 g, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 (Compuesto 513: N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida)



20 El compuesto de Fórmula 6-7 (4-((N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,037 g, 0,073 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,447 ml, 7,31 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,041 g, 0,730 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 513 deseado (0,032 g, 86 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 - 7,59 (m, 2 H), 7,54 (m, 1 H), 7,36 - 7,32 (m, 3 H), 7,21 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,65 (s, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 4,63 (d, 1 H, J = 4,0 Hz), 3,52 - 3,49 (m, 3 H), 2,85 - 2,82 (m, 2 H), 1,53 - 1,50 (m, 2 H), 1,13 - 1,09 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 508 (M⁺ + H).

30 Ejemplo 128: Síntesis del compuesto 514

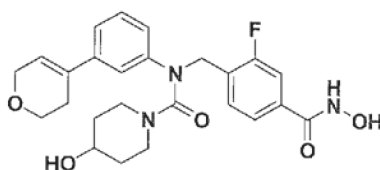
(Fórmula 6-7: 4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo)



40 El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((N-(3-bromofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,300 g, 0,645 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0,176 g, 0,838 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,026 g, 0,032 mmol) y carbonato sódico (solución acuosa 2,0 M; 0,967 ml, 1,93 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3 ml) y se agitaron a 110 °C durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-7 (0,078 g, 26 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 (Compuesto 514: N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida)

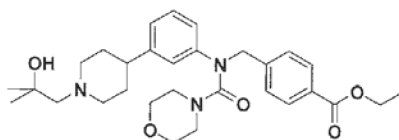
50



El compuesto de Fórmula 6-7 (4-((N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamido)metil)-3-fluorobenzoato de metilo; 0,078 g, 0,166 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,02 ml, 16,6 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,093 g, 1,67 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (3 ml) y hexano (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 514 deseado (0,036 g, 46 %) en forma de un sólido de color verde claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,25 (s a, 1 H), 9,11 (s a, 1 H), 7,54 - 7,44 (m, 3 H), 7,28 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,18 - 7,15 (m, 2 H), 7,00 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz), 6,23 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,63 (d, 1 H, $J = 4,0$ Hz), 4,19 (m, 2 H), 3,79 (t, 2 H, $J = 5,4$ Hz), 3,52 - 3,46 (m, 3 H), 2,83 - 2,76 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 1,52 - 1,49 (m, 2 H), 1,16-1,13 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 470 ($M^+ + H$).

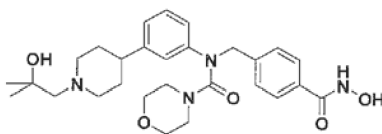
Ejemplo 129: Síntesis del compuesto 517

(Fórmula 4-7: 4-((N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de etilo)



El compuesto de Fórmula 4-5 (clorhidrato de 4-((N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxiamido)metil)benzoato de metilo; 0,540 g, 1,139 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,411 g, 5,696 mmol) y carbonato potásico (0,472 g, 3,42 mmol) se mezclaron con agua (1 ml)/etanol (3 ml). Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 20 minutos con irradiación con microondas y después la temperatura se disminuyó a temperatura ambiente. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió agua en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 2-10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-7 (0,325 g, 55 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 517: N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

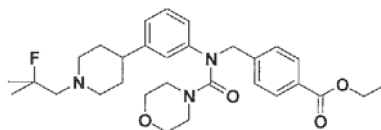


El compuesto de Fórmula 4-7 (4-((N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de etilo; 0,050 g, 0,095 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,584 ml, 9,55 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,054 g, 0,955 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (2 ml) y hexano (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 517 deseado (0,032 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s a, 1 H), 8,98 (s a, 1 H), 7,63 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (m, 1 H), 6,97 - 6,93 (m, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 3,37 - 3,34 (m, 6 H), 3,12 - 3,10 (m, 4 H), 3,00 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 2,19 - 2,14 (m, 3 H), 1,68 - 1,62 (m, 4 H), 1,22 (s, 3 H), 1,10 (m, 4 H). MS (ESI) m/z 511 ($M^+ + H$).

Ejemplo 130: Síntesis del compuesto 518

(Fórmula 4-8: 4-((N-(3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de etilo)



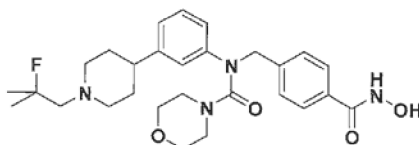
5

El compuesto de Fórmula 4-7 (4-((N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de etilo; 0,275 g, 0,525 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), después se añadió trifluoruro de dimetilaminoazufre (DAST, 0,068 ml, 0,578 mmol) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 2-10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 4-8 (0,146 g, 53 %) en forma de un líquido incoloro.

10

15

(Compuesto 518: N-(3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



20

25

30

El compuesto de Fórmula 4-8 (4-((N-(3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de etilo; 0,146 g, 0,278 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,19 ml, 19,4 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,156 g, 2,78 mmol) y se agitó a la misma temperatura. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano (2 ml) y hexano (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 518 deseado (0,092 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

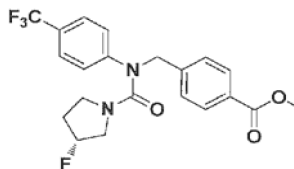
30

35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,34 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,21 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 6,98 - 6,94 (m, 3 H), 4,84 (s, 2 H), 3,37 - 3,35 (m, 4 H), 3,14 - 3,10 (m, 4 H), 2,97 - 2,95 (m, 2 H), 2,46 - 2,38 (m, 3 H), 2,17 - 2,14 (m, 2 H), 1,67 - 1,60 (m, 4 H), 1,33 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 513 (M+ + H).

Ejemplo 131: Síntesis del compuesto 520

(Fórmula 1-4: 4-((3-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo)



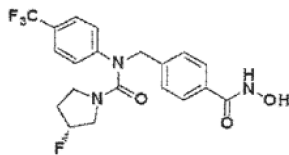
40

45

50

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,239 g, 0,504 mmol), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (0,127 g, 1,008 mmol) y carbonato potásico (0,209 g, 1,513 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agitaron a 60 °C durante 24 horas, y después la reacción se completó disminuyendo la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,081 g, 37,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Compuesto 520, (R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)



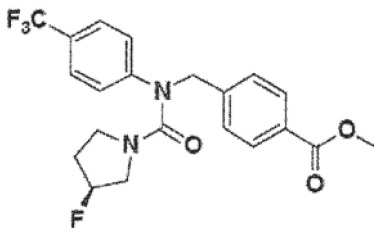
5 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((3-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo; 0,081 g, 0,191 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,063 g, 1,909 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 520 deseado (0,067 g, 83,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,66 - 7,63 (m, 4 H), 7,37 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,30 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 5,27 (s, 0,5 H), 5,14 (s, 0,5 H), 4,98 - 4,88 (m, 2 H), 3,34 - 3,30 (m, 2 H), 3,18 - 3,11 (m, 2 H), 2,02 - 1,92 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 426,1 (M⁺ + H).

15 Ejemplo 132: Síntesis del compuesto 521

(Fórmula 1-4: 4-((3-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)

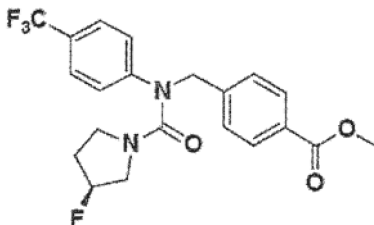
20



25 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,312 g, 0,659 mmol), clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (0,165 g, 1,317 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,976 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agitaron a 60 °C durante 24 horas, y después la reacción se completó disminuyendo la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,115 g, 41,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

(Compuesto 521, (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)



35

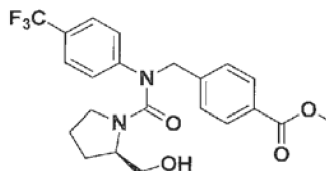
40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((3-fluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo; 0,115 g, 0,271 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,090 g, 2,710 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 521 deseado (0,075 g, 65,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

45

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,1 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 7,66 - 7,63 (m, 4 H), 7,37 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,30 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 5,27 (s, 0,5 H), 5,14 (s, 0,5 H), 5,02 - 4,88 (m, 2 H), 3,34 - 3,30 (m, 2 H), 3,24 - 3,11 (m, 2 H), 2,07 - 1,86 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 426,1 ($M^+ + H$).

5 Ejemplo 133: Síntesis del compuesto 522

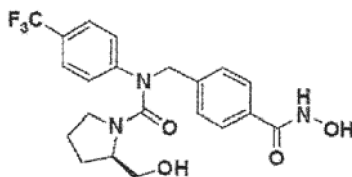
(Fórmula 1-4: 4-((2-(hidroximetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo)



10 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,312 g, 0,659 mmol), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,133 g, 1,317 mmol) y carbonato potásico (0,273 g, 1,976 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agitaron a 60 °C durante 24 horas, y después la reacción se completó disminuyendo la temperatura a temperatura ambiente. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

15 sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,116 g, 40,4 %) en forma de un líquido de color amarillo.

20 (Compuesto 522, (R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2-(hidroximetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida)



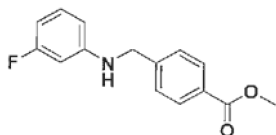
25 El compuesto de Fórmula 1-4 ((4-((2-(hidroximetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (R)-metilo; 0,116 g, 0,273 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,088 g, 2,658 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato

30 sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 522 deseado (0,025 g, 20,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,1 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,59 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz), 5,07 (s, 0,5 H), 5,03 (s, 0,5 H), 4,85 - 4,79 (m, 2 H), 3,99 - 3,94 (m, 1 H), 3,60 - 3,50 (m, 2 H), 3,12 - 3,07 (m, 1 H), 2,67 - 2,59 (m, 1 H), 1,89 - 1,83 (m, 1 H), 1,75 - 1,66 (m, 2 H), 1,62 - 1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 438,2 ($M^+ + H$).

40 Ejemplo 134: Síntesis del compuesto 529

(Fórmula 1-2: 4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo)



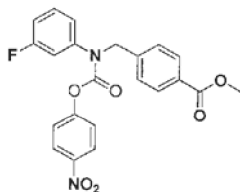
45 El compuesto de Fórmula 1-1 (3-fluoroanilina; 0,865 ml, 8,999 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (1,477 g, 8,999 mmol) se disolvieron en metanol (50 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadieron ácido acético (1,029 ml, 17,999 mmol) y cianoborohidruro sódico (95,0 %, 0,595 g, 8,999 mmol) y se agitaron adicionalmente a la misma temperatura durante 24 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro,

50 se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en

columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 0-20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (1,840 g, 78,9 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 1-3: 4-(((3-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)

5

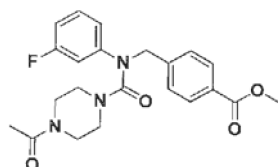


El compuesto de Fórmula 1-2 (4-(((3-fluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo; 2,700 g, 10,413 mmol), carbonoclorhidato de 4-nitrofenilo (4,198 g, 20,827 mmol) y después carbonato potásico (4,318 g, 31,240 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 24 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 0-20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (2,650 g, 60,0 %) en forma de un líquido incoloro.

10

15

(Fórmula 1-4: 4-((4-acetil-N-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



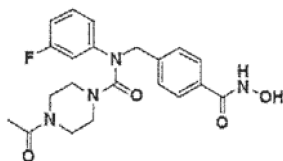
20

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,247 g, 0,582 mmol), 1-(piperazin-1-il)etanona (0,145 ml, 1,164 mmol) y carbonato potásico (0,241 g, 1,746 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 40-100 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,112 g, 46,7 %) en forma de un líquido de color amarillo claro.

25

30

(Compuesto 529: 4-acetil-N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida)



35

El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-acetil-N-(3-fluorofenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,112 g, 0,271 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso, 0,166 ml, 2,709 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml), después se añadió hidróxido potásico (0,076 g, 1,354 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 529 deseado (0,048 g, 42,8 %) en forma de un sólido de color amarillo.

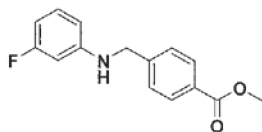
40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,33 - 7,28 (m, 1 H), 7,07 - 7,02 (m, 1 H), 6,99 - 6,94 (m, 1 H), 6,89 - 6,84 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,30 - 3,29 (m, 2 H), 3,20 - 3,15 (m, 4 H), 2,55 - 2,54 (m, 1 H), 2,45 - 2,44 (m, 1 H), 1,94 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 415,1 (M+ + H).

45

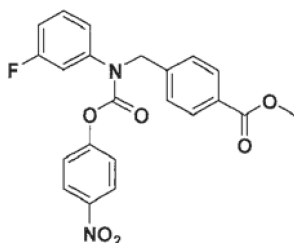
Ejemplo 135: Síntesis del compuesto 530

(Fórmula 1-2: 4-((3-fluorofenilamino)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 1-1 (4-formilbenzoato de metilo; 1,47 g, 8,99 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y después se añadió 3-fluorobencenamina (1,0 g, 8,99 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadieron cianoborohidruro sódico (NaCNBH3; 0,56 g, 8,99 mmol) y ácido acético (1,03 ml, 17,99 mmol). Después de hacer reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 día, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (1,84 g, 79 %).

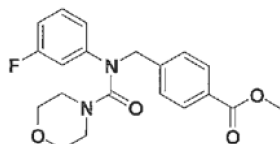
15 (Fórmula 1-3: 4-(((3-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



20 El compuesto de Fórmula 1-2 (4-((3-fluorofenilamino)metil)benzoato de metilo; 2,7 g, 10,4 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (4,20 g, 20,8 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (100 ml) y después se añadió carbonato potásico (4,32 g, 31,2 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (2,65 g, 60 %) en forma de un aceite incoloro.

25

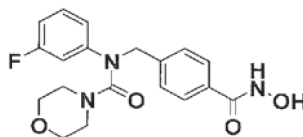
(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-fluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((3-fluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,32 g, 0,75 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,31 g, 2,24 mmol) y morfolina (0,13 ml, 1,49 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 1 día y se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,13 g, 45 %).

35

(Compuesto 530: N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-fluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,108 g, 0,290 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,19 ml, 19,4 mmol) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,156 g, 2,78 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se

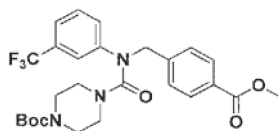
45

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 530 deseado (0,062 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,05-6,85 (m, 3H), 4,89 (s, 1H), 3,44-3,42 (m, 4H), 3,18-3,15 (m, 4H), 2,08 (s, 3H). MS (ESI) m/z 374 (M+ + H).

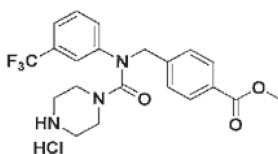
Ejemplo 136: Síntesis del compuesto 531

(Fórmula 12-1: 4-((4-(metoxicarbonil)bencil)(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)



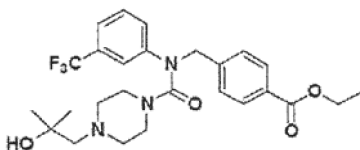
El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,040 g, 2,192 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,817 g, 4,385 mmol) y carbonato potásico (0,909 g, 6,577 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 1 día. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-1 (0,679 g, 59,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 12-2; clorhidrato de 4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



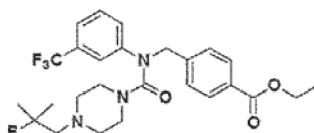
El compuesto de Fórmula 12-1 (4-((4-(metoxicarbonil)bencil)(3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; 0,360 g, 0,690 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadió ácido clorhídrico (solución 4,0 M en 1,4-dioxano; 0,863 ml, 3,451 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin proceso de purificación alguno y el compuesto de Fórmula 12-2 (0,370 g, 117,1 %) se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo claro.

(Fórmula 12-3: 4-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de etilo)



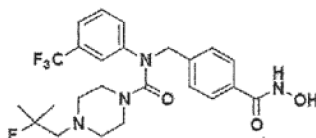
El compuesto de Fórmula 12-2 (clorhidrato de 4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,310 g, 0,677 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,610 ml, 6,770 mmol) y carbonato potásico (0,936 g, 6,770 mmol) se mezclaron con etanol (4 ml)/agua (1 ml) y se calentaron a 110 °C durante 1 hora con irradiación con microondas y después la temperatura se redujo a temperatura ambiente. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-3 (0,121 g, 35,2 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 12-4: 4-((4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de etilo)



El compuesto de Fórmula 12-3 (4-((4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de etilo; 0,121 g, 0,238 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml), después se añadió DAST (0,034 ml, 0,262 mmol) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-4 (0,056 g, 46,0 %) en forma de un líquido incoloro.

