

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 680**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016 PCT/KR2016/005411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16190630**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016 E 16800269 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3297992**

54 Título: **Compuestos derivados de heterocicloalquilo como inhibidores selectivos de histona desacetilasa y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

22.05.2015 KR 20150071665

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

31.07.2020

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 03742, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHANGSIK;
LEE, JAEKWANG;
SONG, HYESEUNG;
BAE, DAEKWON;
HA, NINA y
KIM, IL HYANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 776 680 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 derivados de heterocicloalquilo como inhibidores selectivos de histona desacetilasa y composiciones farmacéuticas que los comprenden

5

[Campo técnico]

La presente divulgación se refiere a nuevos derivados de heterocicloalquilo, y más particularmente a nuevos derivados de heterocicloalquilo que tienen actividad inhibidora de histona desacetilasa (HDAC), isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el uso de los mismos para la preparación de medicamentos para tratar enfermedades mediadas por HDAC, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, un método para tratar enfermedades usando las composiciones farmacéuticas, y métodos para preparar los nuevos derivados de heterocicloalquilo.

10

15 **[Antecedentes de la técnica]**

La regulación transcripcional en células es un proceso biológico complejo. Un principio básico en la regulación transcripcional se basa en la modificación postraduccional de proteínas histonas, concretamente proteínas histonas H2A/B, H3 y H4 que forman el complejo de núcleo de histona octamérico. Las modificaciones N terminales del complejo en restos de lisina por acetilación o metilación y en restos de serina por fosforilación constituyen parte del denominado "código de histonas" (véase Strahl y 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 histonas está catalizada por histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC), respectivamente. Las HDAC se asocian con complejos represores de la transcripción, cambiando cromatina a una estructura silenciosa, transcripcionalmente inactiva. (véase Marks *et al.*, Nature cancer Rev. 1, 189-202, 2001). Lo opuesto se activa por HAT que se asocian con complejos activadores de la transcripción. Se han conocido hasta la fecha tres clases diferentes de HDAC, particularmente clase I (HDAC 1-3, 8; Mr = 42-55 kDa) localizada principalmente en el núcleo y sensible hacia la inhibición por Tricostatina A (TSA), clase II (HDAC 4-7, 9, 10; Mr=120-130 kDa), que muestra sensibilidad a TSA y clase III (SIRT1~7) que son distintas por su dependencia de NAD⁺ e insensibilidad a TSA.

30

Los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) constituyen una nueva clase de fármacos antineoplásicos que tienen actividad inductora de diferenciación celular y apoptosis. Mediante dirección a histona desacetilasas (HDAC), los inhibidores de HDAC afectan a la estructura de la cromatina por acetilación de histonas, induciendo la reprogramación de una transcripción de complejo, por ejemplo, reactivación de genes supresores de tumores y represión de oncogenes. Además de acetilar el resto de lisina N terminal en la proteína histona del núcleo, los inhibidores de HDAC se dirigen a proteínas no histonas, importantes para la biología del cáncer, incluyendo proteína de choque térmico 90 (HSP90), tubulina o la proteína supresora de tumor p53. Por tanto, pueden usarse inhibidores de HDAC no solamente para terapia antineoplásica, sino también para el tratamiento de enfermedades metabólicas genéticas, enfermedades autoinmunitarias y similares, ya que se ha mostrado eficacia en modelos animales para enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.

40

45

Los ejemplos de enfermedades mediadas por histona desacetilasas asociadas con inhibición de HDAC incluyen enfermedades proliferativas de células tales como enfermedades de tumores malignos, por ejemplo, cánceres; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn o enteritis ulcerosa; enfermedades autosómicas dominantes tales como enfermedad de Huntington, síndrome de Down, síndrome de Edwards o síndrome de Patau; enfermedades metabólicas genéticas tales como diabetes, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, fenilcetonuria, enfermedad de Wilson o enfermedades de fibrosis, por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar o fibrosis cutánea; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, asma, Lupus, psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, o rechazo a trasplante de órganos; enfermedades neurológicas agudas/crónicas tales como ictus o enfermedad de riñón poliquístico; hipertrofia tal como hipertrofia cardíaca; insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca hemorrágica; enfermedades oculares tales como glaucoma, síndrome del ojo seco, degeneración macular seca, degeneración macular húmeda, retinopatía diabética o uveítis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot Marie Tooth o atrofia muscular espinal, así como afecciones y enfermedades provocadas por la función anómala de enzimas HDAC.

50

55

60

Los inhibidores de HDAC conocidos hasta la fecha pueden clasificarse según su estructura en cuatro categorías: 1) ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico y ácido valproico); 2) ácidos hidroxámicos (tricostatina A, SAHA y LBH-589); 3) péptidos cíclicos (desipéptido); y 4) benzamidas (MS-275 y MGCD-0103) (Sonia *et al.*, International Journal of oncology 33, 637-646, 2008). Estos muchos inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) (SAHA, LBH-589 y MS-275 etc.) inhiben el crecimiento celular e inducen eficazmente la diferenciación celular y la apoptosis de

65

varias células transformadas no solo en medios de cultivo sino también en modelos animales (Paul A. Marks *et al.*, Curr Opin. *Oncol.* 13, 477-483, 2001). Por lo tanto, se han evaluado inhibidores de HDAC tales como SAHA, LBH-589 y MS-275 en estudios clínicos para el fin de tratar diversos cánceres (Johnstone. R.W., Nat. Rev. Drug. Discov. 1, 287-299, 2002). Los compuestos representativos, conocidos actualmente como inhibidores de HDAC, incluyendo SAHA (Patente Reexpedida de Estados Unidos N.º 385069, Zolinza, Vorinostat), PXD101 (documento WO 02/30879, Belinostat) y LBH-589 (documento WO 02/22577, Panobinostat), que son compuestos de hidroxamato y MS-275 (Patente EP N.º 0847992 Entinostat) y MGCD0103 (documento WO 04/69823, Mocetinostat), que son compuestos de benzamida. Entre estos compuestos, SAHA se aprobó en octubre de 2006 y se ha usado como un agente para tratar CTCL (linfoma de linfocitos T cutáneo) y se han expandido adicionalmente indicaciones del mismo, pero se sabe que SAHA es insuficiente en términos de eficacia y efectos secundarios (Paul A. Marks *et al.*, Cancer Res 66, 5781-5789, 2006).

Diversos inhibidores de HDAC están en desarrollo preclínico o clínico, pero hasta la fecha, solamente se han identificado inhibidores de HDAC no selectivos como agentes antineoplásicos. Se sabe que los inhibidores HDAC no selectivos provocan efectos secundarios tales como fatiga y náuseas, generalmente a altas dosis (Piekarz *et al.*, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767). Se ha indicado que dichos efectos secundarios se deben a la inhibición de las HDAC de clase I. Debido a dichos efectos secundarios, se ha limitado el uso de inhibidores de HDAC no selectivos en el desarrollo de fármacos distintos de fármacos antineoplásicos (Witt *et al.*, Cancer Letters, 2009, 277, 8-21).

Mientras tanto, se ha indicado que la inhibición selectiva de las HDAC de clase II no mostraría la toxicidad mostrada en la inhibición de las HDAC de clase I. Además, cuando se desarrollan inhibidores de HDAC selectivos, efectos secundarios como toxicidad, que son causados por la inhibición no selectiva de HDAC, se pueden superar. Por tanto, los inhibidores de HDAC selectivos tienen el potencial de desarrollarse como agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades (Mattias *et al.*, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701).

Se sabe que HDAC 6, un miembro de las HDAC de clase IIb, está presente principalmente en el citoplasma y está implicado en la desacetilación de varios sustratos distintos de histonas (HSP90, cortactina, etc.), incluyendo tubulin (Yao *et al.*, Mol. Cell 2005, 18, 601-607). Además, HDAC 6 tienen dos dominios catalíticos y el dominio de dedo de cinc C terminal del mismo puede unirse con proteínas ubiquitinadas. Se sabe que HDAC 6 tiene varias proteínas distintas de histona como sustratos, y por lo tanto desempeña un papel importante en diversas enfermedades, tales como cáncer, las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos (Santo *et al.*, Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma *et al.*, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu *et al.*, J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8). Por tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de HDAC 6 selectivos para tratamiento de cáncer, las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos, que no provocan efectos secundarios, a diferencia de los inhibidores no selectivos.