10 (Compuesto 531: 4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(4-(hidroxycarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

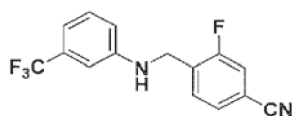


15 El compuesto de Fórmula 12-4 (4-((4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de etilo; 0,056 g, 0,110 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,067 ml, 1,099 mmol) e hidróxido potásico (0,031 g, 0,550 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 531 deseado (0,045 g, 82,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

20
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s a, 1 H), 9,20 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,39 - 7,36 (m, 5 H), 4,92 (s, 2 H), 3,61 - 3,56 (m, 1 H), 3,42 - 3,37 (m, 2 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,44 - 2,38 (m, 1 H), 2,32 - 2,29 (m, 4 H), 1,28 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 497,2 (M+ + H).

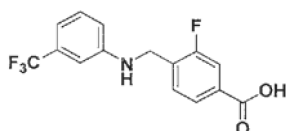
Ejemplo 137: Síntesis del compuesto 532

30 (Fórmula 6-2: 3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzonitrilo)



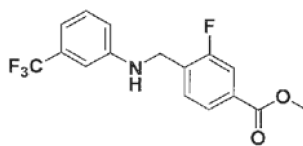
35 El compuesto de Fórmula 1-1 (3-(trifluorometil)anilina; 0,998 ml, 8,068 mmol) se disolvió en acetonitrilo (60 ml), después se añadieron 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (2,072 g, 9,682 mmol) y DIPEA (2,143 ml, 12,102 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 día. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 5-20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-2 (2,380 g, 64,4 %) en forma de un líquido de color amarillo.

40 (Fórmula 6-3: ácido 3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoico)



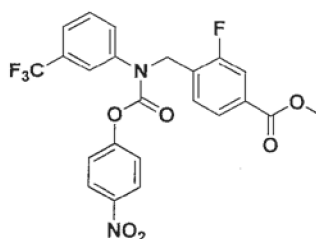
45 El compuesto de Fórmula 6-2 (3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzonitrilo; 2,310 g, 7,850 mmol) e hidróxido de litio (3,294 g, 78,505 mmol) se mezclaron con metanol (40 ml) / H₂O (20 ml) y después se agitaron a reflujo durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 1 y después el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-3 (1,700 g, 69,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

50 (Fórmula 6-4: 3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



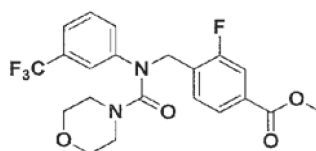
5 El compuesto de Fórmula 6-3 (ácido 3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoico; 1,700 g, 5,427 mmol), metanol (4,402 ml, 108,540 mmol), EDC (2,081 g, 10,854 mmol), HOBt (1,467 g, 10,854 mmol) y DIPEA (2,883 ml, 16,281 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-4 (1,500 g, 84,5 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 6-5: 3-fluoro-4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



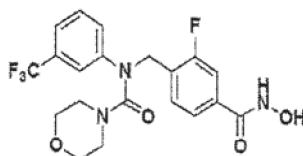
15 El compuesto de Fórmula 6-4 (3-fluoro-4-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,500 g, 4,583 mmol), carbonocloridato de 4-nitrofenilo (1,848 g, 9,167 mmol) y carbonato potásico (1,900 g, 13,750 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (80 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-5 (0,927 g, 41,1 %) en forma de un líquido incoloro.

25 (Fórmula 6-6: 3-fluoro-4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 6-5 (3-fluoro-4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,129 g, 0,262 mmol), morfolina (0,046 ml, 0,524 mmol) y carbonato potásico (0,109 g, 0,786 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 2 días. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-6 (0,094 g, 81,5 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 532: N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)



40 El compuesto de Fórmula 6-6 (3-fluoro-4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,094 g, 0,213 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,071 g, 2,134 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml), después se añadió hidróxido potásico (0,060 g, 1,067 mmol) a temperatura ambiente, se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al concentrado se le

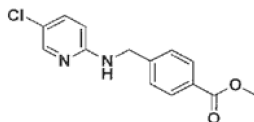
añadió éter dietílico (10 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 532 deseado (0,068 g, 72,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,2 (s a, 1 H), 9,13 (s a, 1 H), 7,57 - 7,42 (m, 7 H), 4,94 (s, 2 H), 3,44 - 3,34 (m, 4 H), 3,18 - 3,12 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 442,1 ($M^+ + H$).

5

Ejemplo 138: Síntesis del compuesto 533

(Fórmula 7-4: 4-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)



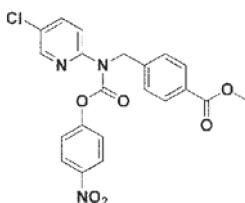
10

El compuesto de Fórmula 7-3 (5-cloropiridin-2-amina, 2,000 g, 15,557 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (2,554 g, 15,557 mmol) se disolvieron en metanol (50 ml), después se añadió ácido acético (0,890 ml, 15,557 mmol) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (0,978 g, 15,557 mmol) y se agitó durante 1 día. Después, el metanol se retiró por secado al aire para precipitar un sólido, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-4 (2,700 g, 62,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

(Fórmula 7-5: 4-(((5-cloropiridin-2-il)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)

20

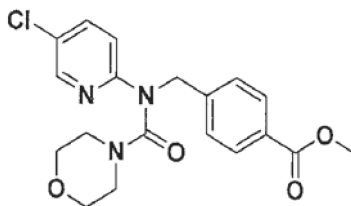


El compuesto de Fórmula 7-4 (4-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 1,000 g, 3,614 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,801 g, 3,975 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 días, y el sólido se retiró por filtración. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo:hexano = 20-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (0,160 g, 10,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

(Fórmula 7-6: 4-((N-(5-cloropiridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



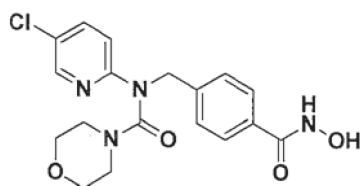
35

El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((5-cloropiridin-2-il)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,100 g, 0,226 mmol) y morfolina (0,024 ml, 0,272 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (10 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 12 horas. Después, la dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,032 g, 36,3 %) en forma de un aceite incoloro.

40

(Compuesto 533: N-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)

45

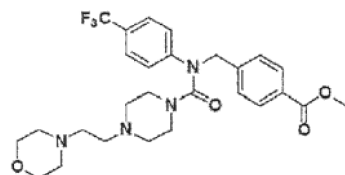


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(5-cloropiridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,032 g, 0,082 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,028 g, 0,410 mmol), hidróxido potásico (0,046 g, 0,821 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,211 ml, 1,642 mmol) a la solución de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron diclorometano y hexano y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 533 deseado (0,011 g, 34,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, 1 H, $J = 1,5$ Hz), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,64 (d, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 7,29 (d, 2 H, $J = 7,8$ Hz), 7,08 (d, 1 H, $J = 8,9$ Hz), 4,95 (s, 2 H), 3,46 - 3,45 (m, 4 H), 3,24 - 3,23 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 391,1 ($M^+ + H$).

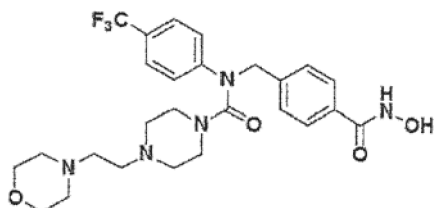
Ejemplo 139: Síntesis del compuesto 543

(Fórmula 1-4: 4-((4-(2-morfolinoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,253 g, 0,534 mmol), 4-(2-(piperazin-1-il)etil)morfolina (0,213 g, 1,068 mmol) y carbonato potásico (0,221 g, 1,602 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agitaron a 60 °C durante 2 días. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano =10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,139 g, 48,5 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 543, N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-(2-morfolinoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

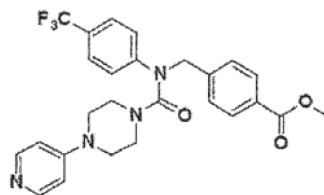


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-(2-morfolinoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,139 g, 0,260 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,159 ml, 2,600 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se añadió hidróxido potásico (0,073 g, 1,300 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 543 deseado (0,055 g, 39,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,2 (s a, 1 H), 9,10 (s a, 1 H), 7,64 - 7,56 (m, 4 H), 7,34 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz), 4,89 (s, 2 H), 3,49 - 3,47 (m, 4 H), 3,16 - 3,14 (m, 4 H), 2,31 - 2,24 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 536,2 ($M^+ + H$).

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto 544

(Fórmula 1-4: 4-((4-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

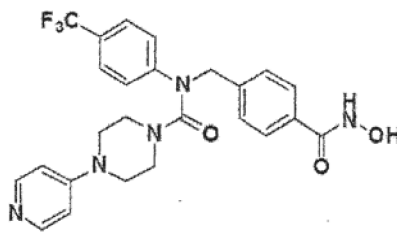


5

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,230 g, 0,484 mmol), 1-(piridin-4-il)piperazina (0,159 g, 0,968 mmol) y carbonato potásico (0,201 g, 1,451 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agitaron a 60 °C durante 2 días. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano =10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,104 g, 43,0 %) en forma de un líquido incoloro.

15

(Compuesto 544, N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



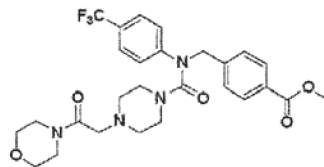
El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,104 g, 0,209 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,128 ml, 2,086 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se añadió hidróxido potásico (0,059 g, 1,043 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 544 deseado (0,086 g, 82,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 7,63 - 7,58 (m, 4 H), 7,35 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,29 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 6,72 (d, 2 H, J = 6,4 Hz), 4,93 (s, 2 H), 3,28 (s, 4 H); MS (ESI) m/z 500,2 (M+ + H).

Ejemplo 141: Síntesis del compuesto 545

(Fórmula 1-4: 4-((4-(2-morfolino-2-oxoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



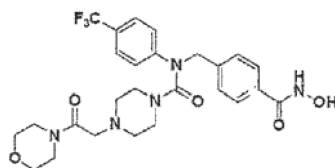
35

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,213 g, 0,450 mmol), 1-morfolino-2-(piperazin-1-il)etanona (0,192 g, 0,900 mmol) y carbonato potásico (0,187 g, 1,350 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agitaron a 60 °C durante 2 días. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano =10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,109 g, 44,1 %) en forma de un líquido incoloro.

40

(Compuesto 545, N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

45

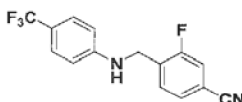


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-(2-morfolino-2-oxoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,109 g, 0,199 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,122 ml, 1,987 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se añadió hidróxido potásico (0,056 g, 0,994 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 545 deseado (0,057 g, 52,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,1 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,64 - 7,57 (m, 4 H), 7,32 - 7,30 (m, 2 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 4,88 (s, 2 H), 3,48 - 3,46 (m, 6 H), 3,36 - 3,35 (m, 2 H), 3,17 (s a, 4 H), 3,08 (s, 2 H), 2,26 (s a, 4 H); MS (ESI) m/z 550,2 ($M^+ + H$).

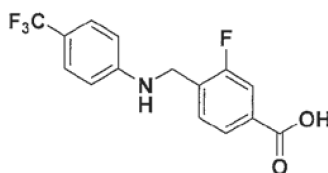
Ejemplo 142: Síntesis del compuesto 577

(Fórmula 6-2: 3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzonitrilo)



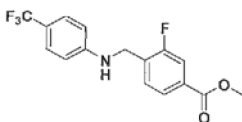
El compuesto de Fórmula 6-1 (4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo; 1,10 g, 5,06 mmol) se disolvió en acetonitrilo (60 ml), después se añadieron 4-(trifluorometil)benzenamina (0,39 ml, 4,30 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,45 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-2 (0,11 g, 28 %) en forma de un aceite incoloro.

(Fórmula 6-3: ácido 3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoico)



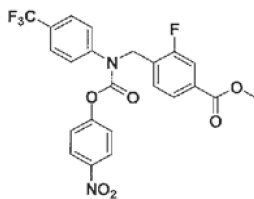
El compuesto de Fórmula 6-2 (3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzonitrilo; 0,93 g, 3,17 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,33 g, 31,73 mmol) se disolvieron en metanol (30 ml)/agua (15 ml) y se agitaron a reflujo durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico en el concentrado obtenido y el sólido precipitado se filtró para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-3 (0,36 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco claro.

(Fórmula 6-4: 3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 6-3 (ácido 3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoico; 0,36 g, 1,17 mmol), metanol (0,95 ml, 23,49 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,62 ml, 3,52 mmol) se disolvieron en THF (30 ml), después se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil] carbodiimida (EDC, 0,45 g, 2,35 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 0,31 g, 2,35 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-4 (0,11 g, 28 %) en forma de un sólido de color blanco.

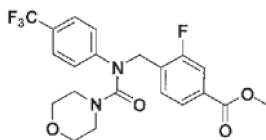
(Fórmula 6-5: 3-fluororo-4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



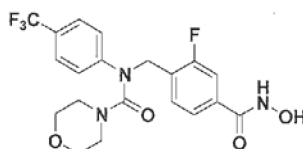
- 5 El compuesto de Fórmula 6-4 (3-fluoro-4-((4-(trifluorometil)fenilamino)metil)benzoato de metilo; 0,61 g, 1,86 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,75 g, 3,72 mmol) y carbonato potásico (0,77 g, 5,59 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-5 (0,62 g, 67 %) en forma de un aceite incoloro.

(Fórmula 6-6: 3-fluoro-4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

- 15 El compuesto de Fórmula 6-5 (3-fluoro-4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,31 g, 0,63 mmol), morfolina (0,11 ml, 1,25 mmol) y carbonato potásico (0,26 g, 1,88 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-6 (1,58 g, 98 %) en forma de un líquido incoloro.



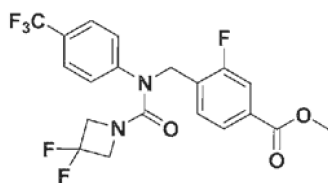
(Compuesto 577: N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)



- 30 El compuesto de Fórmula 6-6 (3-fluoro-4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,35 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), se añadieron la hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,21 ml, 3,49 mmol) e hidróxido potásico (0,078 g, 1,40 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante una noche. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 577 deseado (0,084 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 El compuesto 577 deseado (0,084 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,2 (s a, 1 H), 9,11 (s a, 1 H), 7,63 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,52 - 7,43 (m, 3 H), 7,28 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,92 (s, 2 H), 3,41 - 3,39 (m, 4 H), 3,16 - 3,15 (m, 4 H).

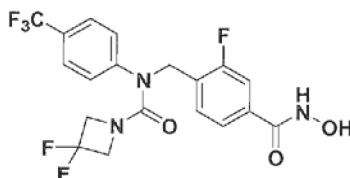
Ejemplo 143: Síntesis del compuesto 578

- 45 (Fórmula 6-6: 4-((3,3-difluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)3-fluorobenzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 6-5 (3-fluororo-4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,31 g, 0,63 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,16 g, 1,25 mmol) y carbonato potásico (0,26 g, 1,88 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (5 ml) a 60 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 6-6 (0,19 g, 68 %) en forma de un líquido incoloro.

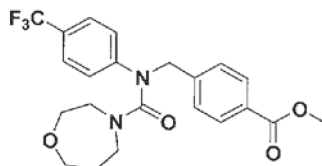
(Compuesto 578: 3,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil) azetidín-1-carboxamida)



15 El compuesto de Fórmula 6-6 (4-((3,3-difluoro-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamido)metil)3-fluorobenzoato de metilo; 0,19 g, 0,42 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), se añadieron la hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,26 ml, 4,27 mmol) e hidróxido potásico (0,12 g, 2,14 mmol) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 578 deseado (0,15 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.
 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,2 (s a, 1 H), 9,10 (s a, 1 H), 7,70 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,52 - 7,44 (m, 4 H), 7,42 - 7,39 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,94 - 3,88 (m, 4 H).

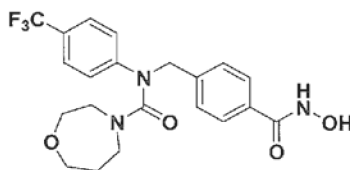
25 Ejemplo 144: Síntesis del compuesto 580

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,29 g, 0,62 mmol se disolvió en dimetilformamida. Se añadieron 1,4-oxazepano (0,17 g, 1,24 mmol) y carbonato potásico (0,25 g, 1,86 mmol). Se hizo reaccionar a 60 °C durante un día y después se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se deshidrató con sulfato sódico anhidro, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,08 g, 30 %) en forma de un líquido incoloro.

40 (Compuesto 580, N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida)



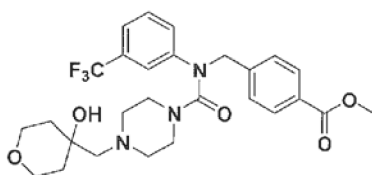
45 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,082 g, 0,18 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml). Se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 0,057 ml, 0,939 mmol) e hidróxido potásico (0,10 g, 1,87 mmol) y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante una

noche. El concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/ diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 580 deseado (0,03 g, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,2 (s a, 1 H), 9,19 (s a, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 4 H), 7,39 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 4,88 (s, 2 H), 3,54 - 3,49 (m, 4 H), 3,40 - 3,28 (m, 4 H), 1,75 - 1,66 (m, 2 H).

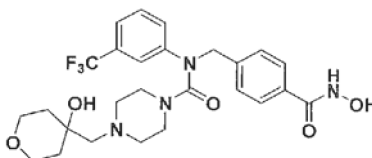
10 Ejemplo 145: Síntesis del compuesto 651

(Fórmula 12-5: 4-((4-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 12-2 (clorhidrato de 4-((N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,35 mmol), 1,6-dioxaspiro[2,5]octano (0,12 ml, 1,06 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,78 mmol) se mezclaron con etanol (10 ml) y se calentaron a 110 °C durante 40 minutos con irradiación con microondas, y después la temperatura se redujo a temperatura ambiente. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/cloruro de metileno = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-5 (0,11 g, 58 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 651: 4-((4-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

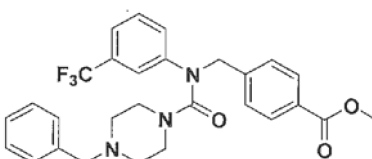


30 El compuesto de Fórmula 12-5 (4-((4-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,11 g, 0,20 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,06 ml, 1,04 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml), después se añadió hidróxido potásico (0,11 g, 2,09 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/cloruro de metileno = 10 %) para dar el compuesto 651 deseado (0,07 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,1 (s a, 1 H), 9,02 (s a, 1 H), 7,66 (d, 2 H, $J = 7,7$ Hz), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,39 - 7,37 (m, 5 H), 4,92 (s, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 3,60 - 3,54 (m, 4 H), 3,16 (s, 4 H), 2,35 (s, 4 H), 2,18 (s, 2 H), 1,52 - 1,47 (m, 2 H), 1,35-1,31 (m, 2 H).

45 Ejemplo 146: Síntesis del compuesto 683

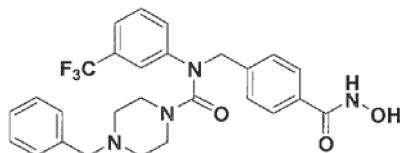
(Fórmula 1-4: 4-((4-bencil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



50

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenilo amino)metil)benzoato de metilo; 0,13 g, 0,27 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,11 g, 0,83 mmol) y 1-bencilpiperazina (0,10 ml, 0,55 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 16 horas. La dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,07 g, 53 %) en forma de un aceite incoloro.

10 (Compuesto 683: 4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

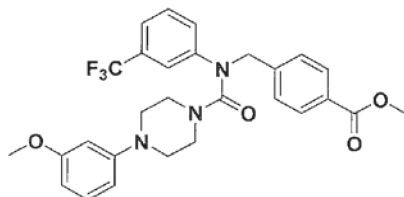


15 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-bencil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,07 g, 0,14 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,045 ml, 0,743 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,08 g, 1,48 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió hidrogenocarbonato sódico saturado (50 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 683 deseado (0,06 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s a, 1 H), 9,03 (s a, 1 H), 7,64 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 5 H), 7,31 - 7,17 (m, 5 H), 4,87 (s, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,17 (s, 4 H), 2,33 (s, 4 H).

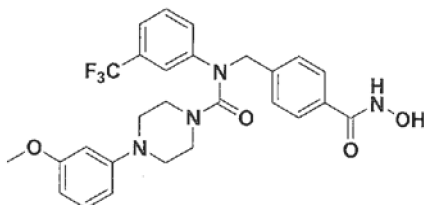
Ejemplo 147: Síntesis del compuesto 684

25 (Fórmula 1-4: 4-((4-(3-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



30 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenilo amino)metil)benzoato de metilo; 0,13 g, 0,28 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,11 g, 0,85 mmol) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (0,10 ml, 0,56 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 16 horas. La dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,07 g, 47 %) en forma de un aceite incoloro.

35 (Compuesto 684: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(3-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



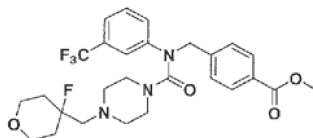
40 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-(3-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,07 g, 0,13 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,04 ml, 0,67 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadió hidróxido potásico (0,07 g, 1,34 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió hidrogenocarbonato sódico saturado (50 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 684 deseado (0,05 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,54 - 7,44 (m, 3 H), 7,39 - 7,34 (m, 3 H), 7,08 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 6,46 - 6,35 (m, 3 H), 4,92 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,30 (s, 4 H), 2,97 (s, 4 H).

Ejemplo 148: Síntesis del compuesto 716

(Fórmula 12-6: 4-((4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

5

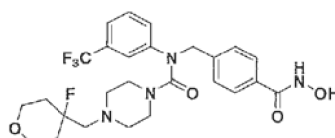


El compuesto de Fórmula 12-5 (4-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,28 g, 0,52 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (15 ml), después se añadió DAST (0,08 ml, 0,58 mmol) a 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-90 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-6 (0,15 g, 54 %) en forma de un líquido incoloro.

10

15

(Compuesto 716: 4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



20

25

30

El compuesto de Fórmula 12-6 (4-((4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,15 g, 0,28 mmol) e hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,08 ml, 1,44 mmol) se disolvieron en MeOH (10 ml), a la mezcla se le añadió hidróxido potásico (0,16 g, 2,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/diclorometano = 10 %) para dar el compuesto 716 deseado (0,06 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

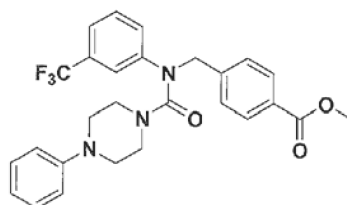
35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s a, 1 H), 9,00 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 7,7 Hz), 7,53 - 7,49 (m, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 5 H), 4,92 (s, 2 H), 3,64 - 3,61 (m, 2 H), 3,52 - 3,49 (m, 2 H), 3,22 - 3,16 (m, 4 H), 2,46 (s, 2 H), 2,33 - 2,29 (m, 4 H), 1,69-1,67 (m, 4 H).

Ejemplo 149: Síntesis del compuesto 717

(Fórmula 1-4: 4-((4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

40

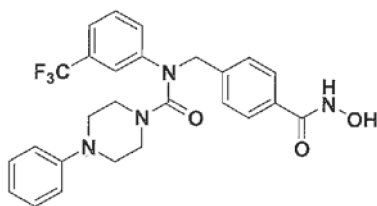


45

50

El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenilo amino)metil)benzoato de metilo; 0,12 g, 0,26 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,10 g, 0,79 mmol) y 1-fenilpiperazina (0,08 ml, 0,56 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 16 horas. La dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 5-70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,07 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

(Compuesto 717: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

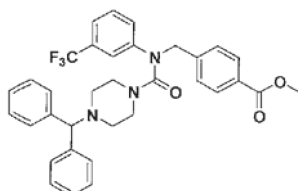


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-benzhidril-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,07 g, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,04 ml, 0,76 mmol) e hidróxido potásico (0,08 g, 1,52 mmol) y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se vertió hidrogenocarbonato sódico saturado (30 ml) en el concentrado y se agitó. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 717 deseado (0,05 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,58 - 7,46 (m, 3 H), 7,39 - 7,31 (m, 3 H), 7,20 - 7,16 (m, 2 H), 6,87 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 6,80 - 6,76 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,32 - 3,30 (m, 4 H), 2,98 - 2,95 (m, 4 H).

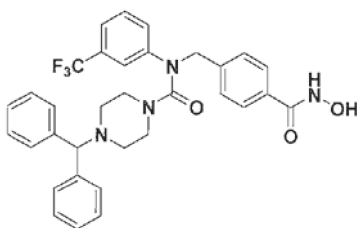
Ejemplo 150: Síntesis del compuesto 718

(Fórmula 1-4: 4-((4-benzhidril-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenilo amino)metil)benzoato de metilo; 0,14 g, 0,29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 ml) y después se añadieron carbonato potásico (0,12 g, 0,88 mmol) y 1-benzhidrilpiperazina (0,15 g, 0,59 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 16 horas. La dimetilformamida se retiró a presión reducida, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 5-70 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,13 g, 77 %) en forma de un aceite incoloro.

(Compuesto 718: 4-benzhidril-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)

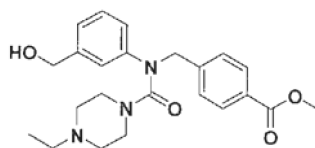


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((4-benzhidril-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,13 g, 0,22 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,07 ml, 1,14 mmol) e hidróxido potásico (0,12 g, 2,28 mmol) y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 718 deseado (0,06 g, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 - 7,59 (m, 2 H), 7,49 - 7,43 (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 7 H), 7,27 - 7,22 (m, 6 H), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,20 (s, 1 H), 3,19 (s a, 4 H), 2,13 (s a, 4 H).

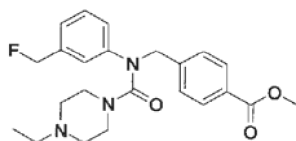
Ejemplo 151: Síntesis del compuesto 765

(Fórmula 10-8: 4-((4-etil-N-(3-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



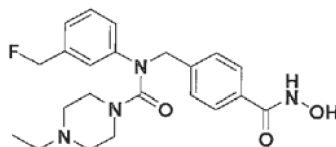
5 El compuesto de Fórmula 10-3 (4-(((3-(hidroximetil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,500 g, 1,15 mmol), 1-etil-piperazina (0,392 g, 3,44 mmol) y carbonato potásico (0,792 g, 5,73 mmol) se mezclaron con N,N-dimetilformaldehído (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 60 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/cloruro de metileno = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-8 (0,252 g, 54 %) en forma de un líquido de color amarillo claro.

(Fórmula 10-9: 4-((4-etil-N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 10-8 (4-((4-etil-N-(3-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,252 g, 0,61 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadieron trifluoruro de dimetilaminoazufre (0,089 ml, 0,67 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; metanol/cloruro de metileno = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-9 (0,210 g, 83 %) en forma de un líquido de color amarillo.

25 (Compuesto 765: 4-etil-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida)

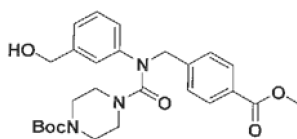


30 El compuesto de Fórmula 10-9 (4-((4-etil-N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,210 g, 0,508 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 3,11 ml, 50,79 mmol) e hidróxido potásico (0,285 g, 5,08 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin proceso de purificación alguno para dar el compuesto 765 deseado (0,137 g, 65,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (s a, 1 H), 9,10 (s a, 1 H), 7,66 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 7,38 - 7,29 (m, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,13 - 7,08 (m, 2 H), 5,37 (d, 2 H, J = 47,5 Hz), 4,88 (s, 2 H), 3,16 (m, 4 H), 2,23 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,17 (m, 4 H), 0,93 (t, 3 H, J = 7,1 Hz). MS (ESI) m/z 415 (M+ + H).

Ejemplo 152: Síntesis del compuesto 766

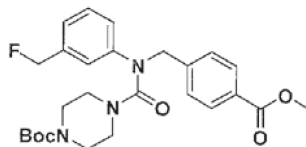
45 (Fórmula 10-10: 4-((3-(hidroximetil)fenil)(4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)



El compuesto de Fórmula 10-3 (4-(((3-(hidroximetil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,000 g, 2,29 mmol), 1-Boc-piperazina (1,280 g, 6,87 mmol) y carbonato potásico (1,583 g, 11,46 mmol) se mezclaron con

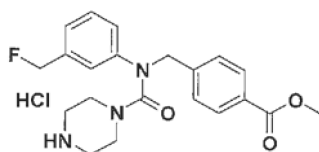
N,N-dimetilformamida (7 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 60 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-60 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-10 (0,263 g, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 10-11: 4-((3-(fluorometil)fenil)(4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo)



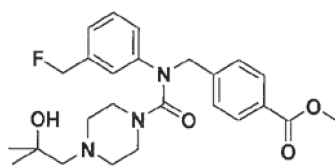
El compuesto de Fórmula 10-10 (4-((3-(hidroximetil)fenil)(4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; 0,263 g, 0,54 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadieron trifluoruro de dimetilaminoazufre (0,079 ml, 0,60 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-11 (0,221 g, 84 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 10-12: clorhidrato de 4-((N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



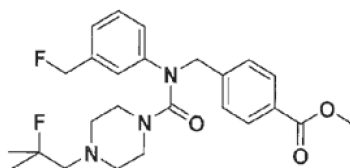
El compuesto de Fórmula 10-11 (4-((3-(fluorometil)fenil)(4-(metoxicarbonil)bencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; 0,221 g, 0,46 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadieron ácido clorhídrico (solución 4 M en 1,4-dioxano; 5,689 ml, 22,76 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, al concentrado se le añadieron acetato de etilo (10 ml) y hexano (30 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-12 (0,160 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 10-13: 4-((N-(3-(fluorometil)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



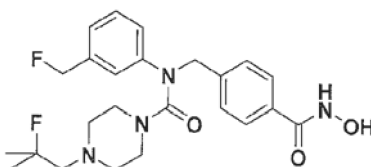
clorhidrato de El compuesto de Fórmula 10-12 (4-((N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,137 g, 0,33 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,289 ml, 3,25 mmol) y carbonato potásico (0,224 g, 1,62 mmol) se mezclaron con etanol (10 ml) y se calentaron a 110 °C durante 20 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió agua en el concentrado obtenido y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin proceso de purificación alguno para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-13 (0,129 g, 87 %) en forma de un líquido de color amarillo claro.

(Fórmula 10-14: 4-((4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 10-13 (4-((N-(3-(fluorometil)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,129 g, 0,28 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, después se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,041 ml, 0,31 mmol) a la solución y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después, se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10-40 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 10-14 (0,111 g, 86 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 766: 4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)piperazin-1-carboxamida)

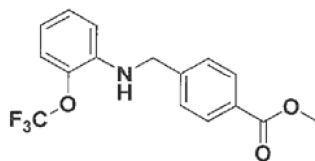


El compuesto de Fórmula 10-14 (4-((4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,111 g, 0,24 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) a temperatura ambiente, después a la solución se le añadieron hidroxilamina (solución acuosa al 50 % en peso; 1,477 ml, 24,16 mmol) e hidróxido potásico (0,136 g, 2,42 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después, el concentrado se obtuvo retirando el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en el concentrado obtenido y después la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó sin proceso de purificación alguno para dar el compuesto 766 deseado (0,087 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s a, 1 H), 9,04 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,37 - 7,32 (m, 3 H), 7,16 (s, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2 H), 5,37 (d, 2 H, J = 47,5 Hz), 4,87 (s, 2 H), 3,16 (m, 4 H), 2,36 (s, 2 H, J = 23,0 Hz), 2,33 (m, 4 H), 1,29 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 461 (M+ + H).

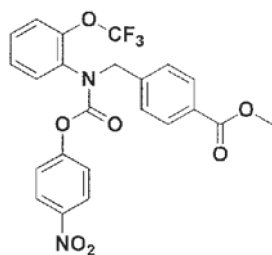
Ejemplo 153: Síntesis del compuesto 771

(Fórmula 1-2: 4-(((2-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



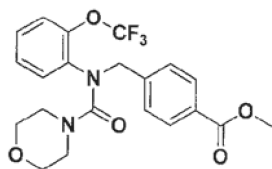
El compuesto de Fórmula 1-1 (2-(trifluorometoxi)anilina; 0,385 ml, 4,625 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,271 g, 5,550 mmol) y DIPEA (1,228 ml, 6,937 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,806 g, 53,6 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 1-3: 4-(((4-(4-nitrofenoxi)carbonil)(2-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



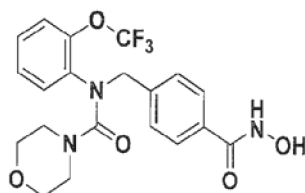
El compuesto de Fórmula 1-2 (metil 4-(((2-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato; 0,806 g, 2,477 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,549 g, 2,725 mmol) y carbonato potásico (0,685 g, 4,955 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (1,172 g, 96,5 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(2-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,172 g, 2,390 mmol), morfolina (2,082 g, 23,899 mmol) y carbonato potásico (1,652 g, 11,950 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,948 g, 90,4 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 771: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida)

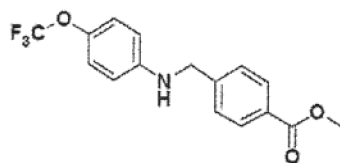


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,948 g, 2,162 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 1,323 ml, 21,624 mmol) e hidróxido potásico (1,213 g, 21,624 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 771 deseado (0,656 g, 69,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,39 - 7,32 (m, 6 H), 4,76 (s, 2 H), 3,36 ~ 3,35 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 440,1 (M+ + H).