US 2008/0262073 A1 desvela compuestos derivados de pirroles de fórmula I, métodos para obtenerlos y su aplicación como fármacos en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer debido a su actividad inhibidora en ciertas histona desacetilasas.

Zhang *et al.* (EJMC 46 (2011) 5387--5397) diseñaron y sintetizaron una serie de tripeptidomiméticos con anillo espiro que contiene átomos de azufre como grupo protector y carbocadena lineal como conector. Varios compuestos poseían una potente actividad inhibidora de HDACS, aunque sus actividades inhibidoras de HDAC1 y actividades antiproliferativas contra líneas celulares de cáncer de mama humano y línea celular de cáncer de próstata no fueron satisfactorias.

US 2012/0028963 A1 desveló derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos, o solvatos de los mismos, su uso para preparar composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, un método para tratar enfermedades usando las composiciones, y un método para preparar los derivados de hidroxamato.

[Divulgación]

55 [Problema técnico]

Un objetivo de la presente divulgación es proporcionar nuevos compuestos que tengan actividad inhibidora selectiva de HDAC, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas que contengan compuestos novedosos que tienen actividad inhibidora de HDAC altamente selectiva, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 Todavía otro objetivo más de la presente divulgación es proporcionar métodos para preparar los nuevos compuestos.

Además otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar métodos para preparar los nuevos compuestos, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas o trastornos neurodegenerativos, que contienen los compuestos anteriores.

5 Además otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar el uso de los compuestos para la preparación de medicamentos para tratar enfermedades mediadas por HDAC, incluyendo cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades neurológicas y trastornos neurodegenerativos.

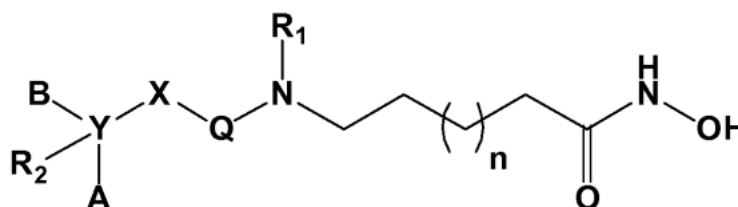
[Solución técnica]

10 Los inventores han descubierto nuevos compuestos que tienen actividad inhibidora de HDAC, y han usado estos compuestos para inhibir o tratar la enfermedad mediada por histona desacetilasa, completando así la presente divulgación.

15 Nuevos inhibidores de HDAC

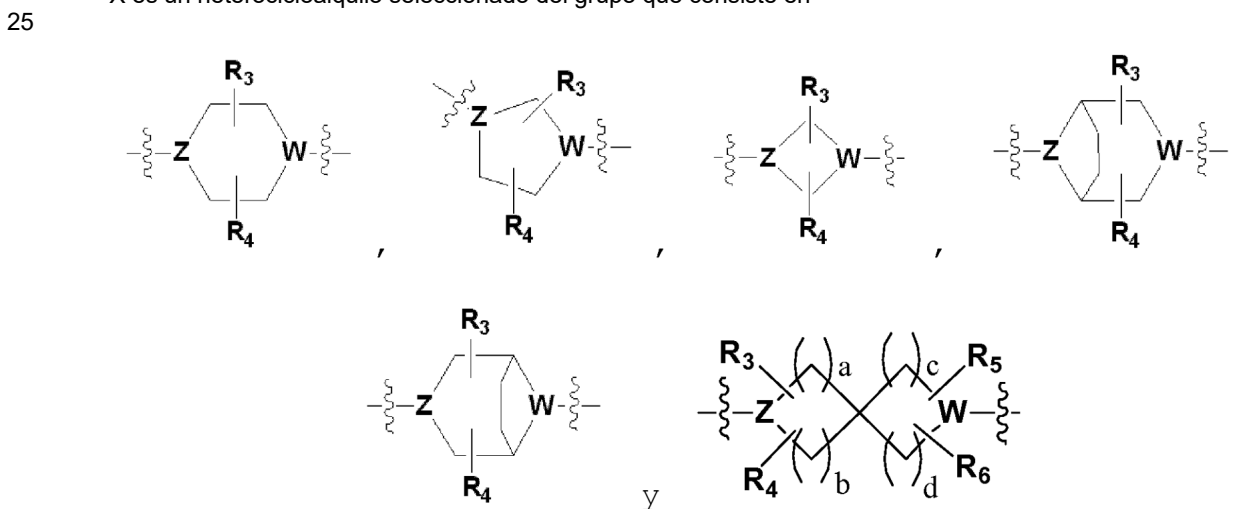
Para conseguir los objetivos anteriores, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I a continuación, isómeros ópticos del mismo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[Fórmula I]