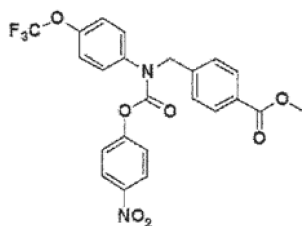
Ejemplo 154: Síntesis del compuesto 772

(Fórmula 1-2: 4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



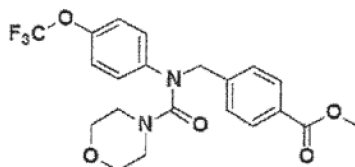
El compuesto de Fórmula 1-1 (4-(trifluorometoxi)anilina; 0,385 ml, 4,625 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,271 g, 5,550 mmol) y DIPEA (1,228 ml, 6,937 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,645 g, 42,8 %) en forma de un líquido incoloro.

(Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



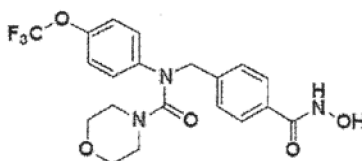
El compuesto de Fórmula 1-2 (metil 4-(((4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato; 0,645 g, 1,981 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,439 g, 2,180 mmol) y carbonato potásico (0,548 g, 3,963 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,633 g, 65,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 1-4: 4-((N-(4-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(4-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,633 g, 1,291 mmol), morfolina (1,125 g, 12,909 mmol) y carbonato potásico (0,892 g, 6,454 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,555 g, 98,1 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 772: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida)



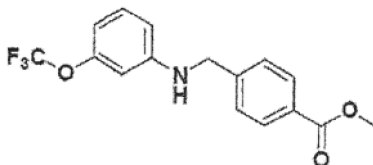
El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(4-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,555 g, 1,266 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,774 ml, 12,660 mmol) e hidróxido potásico (0,710 g, 12,660 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró

y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 772 deseado (0,544 g, 97,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s a, 1 H), 9,78 (s a, 1 H), 7,65 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,42 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,37 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,12 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,91 (s, 2 H), 3,43 (m, 4 H), 3,17 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 440,1 (M⁺ + H).

Ejemplo 155: Síntesis del compuesto 773

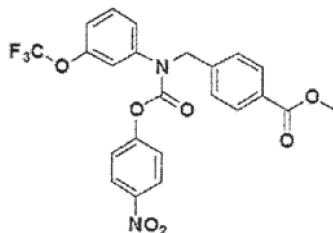
10 (Fórmula 1-2: 4-(((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 1-1 (3-(trifluorometoxi)anilina; 0,385 ml, 4,625 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,271 g, 5,550 mmol) y DIPEA (1,228 ml, 6,937 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,607 g, 40,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

(Fórmula 1-3: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



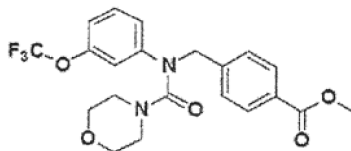
25

El compuesto de Fórmula 1-2 (metil 4-(((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato; 0,607 g, 1,865 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,413 g, 2,051 mmol) y carbonato potásico (0,515 g, 3,730 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,649 g, 71,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

(Fórmula 1-4: 4-((N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

35

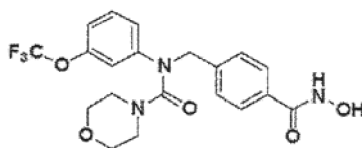


El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,649 g, 1,324 mmol), morfolina (1,154 g, 13,243 mmol) y carbonato potásico (0,915 g, 6,621 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,512 g, 88,2 %) en forma de un líquido incoloro.

40

45

(Compuesto 773: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida)

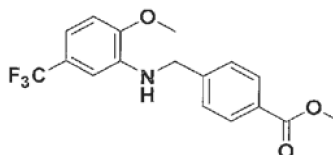


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,512 g, 1,168 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,714 ml, 11,679 mmol) e hidróxido potásico (0,655 g, 11,679 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 773 deseado (0,417 g, 81,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s a, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 7,67 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,31 ~ 7,24 (m, 4 H), 4,88 (s, 2 H), 3,42 (m, 4 H), 3,15 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 440,1 ($M^+ + H$).

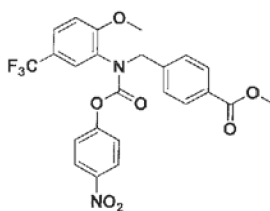
Ejemplo 156: Síntesis del compuesto 774

(Fórmula 1-2: 4-(((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



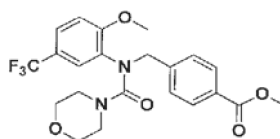
El compuesto de Fórmula 1-1 (2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina; 0,385 ml, 4,625 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,271 g, 5,550 mmol) y DIPEA (1,228 ml, 6,937 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,607 g, 40,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 1-3: 4-(((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil) amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-2 (4-(((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,607 g, 1,865 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,413 g, 2,051 mmol) y carbonato potásico (0,515 g, 3,730 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,649 g, 71,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

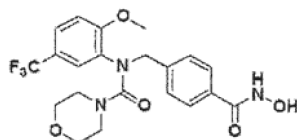
(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil) amino)metil)benzoato de metilo; 0,649 g, 1,324 mmol), morfolina (1,154 g, 13,243 mmol) y carbonato potásico (0,915 g, 6,621 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después,

la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,512 g, 88,2 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 774: N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida)

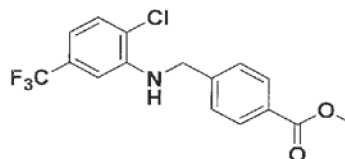


El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,512 g, 1,168 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,714 ml, 11,679 mmol) e hidróxido potásico (0,655 g, 11,679 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 774 deseado (0,417 g, 81,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s a, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 7,67 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,31 ~ 7,24 (m, 4 H), 4,88 (s, 2 H), 3,42 (m, 4 H), 3,15 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 454,1 ($M^+ + H$).

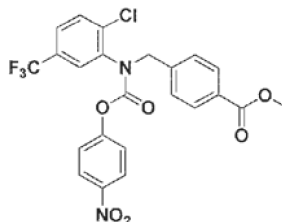
Ejemplo 157: Síntesis del compuesto 776

(Fórmula 1-2: 4-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo)



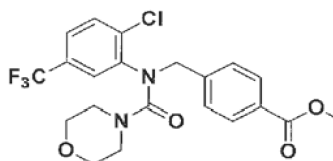
El compuesto de Fórmula 1-1 (2-cloro-5-(trifluorometil)anilina; 0,352 ml, 2,557 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,703 g, 3,068 mmol) y DIPEA (0,679 ml, 3,835 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,752 g, 85,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 1-3: 4-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-2 (4-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,752 g, 2,188 mmol), 4-nitrofenilo cloroformiato (0,485 g, 2,407 mmol) y carbonato potásico (0,605 g, 4,376 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,903 g, 81,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

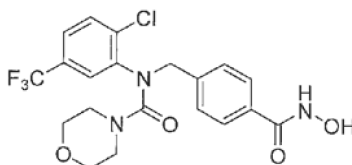
(Fórmula 1-4: 4-((N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,903 g, 1,775 mmol), morfolina (1,546 g, 17,747 mmol) y carbonato potásico (1,226 g, 8,873 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,582 g, 71,8 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 776: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida)

15

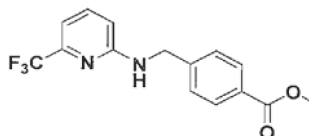


20 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,582 g, 1,274 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,779 ml, 12,740 mmol) e hidróxido potásico (0,715 g, 12,740 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 776 deseado (0,521 g, 89,3 %) en forma de un sólido de color marfil.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s a, 1 H), 8,67 (s a, 1 H), 7,76 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,65 (s, 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 8,1 Hz), 4,82 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 3,13 ~ 3,12 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 458,0 (M⁺ + H).

30 Ejemplo 158: Síntesis del compuesto 778

(Fórmula 7-4: 4-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)

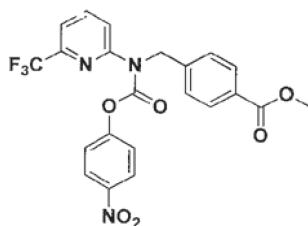


35 El compuesto de Fórmula 7-3 (6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,500 g, 3,084 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,413 g, 6,169 mmol) y DIPEA(1,092 ml, 6,169 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-4 (0,588 g, 61,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

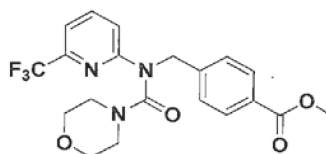
(Fórmula 7-5: 4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo)

45



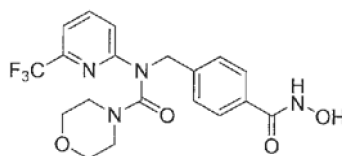
5 El compuesto de Fórmula 7-4 (4-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,588 g, 1,895 mmol),
 cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,420 g, 2,085 mmol) y carbonato potásico (0,524 g, 3,790 mmol) se disolvieron en
 acetronitrilo (10 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, se vertió
 10 agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó
 con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después
 se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice;
 acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-5 (0,295 g, 32,7 %) en forma de un
 líquido de color amarillo.

(Fórmula 7-6: 4-((N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



15 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo;
 0,295 g, 0,621 mmol), morfolina (0,541 ml, 6,206 mmol) y carbonato potásico (0,429 g, 3,103 mmol) se disolvieron en
 N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 hora. Después,
 20 se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica
 se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró
 y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna
 (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,112 g, 42,6 %) en forma de
 un líquido incoloro.

25 (Compuesto 778: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida)

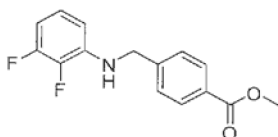


30 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo;
 0,112 g, 0,265 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,162 ml, 2,645 mmol) e hidróxido potásico
 (0,148 g, 2,645 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura
 durante 1 hora. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo.
 Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de
 35 magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por
 cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50-80 %) para dar el compuesto 778 deseado (0,072 g,
 64,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,70 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,53 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,35 (d, 1 H,
 $J = 7,4$ Hz), 7,24 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 5,11 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H, $J = 4,7$ Hz), 3,36 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz); MS (ESI) m/z
 425,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

40 Ejemplo 159: Síntesis del compuesto 791

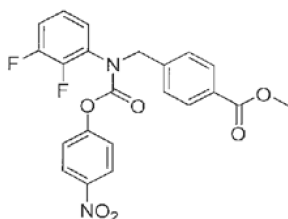
(Fórmula 1-2: 4-(((2,3-difluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo)



45

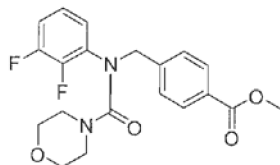
El compuesto de Fórmula 1-1 (2,3-difluoroanilina (0,300 g, 2,324 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,639 g, 2,788 mmol) y DIPEA (0,809 ml, 4,647 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 17 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 10 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-2 (0,284 g, 44,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Fórmula 1-3: 4-(((2,3-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo)



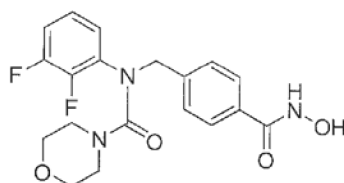
El compuesto de Fórmula 1-2 (4-(((2,3-difluorofenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,275 g, 0,992 mmol), clorofornio de 4-nitrofenilo (0,240 g, 1,190 mmol) y carbonato potásico (0,274 g, 1,948 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 20 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-3 (0,177 g, 40,3 %) en forma de un aceite incoloro.

(Fórmula 1-4: 4-((N-(2,3-difluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((2,3-difluorofenil)((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,170 g, 0,384 mmol), morfolina (0,338 ml, 3,843 mmol) y carbonato potásico (0,265 g, 1,921 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml) a 50 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 18 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,113 g, 75,3 %) en forma de un líquido incoloro.

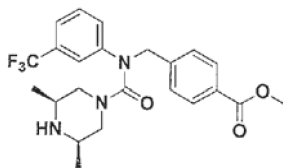
(Compuesto 791: N-(2,3-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)morfolin-4-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((N-(2,3-difluorofenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,105 g, 0,269 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,329 ml, 5,379 mmol) e hidróxido potásico (0,151 g, 2,690 mmol) se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en la solución de reacción y la capa orgánica se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto 791 deseado (0,074 g, 70,3 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS (ESI) m/z 392,13 (M+ + H).

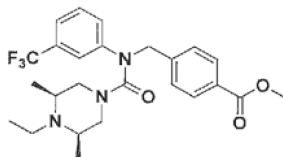
Ejemplo 160: Síntesis del compuesto 797

(Fórmula 12-7: 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



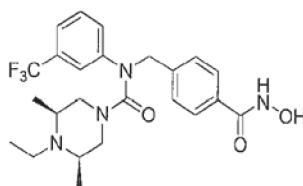
5 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 1,263 g, 2,662 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (1,520 g, 13,309 mmol) y carbonato potásico (0,736 g, 5,323 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20-50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-7 (0,726 g, 60,7 %) en forma de un líquido de color amarillo.

15 (Fórmula 12-8: 4-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



20 El compuesto de Fórmula 12-7 (4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,445 mmol), yodoetano (0,107 ml, 1,335 mmol) y carbonato potásico (0,184 g, 1,335 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (10 ml) y se calentaron a 120 °C durante 20 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 30-80 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-8 (0,109 g, 51,3 %) en forma de un líquido incoloro.

30 (Compuesto 797: (3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil) fenil)piperazin-1-carboxamida)

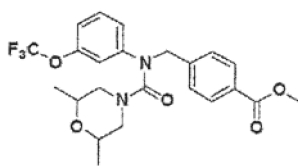


35 El compuesto de Fórmula 12-8 (4-(((3S,5R)-4-etil-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,109 g, 0,228 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,140 ml, 2,283 mmol) e hidróxido potásico (0,128 g, 2,283 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, al concentrado se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto 797 deseado (0,071 g, 65,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,55 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,45 ~ 7,42 (m, 5 H), 4,98 (s, 2 H), 3,65 (d, 2 H, J = 11,6 Hz), 2,89 (q, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,52 ~ 2,42 (m, 4 H), 0,96 (d, 6 H, J = 5,8 Hz), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); MS (ESI) m/z 479,1 (M⁺ + H).

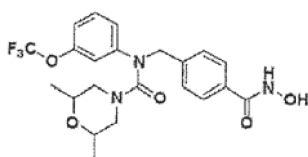
45 Ejemplo 161: Síntesis del compuesto 800

(Fórmula 1-4: 4-((2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(3-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,408 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (0,235 g, 2,039 mmol) y carbonato potásico (0,169 g, 1,224 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 40 °C y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El
10 concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,166 g, 87,3 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 800: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida)

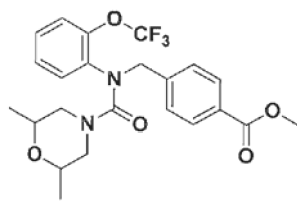


15 El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,166 g, 0,356 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,218 ml, 3,559 mmol) e hidróxido potásico (0,200 g, 3,559 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Después, el disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, al
20 concentrado se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto 800 deseado (0,098 g, 59,0 %) en forma de un sólido de color marfil claro.

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,43 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,43 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,16 (ddd, 1 H, J = 8,2, 2,0, 0,8 Hz), 7,06 (d, 1 H, J = 0,9 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 1,0 Hz), 4,96 (s, 2 H), 3,66 (d, 2 H, J = 12,4 Hz), 3,44 ~ 3,40 (m, 2 H), 2,38 (dd, 2 H, J = 13,2, 10,6 Hz), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 468,1 (M+ + H).

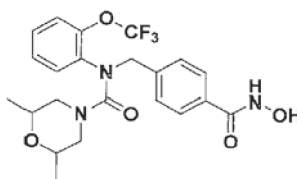
Ejemplo 162: Síntesis del compuesto 801

30 (Fórmula 1-4: 4-((2,6-dimetil-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



35 El compuesto de Fórmula 1-3 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(2-(trifluorometoxi)fenil)amino)metil)benzoato de metilo; 0,300 g, 0,612 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (0,352 g, 3,059 mmol) y carbonato potásico (0,254 g, 1,835 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 1-4 (0,116 g, 40,7 %) en forma de
40 un líquido de color amarillo.

(Compuesto 801: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetil-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida)



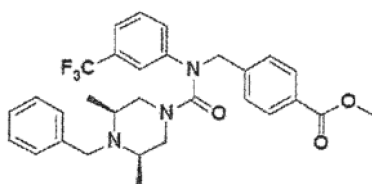
45

El compuesto de Fórmula 1-4 (4-((2,6-dimetil-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,116 g, 0,249 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,152 ml, 2,487 mmol) e hidróxido potásico (0,140 g, 2,487 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (Waters, C18; acetonitrilo / solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 % = 5-70 %) y se concentró con un cartucho SPE para dar el compuesto deseado del compuesto 801 (0,020 g, 17,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,40 ~ 7,32 (m, 6 H), 4,73 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,25 ~ 3,18 (m, 2 H), 2,25 (dd, 2 H, J = 13,0, 10,7 Hz), 0,92 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 468,1 (M+ + H).

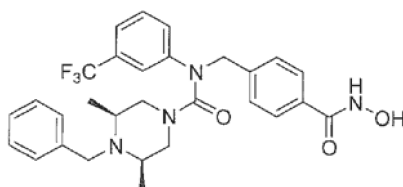
Ejemplo 163: Síntesis del compuesto 802

(Fórmula 12-8: 4-(((3S,5R)-4-bencil-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 12-7 (4-(((3S,SR)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,445 mmol), (bromometil)benceno (2,324 g, 1,335 mmol) y carbonato potásico (0,184 g, 1,335 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (3 ml) y se calentaron a 120 °C durante 40 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-8 (0,113 g, 47,1 %) en forma de un líquido incoloro.

(Compuesto 802: (3S,5R)-4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



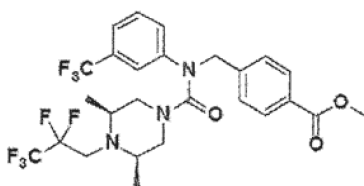
El compuesto de Fórmula 12-8 (4-(((3S,5R)-4-bencil-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,113 g, 0,209 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,128 ml, 2,094 mmol) e hidróxido potásico (0,118 g, 2,094 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 3 horas. Después, el disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, al concentrado se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto 802 deseado (0,010 g, 8,8 %) en forma de un sólido de color marfil.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,50 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,39 ~ 7,38 (m, 3 H), 7,31 ~ 7,25 (m, 6 H), 7,18 ~ 7,15 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,38 ~ 2,29 (m, 2 H), 0,81 (s, 3 H), 0,79 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 541,1 (M+ + H).

Ejemplo 164: Síntesis del compuesto 803

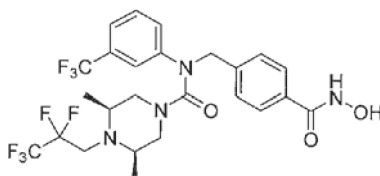
(Fórmula 12-8: 4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)

50



El compuesto de Fórmula 12-7 (4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,200 g, 0,445 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (0,221 ml, 1,335 mmol) y carbonato potásico (0,184 g, 1,335 mmol) se mezclaron con acetonitrilo (3 ml) y se calentaron a 120 °C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 20 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 12-8 (0,042 g, 16,2 %) en forma de un líquido incoloro.

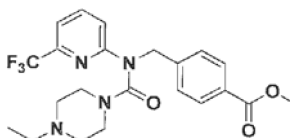
(Compuesto 803: (3S,5R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida)



El compuesto de Fórmula 12-8 (4-(((3S,5R)-3,5-dimetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,042 g, 0,072 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,044 ml, 0,722 mmol) e hidróxido potásico (0,041 g, 0,722 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, al concentrado se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto 803 deseado (0,016 g, 38,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,53 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,43 ~ 7,38 (m, 5 H), 4,96 (s, 2 H), 3,59 (d, 2 H, J = 12,5 Hz), 2,63 ~ 2,53 (m, 4 H), 1,36 ~ 1,31 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 583,2 (M+ + H).

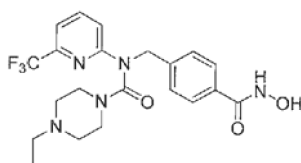
Ejemplo 165: Síntesis del compuesto 826

(Fórmula 7-6: 4-((4-etil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,500 g, 1,052 mmol), 1-etilpiperazina (0,240 g, 2,104 mmol) y carbonato potásico (0,291 g, 2,104 mmol) se mezclaron con N,N-dimetilformamida (3 ml) y se calentaron a 150 °C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,276 g, 58,2 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 826: 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida)

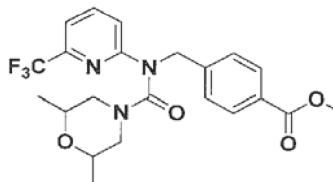


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((4-etil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,276 g, 0,613 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,375 ml, 6,127 mmol) e hidróxido potásico (0,344 g, 6,127 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción, al concentrado se le añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 826 deseado (0,089 g, 32,2 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (t, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,71 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 7,20 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 5,10 (s, 2 H), 3,40 (t, 4 H, $J = 4,9$ Hz), 2,40 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz), 2,35 (t, 4 H, $J = 5,0$ Hz), 1,07 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz); MS (ESI) m/z 452,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

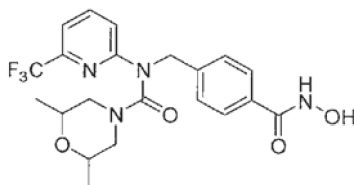
Ejemplo 166: Síntesis del compuesto 827

(Fórmula 7-6: 4-((2,6-dimetil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,100 g, 0,210 mmol), 2,6-dimetilmorfolina (0,048 g, 0,421 mmol) y carbonato potásico (0,058 g, 0,421 mmol) se mezclaron con N,N-dimetilformamida (3 ml) y se calentaron a 150 °C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,076 g, 79,7 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 827: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-2,6-dimetil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida)

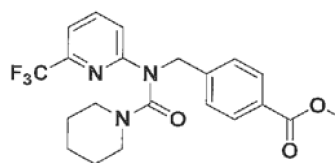


El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((2,6-dimetil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,076 g, 0,168 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,103 ml, 1,684 mmol) e hidróxido potásico (0,094 g, 1,684 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción, al concentrado se le añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto 827 deseado (0,042 g, 55,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (t, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,70 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,36 (d, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 7,21 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 5,12 (s, 2 H), 3,71 (d, 2 H, $J = 12,5$ Hz), 3,45 ~ 3,38 (m, 2 H), 2,53 (dd, 2 H, $J = 10,7, 13,1$ Hz), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 453,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

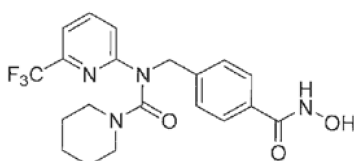
Ejemplo 167: Síntesis del compuesto 828

(Fórmula 7-6: 4-((N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo)



5 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,100 g, 0,210 mmol), piperidina (0,036 g, 0,421 mmol) y carbonato potásico (0,058 g, 0,421 mmol) se mezclaron con N,N-dimetilformamida (3 ml) y se calentaron a 150 °C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,063 g, 71,1 %) en forma de un líquido de color amarillo.

(Compuesto 828: N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida)

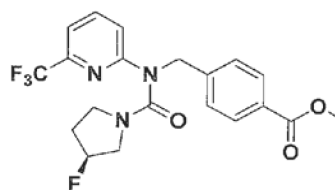


15 El compuesto de Fórmula 7-6 (4-(((N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo; 0,063 g, 0,149 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,091 ml, 1,495 mmol) e hidróxido potásico (0,084 g, 1,495 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción, al concentrado se le añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto 828 deseado (0,017 g, 26,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 2 H, J = 8,3 Hz), 7,54 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,16 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 5,11 (s, 2 H), 3,50 ~3,39 (m, 4 H), 1,65 ~ 1,53 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 423,1 (M+ + H).

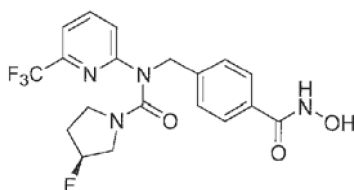
25 Ejemplo 168: Síntesis del compuesto 829

(Fórmula 7-6: 4-(((3-fluoro-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo)



30 El compuesto de Fórmula 7-5 (4-(((4-nitrofenoxi)carbonil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)benzoato de metilo; 0,100 g, 0,210 mmol), (S)-3-fluoropirrolidina (0,037 g, 0,421 mmol) y carbonato potásico (0,058 g, 0,421 mmol) se mezclaron con N,N-dimetilformamida (3 ml) y se calentaron a 150 °C durante 30 minutos con irradiación con microondas. Después, la temperatura se redujo a temperatura ambiente y la reacción se completó. Después, se vertió agua en la mezcla de reacción y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó y se concentró por cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo/hexano = 50 %) para dar el compuesto deseado de Fórmula 7-6 (0,077 g, 85,4 %) en forma de un líquido de color amarillo.

35 (Compuesto 829: (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)encil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida)



45

El compuesto de Fórmula 7-6 (4-((3-fluoro-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamido)metil)benzoato de (S)-metilo; 0,100 g, 0,235 mmol), hidroxilamina (solución acuosa al 50,0 % en peso; 0,144 ml, 2,351 mmol) e hidróxido potásico (0,132 g, 2,351 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) a temperatura ambiente y se agitaron a la misma temperatura durante 1 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción, al concentrado se le añadió la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y se agitó. Después, el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para dar el compuesto 829 deseado (0,051 g, 51,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

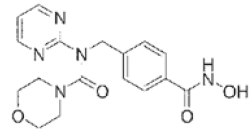
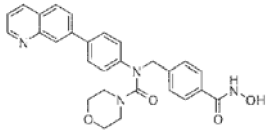
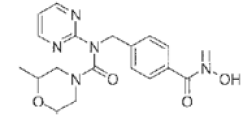
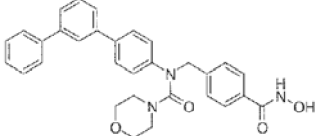
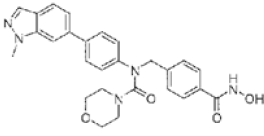
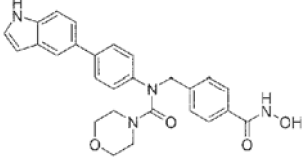
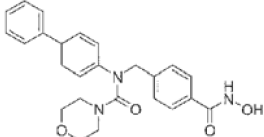
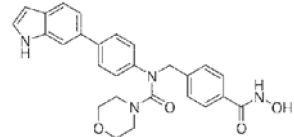
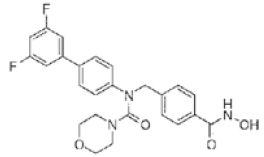
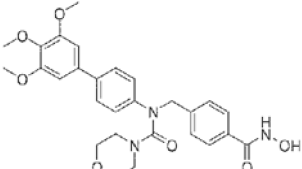
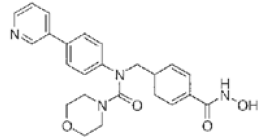
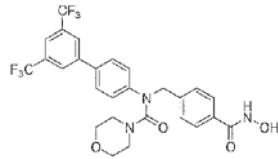
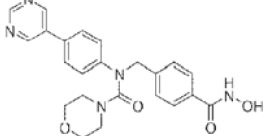
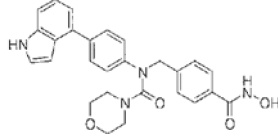
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 7,89 (t, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,68 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,53 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (d, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 7,24 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz), 5,14 (s, 2 H), 3,56 ~ 3,38 (m, 5 H), 2,21 ~ 1,92 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 427,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Una fórmula estructural del compuesto se muestra de la tabla 1 a la tabla 13.

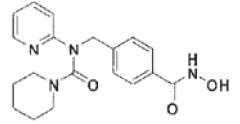
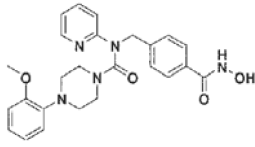
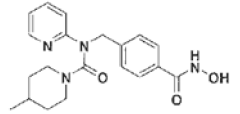
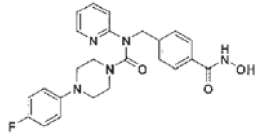
[Tabla 1]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
252		262	
253		263	
254		279	
255		280	
256		281	
260		309	
261		311	

[Tabla 2]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
312		334	
313		335	
329		336	
330		337	
331		338	
332		339	
333		340	

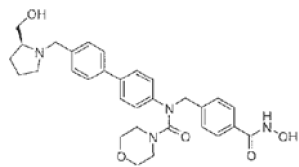
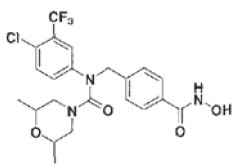
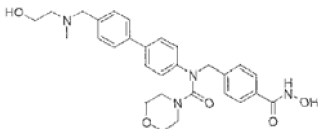
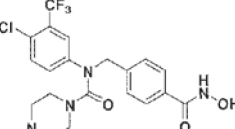
[Tabla 3]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
341		356	
342		357	

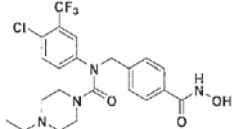
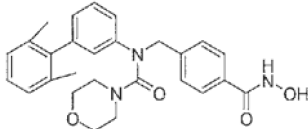
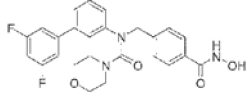
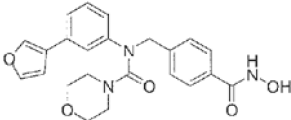
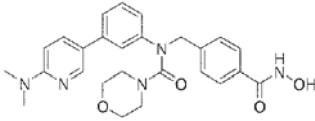
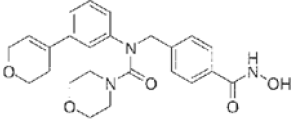
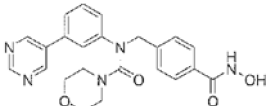
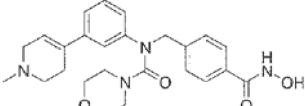
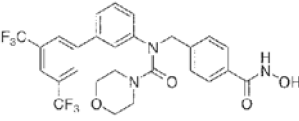
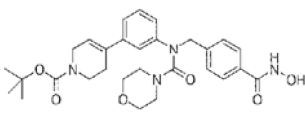
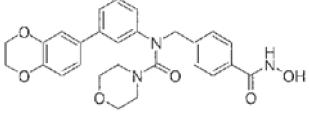
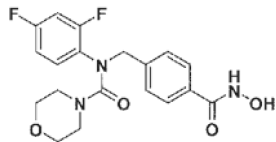
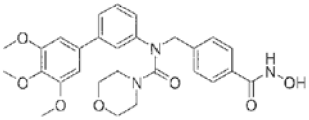
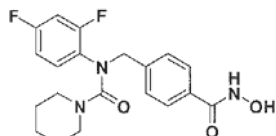
Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
343		358	
352		370	
353		371	
354		372	
355		374	

[Tabla 4]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
376		385	
377		386	
379		389	
380		390	
381		391	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
382		392	
383		393	

[Tabla 5]

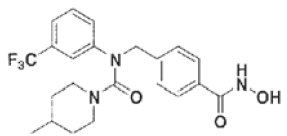
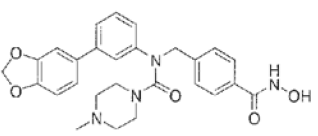
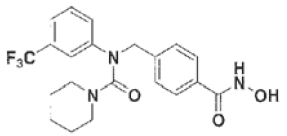
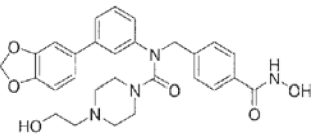
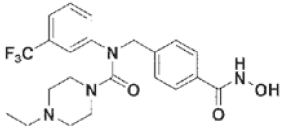
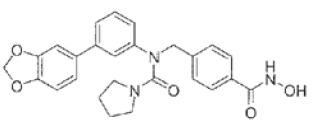
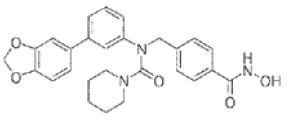
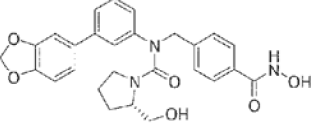
Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
394		401	
395		402	
396		403	
397		404	
398		405	
399		413	
400		414	

[Tabla 6]

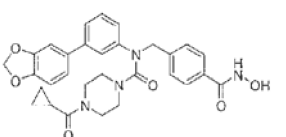
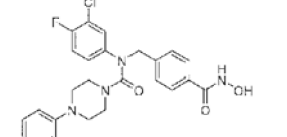
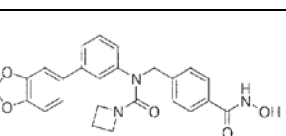
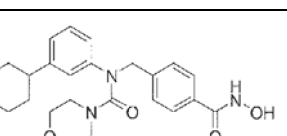
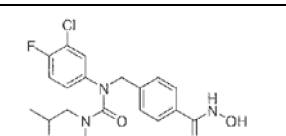
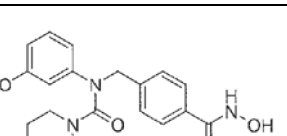
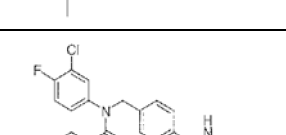
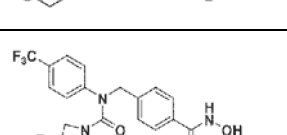
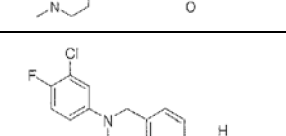
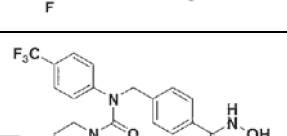
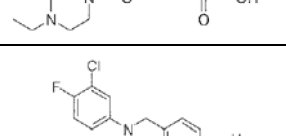
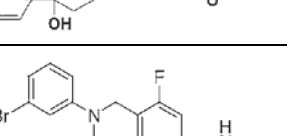
Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
415		440	
416		441	
418		450	
419		451	
420		453	
438		454	
439		455	

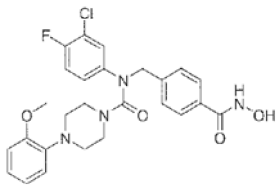
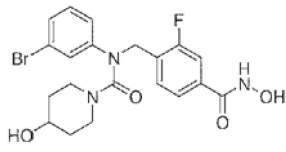
[Tabla 7]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
456		463	
457		464	
458		465	

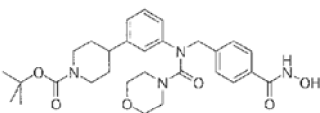
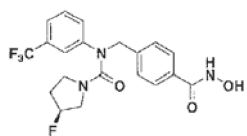
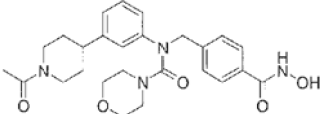
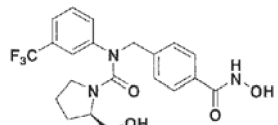
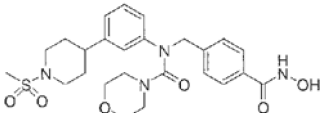
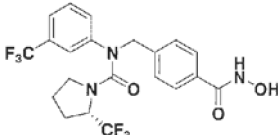
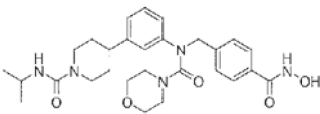
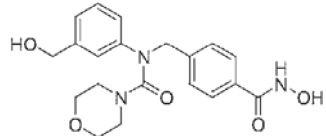
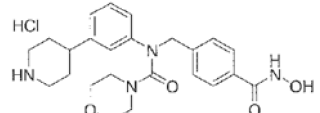
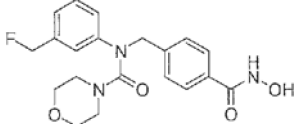
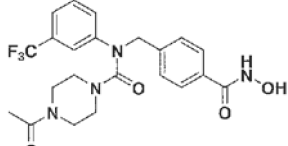
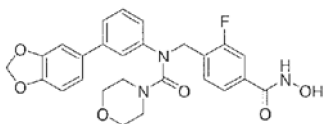
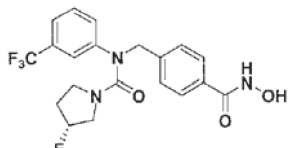
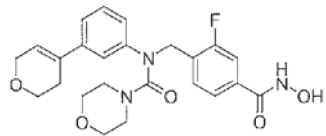
Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
459		466	
460		467	
461		468	
462		469	

[Tabla 8]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
470		482	
471		483	
477		484	
478		485	
479		486	
480		487	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
481		488	

[Tabla 9]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
489		496	
490		497	
491		498	
492		499	
493		500	
494		511	
495		512	

[Tabla 10]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
513		529	
514		530	
517		531	
518		532	
520		533	
521		543	
522		544	

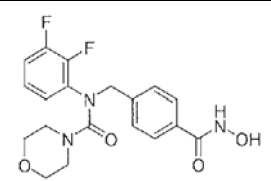
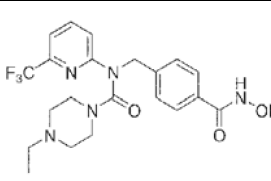
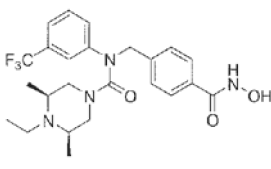
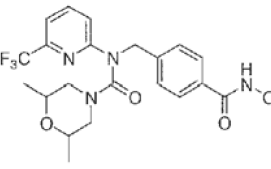
[Tabla 11]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
545		716	
577		717	

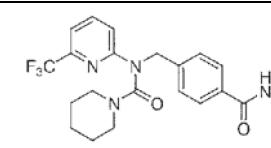
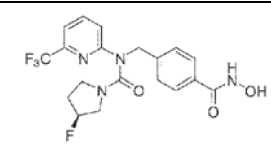
Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
578		718	
580		765	
651		766	
683		771	
684		772	

[Tabla 12]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
773		800	
774		801	
776		802	
778		803	

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
791		826	
797		827	

[Tabla 13]

Compuesto	Fórmula estructural	Compuesto	Fórmula estructural
828		829	

Protocolos para medición y análisis de actividades de compuestos de la invención

5

Ejemplo 170: Determinación de la inhibición de actividades HDAC (in vitro)

10

Los inhibidores selectivos de la HDAC6 son críticos para la selectividad de la inhibición de la HDAC1, que produce efectos secundarios y, por lo tanto, se determinó la selectividad de enzimas HDAC1/6 y la selectividad celular (HDAC1: Acetilación de histona/HDAC6: Acetilación de tubulina).

1. Ensayo de actividades HDAC (HDAC1 y HDAC6)

15

Las actividades inhibitoras de HDAC de materiales de ensayo se midieron usando el kit de ensayo de descubrimiento de fármacos fluorimétrico de HDAC1 (Enzofluorescencias: BML-AK511) y una HDAC6 recombinante humana (Calbiochem: 382180). En el ensayo de HDAC1, las muestras se trataron con concentraciones de 100, 1000 y 10000 nM, y en el ensayo de HDAC6, las muestras se trataron con concentraciones de 0,1, 1, 10, 100 y 1000 nM. Después del tratamiento de las muestras, las muestras se hicieron reaccionar a 37 °C durante 60 minutos, se trataron con un revelador y después se hicieron reaccionar a 37 °C durante 30 minutos. Después, se midió la intensidad de fluorescencia (Ex 390, Em 460) usando el FlexStatin 3 (Molecular device).

20

Los resultados se muestran en la tabla 14.

25

Tal como se muestra en la Tabla 14, los nuevos derivados de urea de la presente invención presentan una excelente selectividad por la enzima HDAC1/6.

[Tabla 14] actividades inhibitoras de HDAC (HDAC 1, 6)

Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)	Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)
252	0,006	0,151	376	0,004	ND
254	0,002	0,173	377	0,005	ND
256	0,001	0,148	379	0,004	ND
260	0,007	0,551	385	0,005	0,976
261	0,002	0,072	386	0,006	4,04
262	0,001	0,164	389	0,037	7,83
263	0,002	0,075	390	0,020	6,22
279	0,001	0,292	391	0,003	2,12
280	0,005	1,26	392	0,005	2,87
281	0,027	3,91	393	0,005	1,11
309	0,003	ND	394	0,011	2,59
311	0,013	22,9	395	0,005	0,489

ES 2 697 775 T3

Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)	Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)
312	0,007	22,7	396	0,005	0,257
313	0,007	35,9	397	0,014	1,0
352	0,007	4,62	398	0,032	4,45
353	0,010	4,53	399	0,007	0,302
354	0,009	3,91	400	0,008	0,770
355	0,005	2,34	401	0,008	1,79
356	0,004	3,82	402	0,003	0,170
357	0,003	3,28	403	0,001	0,453
358	0,009	4,17	404	0,016	3,50
370	0,001	0,710	405	0,003	1,45
371	0,020	1,33	413	0,0004	0,860
372	0,001	0,212	414	0,001	1,17
415	0,005	1,22	465	0,009	2,28
416	0,002	0,930	466	0,003	0,408
418	0,002	0,190	467	0,001	0,240
419	0,005	0,460	468	0,010	12,3
420	0,004	0,310	469	0,012	5,34
438	0,004	1,74	470	0,001	0,635
439	0,002	0,632	471	0,014	1,15
440	0,002	0,988	478	0,009	0,190
441	0,002	0,447	479	0,007	0,280
450	0,005	6,40	480	0,018	1,07
451	0,005	4,81	481	0,015	2,08
453	0,003	0,604	482	0,001	0,680
454	0,005	1,32	483	0,007	0,840
455	0,006	1,98	484	0,002	0,680
456	0,003	1,27	485	0,008	0,860
457	0,005	3,36	486	0,006	1,45
458	0,001	0,474	487	0,007	0,178
459	0,014	7,35	488	0,0005	1,17
460	0,003	2,37	489	0,0005	1,22
461	0,001	2,72	490	0,019	0,703
462	0,014	1,93	491	0,009	3,22
463	0,003	0,284	492	0,002	1,26
464	0,010	1,17	493	0,011	0,883
494	0,001	0,692	580	0,021	0,667
495	0,011	3,33	651	0,0046	0,765
496	0,001	1,12	683	0,0014	0,545
497	0,002	0,936	684	0,019	4,981
498	0,027	4,71	716	0,0064	0,727
499	0,005	3,63	717	0,024	2,372
500	0,003	1,00	718	0,405	8,541
511	0,012	0,636	765	0,0018	0,433
512	0,014	1,45	766	0,003	0,838
513	0,015	0,654	771	0,0645	>10
514	0,015	1,24	772	0,0025	0,349
517	0,028	0,427	773	0,0028	0,312
518	0,014	0,495	774	0,119	12,294
520	0,036	1,172	776	0,0315	1,983

Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)	Compuesto	HDAC6 (uM)	HDAC1 (uM)
521	0,010	0,261	778	0,011	6,435
522	0,011	0,177	791	0,0011	0,585
529	0,002	0,574	797	0,002	1,601
530	0,0014	0,161	800	0,078	0,633
531	0,0051	1,820	801	0,0597	14,925
532	0,0019	0,577	802	0,0094	1,596
533	0,0045	1,888	803	0,213	5,323
543	0,009	0,447	826	0,0118	1,853
544	0,021	0,503	827	0,0247	1,743
545	0,017	0,545	828	0,0367	4,142
577	0,0012	1,004	829	0,0082	1,603
578	0,0093	1,254			

Se confirmaron las actividades inhibitoras de los compuestos 255 y 374 sobre todas las HDAC (por Reaction Biology Corp.). Los resultados se muestran en la tabla 15:

5

[Tabla 15] Actividades inhibitoras de HDAC de los compuestos 255 y 374

uM	255	374
HDAC 1	0,16	2,12
HDAC 2	0,69	4,88
HDAC 3	1,63	10,3
H DAC 4	6,86	16,4
HDAC 5	8,27	ND
HDAC 6	0,001	0,005
HDAC 7	1,50	5,25
HDAC 8	0,65	2,07
HDAC 9	3,52	10,3
HDAC 10	1,47	16,2
HDAC 11	0,78	8,42
Selectividad (HDAC6/1)	160	424

Tal como se muestra en la Tabla 15, se observó que el compuesto 255 tenía una selectividad de 160 veces por HDAC6: 0,001 uM y HDAC1: 0,16 uM y el compuesto 374 tenía una selectividad de 424 veces por HDAC6: 0,005 uM y HDAC1: 2,12 uM.

10

2. Determinación de la acetilación de tubulina, histona H3 e histona H4 en células

Para determinar la selectividad por HDAC6 en células, se midieron los niveles de acetilación de tubulina, histona H3 e histona H4 dependiendo de la concentración de compuestos mediante transferencia de Western.

15

Se sembraron células RPMI8226 (1,0 x 10⁶ células/pocillo) en placas de seis pocillos y se trataron con fármacos (Compuestos 255 y 374) a cada concentración. Después de 24 horas, las proteínas se extrajeron con tampón RIPA y se cuantificaron por el método de Bradford. Se lisaron 25 µg de proteína en tampón de muestra, se sometieron a electroforesis en un gel en gradiente del 4-12 % y después se transfirieron a membranas de nitrocelulosa durante 50 minutos. Después, la proteína transferida se bloqueó con leche desnatada al 5 % durante 1 hora. Se añadieron anticuerpos anti-acetil H3 (1:2,000), anti-acetil H4 (1:5,000), anti-acetil tubulina (1:5,000) y anti-β-actina (1:10,000) en leche desnatada al 5 % y las membranas se sumergieron en leche desnatada, se hicieron reaccionar a 4 °C durante 16 horas y después se lavaron tres veces durante 10 minutos cada vez con TBS-T 1X. Después, se añadió anticuerpo IgG-HRP (1:5,000) en leche desnatada al 5 % y posteriormente las membranas se sumergieron en la leche desnatada, se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se lavaron tres veces durante -10 minutos cada vez con TBS-T 1X. Después, se determinaron los niveles de acetilación con un LAS 3000 usando solución de ECL.

25

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

Como se muestra en las figuras 1 y 2, se observó que el compuesto 255 (FIG. 1) y el compuesto 374 (FIG. 2) tenían excelentes actividades a bajas concentraciones, ya que la acetilación de tubulina (HDAC6) se expresó a una baja concentración de aproximadamente 10 nM. Por el contrario, se observó que el compuesto 255 y el compuesto 374 tenían una actividad pequeña o nula a bajas concentraciones, ya que la acetilación de histona (HDAC1) se expresó a una concentración de 1 μ M de compuesto 255 y 10 μ M de compuesto 374. Por lo tanto, a partir de la diferencia en la concentración expresada de tubulina e histona, se observó que los nuevos compuestos de urea de la presente invención tienen una excelente selectividad celular.

Ejemplo 170: Eficacia de los compuestos 254, 255 y 374 en modelos de artritis inducida por colágeno

Se determinó la eficacia de los nuevos derivados de urea de la presente invención sobre el tratamiento de la artritis en modelos de artritis inducida por colágeno.

Se preparó una emulsión mezclando colágeno bovino de tipo II (Chondrex) y adyuvante completo de Freund (Chondrex) a una relación de 1:1 hasta que se midió la viscosidad usando una pipeta de 1 ml. Cada 100 μ l de emulsión se inyectó por vía intradérmica en la cola de ratones DBA/1J para la primera inmunización. Después de 21 días, se preparó una emulsión mezclando colágeno bovino de tipo II y adyuvante incompleto de Freund (Chondrex) a una relación de 1:1 por el mismo método que se ha indicado anteriormente. Cada 100 μ l de emulsión se inyectó por vía intradérmica en la parte superior de la cola de ratones DBA/1J para la segunda inmunización de refuerzo. Después de la segunda inmunización de refuerzo, los ratones se agruparon según el peso corporal, se administró el fármaco de ensayo a cada grupo y los efectos de los fármacos de ensayo se midieron midiendo la puntuación clínica y el peso corporal. Las puntuaciones clínicas se asignaron de 0 a 4, y la puntuación clínica total se determinó evaluando el pie de cada ratón y sumando las puntuaciones (normal: 0, el edema más grave: 16). Es decir, la eficacia en los modelos de artritis se evaluó con la gravedad del edema de la articulación, y se asignó una puntuación superior al edema más grave.

Los resultados experimentales anteriores se muestran en las figuras 3 y 4.

Como se muestra en la figura 3, la puntuación clínica del grupo de vehículo fue de 11,6 y la del grupo tratado con compuesto 254 en una cantidad de 30 mg/kg dos veces al día fue de 6,4, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en más de un 40 %. Además, las puntuaciones clínicas de los grupos tratados con compuesto 255 en una cantidad de 10 y 30 mg/kg dos veces al día fueron de 5,2 y 6,5, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en más de un 50 %. Además, como se muestra en la figura 4, la puntuación clínica del grupo de vehículo (v) fue de 6,7 y las del grupo tratado con compuesto 374 a diferentes concentraciones fueron de 2,8 y 2,5, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en más de un 60 %. Es decir, se observó edema grave en el grupo de vehículo no tratado con fármacos, mientras que el edema se redujo significativamente en el grupo tratado con los nuevos compuestos de urea de la presente invención, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se redujeron significativamente.

Ejemplo 171: Eficacia de los compuestos 255, 374 y 461 en modelos de artritis inducida por adyuvante

Se determinó la eficacia de los nuevos derivados de urea de la presente invención sobre el tratamiento de la artritis en modelos de artritis inducida por adyuvante.

Se mezcló suficientemente adyuvante completo de Freund (Chondrex) que contenía 10 mg/ml de toxina de micobacteria inactivada por calor y, después, se cogieron 100 μ l y se inyectaron por vía intradérmica en la parte superior de la cola de ratas Lewis para inducir artritis. Después de 10 días, se midió la longitud de la circunferencia del tobillo de las ratas y, después, las ratas se agruparon y se usaron en el experimento. Cada compuesto se inyectó por vía intraperitoneal dos veces al día. La puntuación clínica, la longitud de la circunferencia del tobillo y el peso se midieron dos veces una semana después de la administración de los compuestos. Las puntuaciones clínicas se asignaron de 0 a 4 basándose en la tesis de Woods, etc. (J. Immunology, 1214-1222, 2001), y la puntuación clínica total se determinó evaluando el pie de cada rata y sumando las puntuaciones (normal: 0, el edema más grave: 16). La longitud de la circunferencia del tobillo se calculó basándose en la fórmula de $2 \times 3,14 \sqrt{(a^2 + b^2/2)}$ después de medir los lados superior-inferior (a) del pie y los lados laterales (b) del pie. El valor final se determinó calculando el promedio de los valores calculados para cada pie.

Los resultados se muestran en la figura 5. En la figura 5, (A) muestra los resultados experimentales del compuesto 255, (B) muestra los resultados experimentales del compuesto 374 y (C) muestra los resultados experimentales del compuesto 461. En (A) de la figura 5, la puntuación clínica del grupo de vehículo fue de 4,9 y las de los grupos experimentales tratados con compuesto 255 en una cantidad de 3, 10 y 30 mg/kg dos veces al día fueron de 3,0, 2,6 y 0,7, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en un 40 a un 90 %. En (B) de la figura 5, la puntuación clínica del grupo de vehículo fue de 8,1 y las de los grupos experimentales tratados con compuesto 374 en una cantidad de 3, 10 y 30 mg/kg dos veces al día fueron de 2,5, 0,8 y 1,3, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en un 70 a un 90 %. En todos los experimentos, la comparación de los compuestos

255 y 374 con el compuesto de control Tofacitinib revela que tienen una eficacia equivalente. En (C) de la figura 5, la puntuación clínica del grupo de vehículo fue de 4,2 y las de los grupos experimentales tratados con compuesto 461 en una cantidad de 25 y 50 mg/kg dos veces al día fueron de 1,9 y 1,3, a partir de lo cual puede verse que los síntomas de artritis se mejoraron en más de un 50 a un 70 %, que fue un valor superior al de MTX usado como grupo de control.

5

Ejemplo 172: Eficacia de los compuestos 254 y 255 en modelos de colitis

Se determinó la eficacia de los nuevos derivados de urea de la presente invención sobre el tratamiento de la colitis en modelos de colitis.

10

Se disolvió dextrano sulfato sódico al 3,0 % (DSS: MP biomedical) en agua desionizada y se suministró a ratones C57BL/6J de 9 semanas de edad durante 5 a 7 días y después se les suministró agua normalmente a los ratones para inducir colitis en modelos animales. Los animales experimentales se clasificaron en un grupo de control con disolvente y cada grupo tratado con compuesto 254 y compuesto 255 como materiales de ensayo basándose en el peso corporal de los animales experimentales. El material de ensayo se administró por vía intraperitoneal dos veces al día después de 8 días desde que se suministró el DSS. La evaluación de la eficacia en modelos de colitis se realizó determinando el grado en el que se recuperó el peso, perdido debido a la enfermedad, a un nivel normal y los resultados se muestran en la figura 6.

15

20

Como se muestra en la figura 6, los pesos de los modelos en los que se indujo la enfermedad se redujeron hasta un valor de 17,5 a 18 g y después se recuperaron hasta un valor de 18,5 a 19,0 g mediante la administración de compuesto 254 y hasta un valor de 19 a 19.5 g mediante la administración de compuesto 255, lo que indica que la eficacia era excelente. Como resultado, se confirmó la eficacia de los nuevos derivados de urea sobre el tratamiento de la colitis.

25

Ejemplo 173: Actividades anticancerosas en mieloma múltiple

Se determinó la eficacia de los nuevos derivados de urea de la presente invención sobre el tratamiento del mieloma múltiple mediante transferencia de western, Ensayo de MTT e índice de combinación.

30

1. Determinación de la acetilación de tubulina, Histona H3 e Histona H4

Se determinó la acetilación de tubulina, histona H3 e histona H4 en células RPMI8226 (1,0 x 10⁶ células/pocillo) derivadas de mieloma de la misma manera que se realizó la determinación de células en el ejemplo 1.

35

Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

Como se muestra en las figuras 1 y 2, se observó que los compuestos 255 y 374 tienen eficacia sobre el tratamiento de mieloma múltiple con excelente sensibilidad celular.

40

2. Determinación de la viabilidad celular

Se sembraron células RPMI 8226 en una placa de 96 pocillos de fondo en U a 3 x 10⁵ células/ml en 180 µl por pocillo y se añadieron 20 µl de material de ensayo a la placa. Las células se incubaron en una incubadora humidificada con un 5 % de CO₂ a 37 °C durante 48 horas y se añadieron 20 µl de solución de bromuro de 2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) a 5 mg/ml disuelta en PBS y la mezcla se incubó de nuevo durante 4 horas. Después de la formación de formazán, se retiró el medio completamente, se añadieron 200 µl de DMSO y después se midió la absorbancia usando un lector de microplacas a 570 nm.

45

50

3. Determinación del índice de combinación (IC) para el tratamiento combinado

Para el análisis cuantitativo de la interacción de fármacos entre los nuevos compuestos de urea de la presente invención y Velcade (BOZ) bien conocido como agente terapéutico para el mieloma múltiple, se calculó el índice de combinación (IC) de fracciones celulares sobre la citotoxicidad producida por los fármacos basándose en la curva de dosis-respuesta de tratamientos individuales y combinados. Para el análisis de la interacción entre dos fármacos, el IC se midió usando el programa informático Compusyn software (Combosyn Inc.) de acuerdo con el método de Chou y Talalay (CompuSyn de Ting-Chao Chou y Nick Martin, 2005). El IC es la relación de dosis de dos agentes anticancerosos tratados con la dosis de dos agentes anticancerosos en el punto que representa los efectos citotóxicos equivalentes. CI<1, CI=1 y CI>1 se interpreta como sinergia, aditividad y antagonismo, respectivamente.

55

60

Los resultados se muestran en la tabla 16 y en la figura 7.

[Tabla 16] Análisis de índice de combinación para tratamiento combinado

Compuesto 255 (μM)	BOZ (nM)	CI (1)	CI (2)	CI (3)
1,0	10,0	0,416	0,518	0,417
1,0	5,0	0,469	0,679	0,475
1,0	2,5	0,940	1,146	0,998
0,5	10,0	0,491	0,529	0,428
0,5	5,0	0,751	0,789	0,727
0,5	2,5	1,120	1,115	1,087
0,25	10,0	0,482	0,309	0,417
0,25	5,0	0,560	0,710	0,737
0,25	2,5	1,182	1,034	1,068

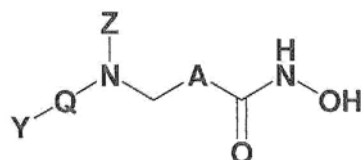
5 Como se muestra en la tabla 16 y en la figura 7, la eficacia de la combinación de dos fármacos puede determinarse por el índice de combinación (IC) y el efecto de combinación es excelente cuando este índice no es menor de 1. En el caso del compuesto 255, el IC no es menor que 1 en la mayoría de las dosis, a partir de lo cual puede verse que el efecto de la combinación es excelente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

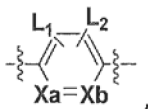
5

[Fórmula I]



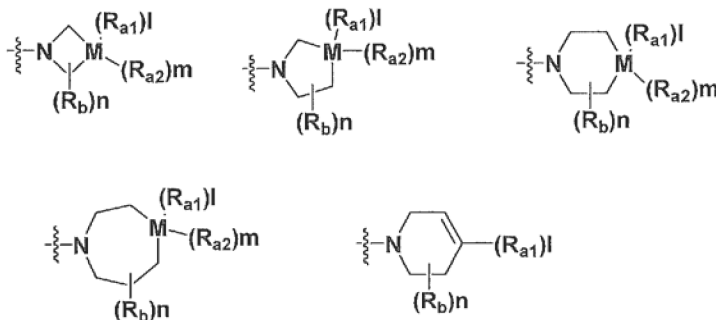
en donde

10 A es



15 Xa y Xb son cada uno independientemente C o N, cada uno de L₁ y L₂ es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃ o -alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada, Q es C(=O), S(=O)₂, S(=O), o C(=NH),

Y se selecciona entre el grupo que consiste en:

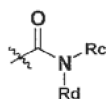


20

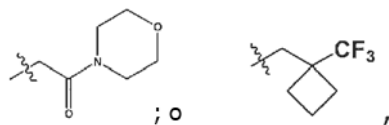
M es C, O, N, S(=O)₂, o S,

25 cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1, cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; benzhidrilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; -S(=O)₂ CH₃; -F; -Cl; -Br; -I; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆; -C(=O)R_x, en donde R_x es alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₁₀;

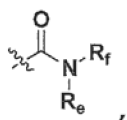
35



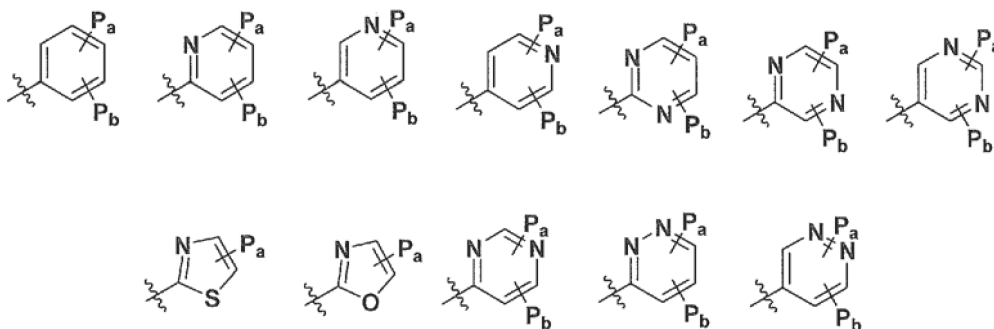
en donde cada uno de R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o ramificada;



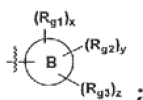
- 5 n es un número entero de 0, 1 o 2,
 R_b es hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; $-C(=O)CH_3$; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; $-alcoxi C_{1-6}$ de cadena lineal o ramificada; $-alquilalcoxi C_{2-6}$ de cadena lineal o ramificada; $-CF_3$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; o



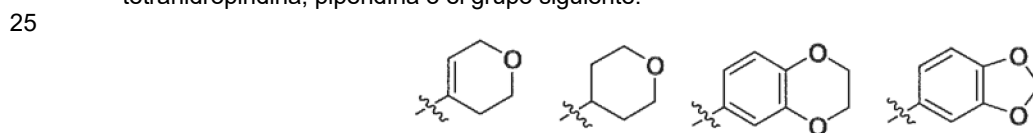
- 10 en donde cada uno de R_e y R_f es independientemente hidrógeno o $-alquilo C_{1-3}$ de cadena lineal o ramificada,
 y
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:



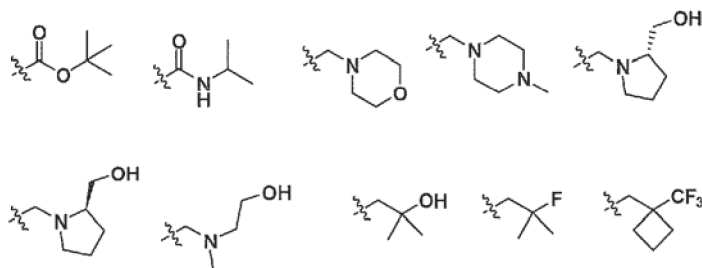
- 15 en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente



- 20 hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CN$; $alcoxi C_{1-6}$ lineal o ramificado; $alcoxi alquilo C_{2-6}$ lineal o ramificado; $-CH_2F$; o alcohol C_{1-3} ,
 en donde \textcircled{B} se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, indol, indazol, piperazina, quinolina, furano, tetrahidropiridina, piperidina o el grupo siguiente:

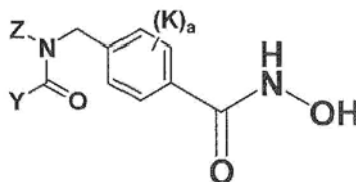


- 25 x , cada uno de y y z es independientemente el número entero 0 o 1 y
 R_{g1} , cada uno de R_{g2} y R_{g3} se selecciona independientemente entre hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-3} ; $-CF_3$; $alcoxi C_{1-6}$ de cadena lineal o ramificada; $alcoxi alquilo C_{2-6}$ de cadena lineal o ramificada; $-C(=O)CH_3$; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; $-N(CH_3)_2$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; fenilo; $-S(=O)_2CH_3$; o el siguiente grupo:



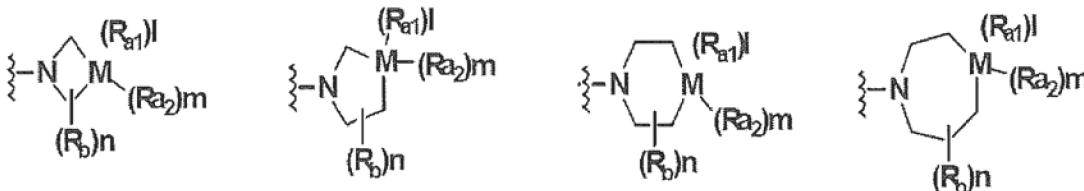
2. El compuesto de Fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la Fórmula I anterior es un compuesto representado por la siguiente Fórmula II:

[Fórmula II]



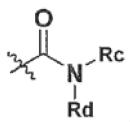
en donde

a es un número entero de 0, 1 o 2,
K es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br o -I,
Y se selecciona entre el grupo que consiste en:

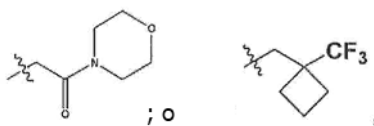


M es C, O o N,

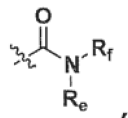
cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1, cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; benzhidrilo; alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-2} o hidroxilo; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-2} o hidroxilo; $-S(=O)_2$ CH_3 ; -F; -Cl; -Br; -I; alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C_{2-6} ; $-C(=O)R_x$, en donde R_x es alquilo C_{1-3} lineal o ramificado o cicloalquilo C_{3-10} ;



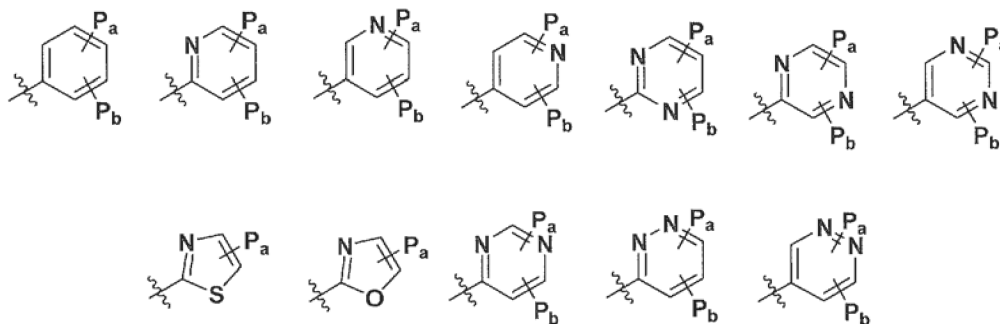
en donde cada uno de R_c y R_d es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificada;



- 5 n es un número entero de 0, 1 o 2,
 R_b es hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; $-C(=O)CH_3$; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada; $-CF_3$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; o



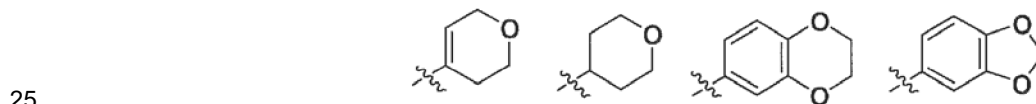
- 10 en donde cada uno de R_e y R_f es independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} de cadena lineal o ramificada, y Z se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:



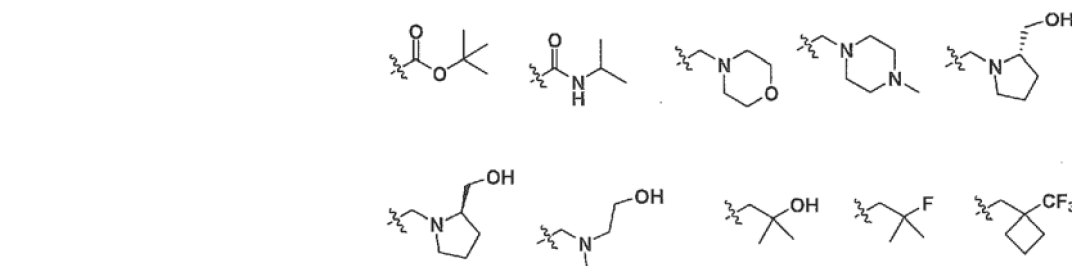
- 15 en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente



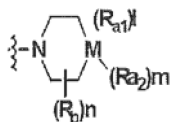
- 20 hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-CN$; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; alcoxi alquilo C_{2-6} lineal o ramificado; $-CH_2F$; o alcohol C_{1-3} ,
 en donde \textcircled{B} se selecciona entre fenilo, piridina, pirimidina, tiazol, indol, indazol, piperazina, quinolina, furano, tetrahidropiridina, piperidina o el grupo siguiente:



- 25 x, cada uno de y e z es independientemente el número entero 0 o 1 y
 R_{g1} , cada uno de R_{g2} y R_{g3} se selecciona independientemente entre hidrógeno; hidroxi; alquilo C_{1-3} ; $-CF_3$; alcoxi C_{1-6} de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C_{2-6} de cadena lineal o ramificada; $-C(=O)CH_3$; alcohol C_{1-4} de cadena lineal o ramificada; $-N(CH_3)_2$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-I$; fenilo; $-S(=O)_2CH_3$; o el siguiente grupo:



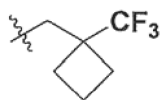
3. El compuesto de Fórmula II, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde a es un número entero de 0, 1 o 2, K es independientemente hidrógeno, -F, -Cl, -Br o -I, Y es



M es C, O o N,

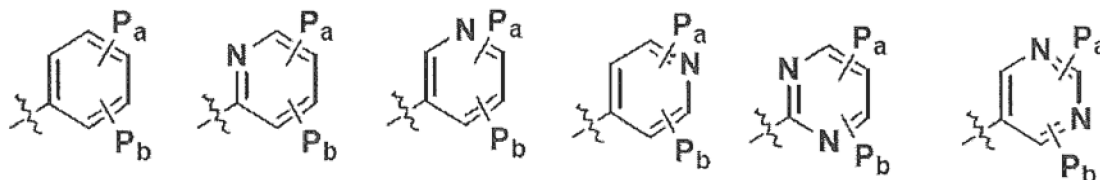
cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,

cada uno de R_{a1} y R_{a2} es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alcohol C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada; benzhidrilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); un compuesto heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S como miembro de anillo (en el que el compuesto heterocíclico puede estar no sustituido o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I); fenilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; bencilo, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br, I, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ o hidroxilo; -S((=O)₂)CH₃; -F; -Cl; -Br; -I; alcoxi C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada; alcoxi alquilo C₂₋₆; -C(=O)R_x, en donde R_x es alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃₋₁₀; O,

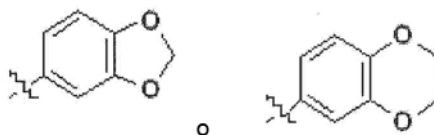


n es un número entero de 0, 1 o 2,

R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

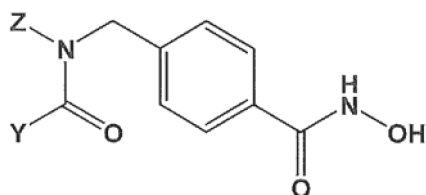


en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; -F; -Cl; -Br; -I; -CF₃; -OCF₃; -CN; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi alquilo C₂₋₆ lineal o ramificado; -CH₂F; alcohol C₁₋₃;



4. El compuesto de Fórmula II, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto representado por la Fórmula II anterior es un compuesto representado por la siguiente Fórmula III:

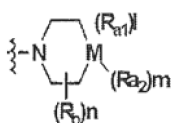
[Fórmula III]



en donde

5

Y es



10

M es C, O o N,

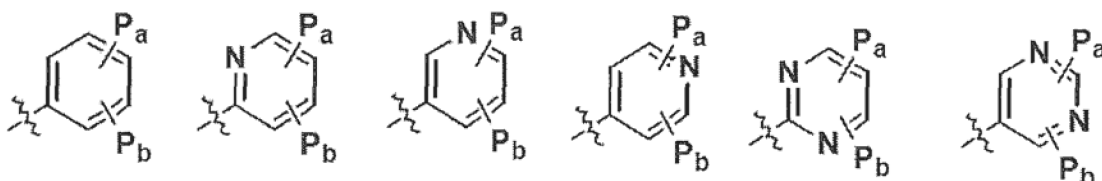
cada uno de l y m es independientemente el número entero 0 o 1,

cada uno de R₁ y R₂ es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada sustituido con fenilo, piridina o pirimidina (en donde el fenilo, la piridina o la pirimidina pueden estar no sustituidos o al menos un hidrógeno puede estar opcionalmente sustituido con OH, OCH₃, CH₃, CH₂CH₃, F, Cl, Br o I);

15

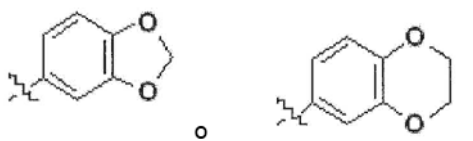
n es un número entero de 0, 1 o 2,

R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido con uno o más F, Cl, Br o I; y Z se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:



20

en donde cada uno de P_a y P_b es independientemente hidrógeno; -F; -Cl; -Br; -CF₃; -OCF₃; -CH₂F;



25

5. Los compuestos de Fórmula I, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos de Fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

30

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;

N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-morfolin-4-carboxamida;

N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;

35

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperidin-1-carboxamida;

N-(3-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;

N-(3-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-fenilmorfolin-4-carboxamida;

40

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;

N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-3-il)morfolin-4-carboxamida;

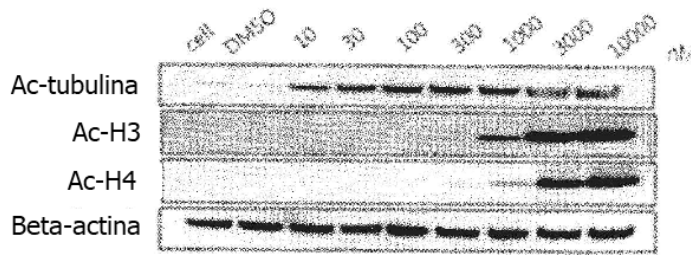
4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxamida;

- 4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(pirimidin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 5 N-(bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-morfolin-4-carboxamida;
 N-(3',5'-difluorobifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(piridin-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(quinolin-7-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 10 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(bifenil-3-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida;
 15 N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 20 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-metoxifenil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 25 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-feniltiazol-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 30 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)azetidina-1-carboxamida;
 4-(3,4-dimetilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-(morfolinometil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida;
 35 (S)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4'-(((2-hidroxi)etil)(metil)amino)metil)bifenil-4-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida;
 40 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 45 N-(3',5'-difluorobifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 50 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3',4',5'-trimetoxibifenil-3-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(2',6'-dimetilbifenil-3-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(furan-3-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 55 4-(3-(N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-morfolin-4-carboxamido)fenil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-morfolin-4-carboxamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-piperidin-1-carboxamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
 60 N-(2,4-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida;
 65 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

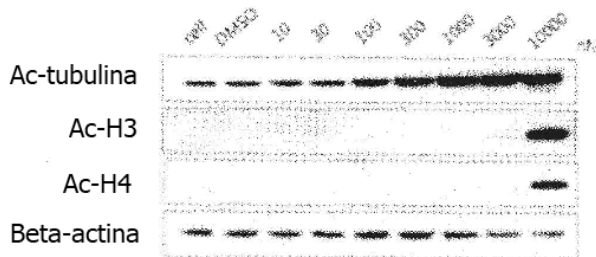
- N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)-1,4-diazepano-1-carboxamida;
 4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 5 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-metilpiperidin-1-carboxamida-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-
 (4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 10 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperidin-1-carboxamida;
 15 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)pirrolidin-1-carboxamida;
 20 (S)-N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-
 carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)azetidín-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida N-(3-cloro-4-
 25 fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 4-bencil-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 30 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-metoxifenil)morfolin-4-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamida;
 4-hidroxi-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-carboxamida;
 N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 35 N-(3-bromofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)-bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida 4-(3-(N-(4-
 (hidroxicarbamoil)bencil)-morfolin-4-carboxamido)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo N-(3-(1-acetilpiperidin-
 4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(1-(isopropilcarbamoil)piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 40 clorhidrato de N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(piperidin-4-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 4-acetil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 (R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 45 (S)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(trifluorometil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(hidroximetil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 50 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 N-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida;
 N-(3-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(1-(2-fluoro-2-metilpropil)piperidin-4-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 (R)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 55 (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 (R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2-(hidroximetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;
 4-acetil-N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 60 N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-morfolinoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(piridin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(2-morfolino-2-oxoetil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 65 N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 3,3-difluoro-N-(2-fluoro-4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)azetidín-1-carboxamida;

- N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1,4-oxazepano-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 5 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-(3-metoxifenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 4-benzhidril-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 10 4-etil-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 4-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 15 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(2,3-difluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 (3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 20 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(2-(trifluorometoxi)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 (3S,5R)-4-bencil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 (3S,5R)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 25 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-2,6-dimetil-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxamida; y
 (S)-3-fluoro-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-1-carboxamida.
- 30 6. Los compuestos de Fórmula I, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos de Fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- N-(3-bromofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 35 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-fenilmorfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(piridin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(pirimidin-2-il)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 40 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(3-(fluorometil)fenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(3-fluorofenil)-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)morfolin-4-carboxamida; y
 (3S,5R)-4-etil-N-(4-(hidroxicarbamoil)bencil)-3,5-dimetil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida.
- 45 7. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por histona desacetilasa, que comprende un compuesto, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo, en donde las enfermedades mediadas por histona desacetilasa son una o más seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, enfermedad neurológica aguda y crónica, hipertrofia, insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad ocular y enfermedad neurodegenerativa.
- 50 8. Un compuesto, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por histona desacetilasa, en donde las enfermedades mediadas por histona desacetilasa son una o más seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Huntington, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis de la piel, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, enfermedad neurológica aguda y crónica, hipertrofia, insuficiencia cardiaca hemorrágica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma,
 55 enfermedad ocular y enfermedad neurodegenerativa.
- 60

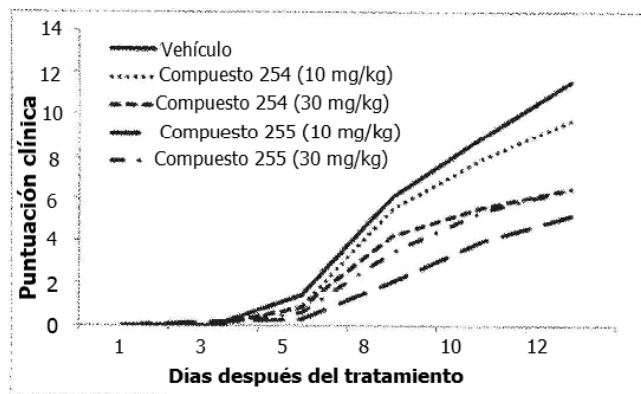
[Fig. 1]



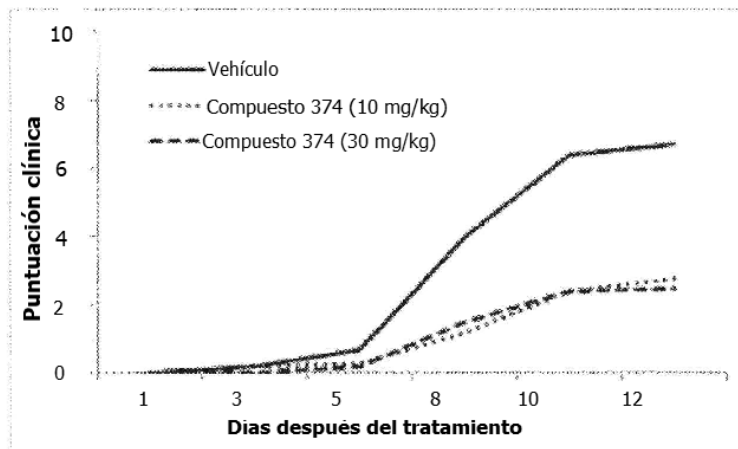
[Fig. 2]



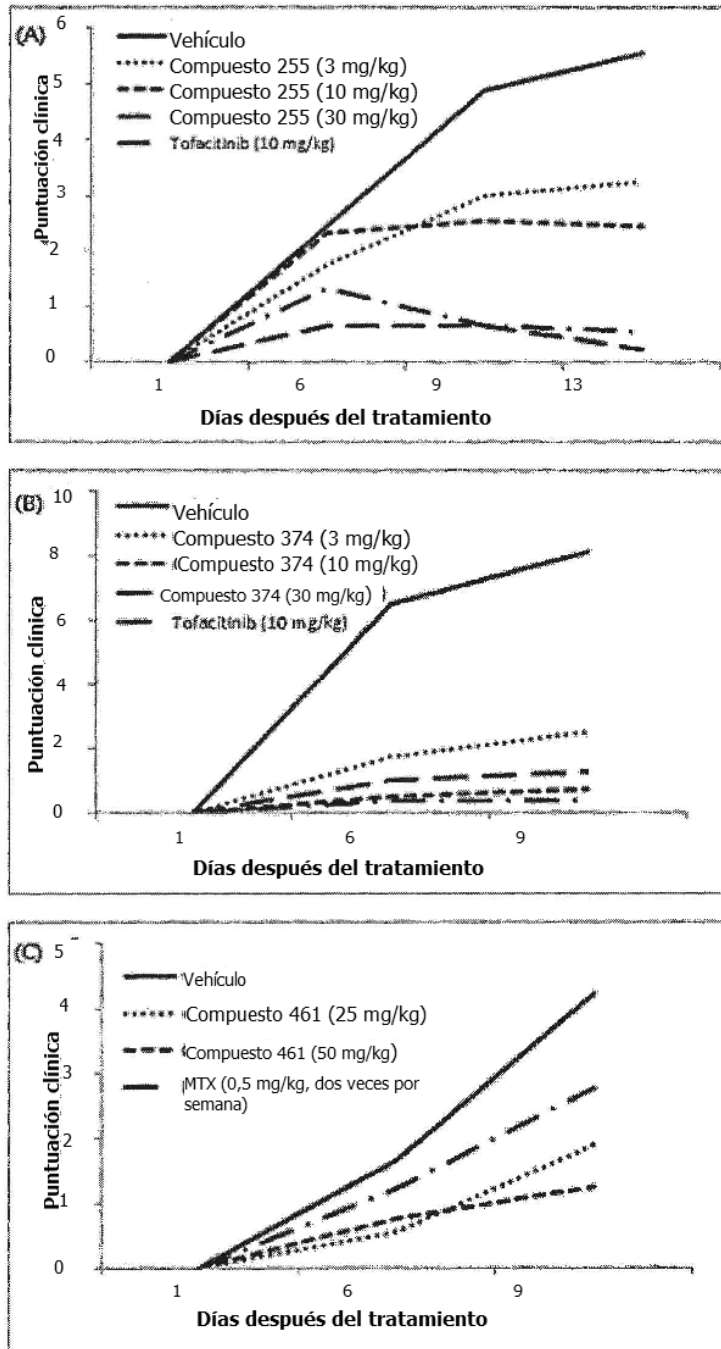
[Fig. 3]



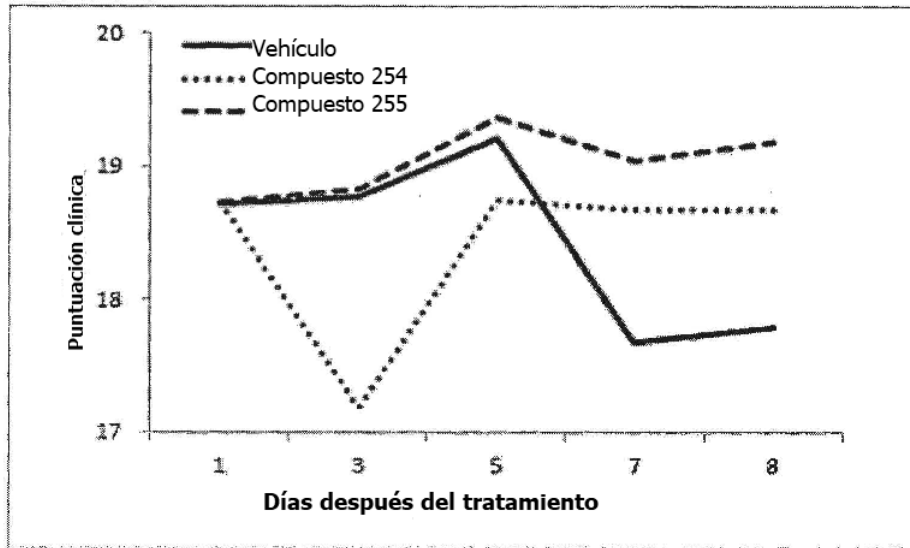
[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]



[Fig. 7]