20 en el que

X es un heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en



{donde Z y W son cada uno independientemente C o N, al menos uno de Z y W es N,
 a, b, c y d son cada uno independientemente 1, 2 o 3, y
 R3, R4, R5 y R6 son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁-C₄};
 Y es C o N;

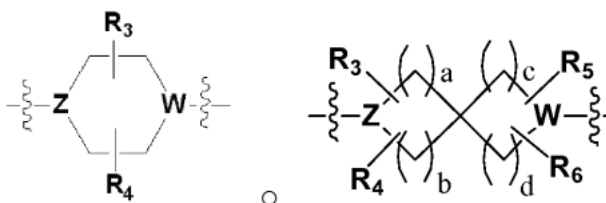
35 A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀, -heteroarilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo C₂-C₁₀ o -cicloalqueno C₃-C₁₀ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno y el -arilo C₆-C₁₀, -heteroarilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo C₂-C₁₀ y -cicloalqueno C₃-C₁₀ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

Q es C=O o SO₂;
 R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

R₂ es -H, -OH, -alquilo C₁-C₄, -alquilhidroxi C₁-C₄, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH, -alquilo C₁-C₄ o -alquilhidroxi C₁-C₄ y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y n es 1, 2, 3 o 4.

5 De acuerdo con una realización de la presente divulgación,

X es



10

{donde Z y W son cada uno independientemente C o N, y al menos uno de Z y W es N, a, b, c y d son cada uno independientemente 1, 2 o 3, y

R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁-C₄}; Y es C o N;

15

A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀ o -heteroarilo C₃-C₁₂ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno y el -arilo C₆-C₁₀ o -heteroarilo C₃-C₁₂ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

Q es C=O o SO₂;

R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

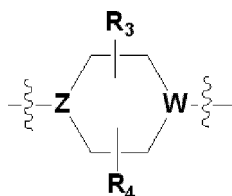
20

R₂ es -H, -OH, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH o halógeno, y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y n es 1, 2, 3 o 4.

Según otra realización de la presente divulgación,

25

X es



30

{donde Z y W son cada uno independientemente C o N, al menos uno de Z y W es N, y

R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₄};

Y es C o N;

35

A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀ o -heteroarilo C₃-C₁₂ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno y el arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo C₃-C₁₂ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

Q es C=O;

R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

40

R₂ es -H, -OH, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH o halógeno, y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y n es 3.

Los compuestos representados por la fórmula I se muestran en las Tablas 1 a 3 siguientes:

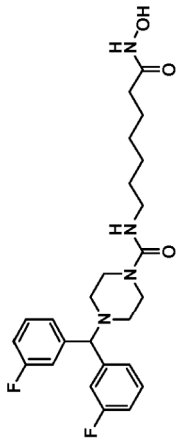
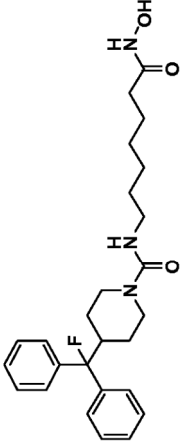
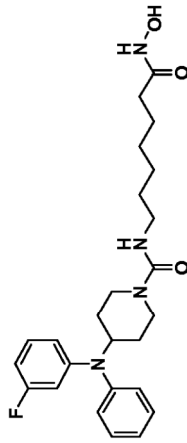
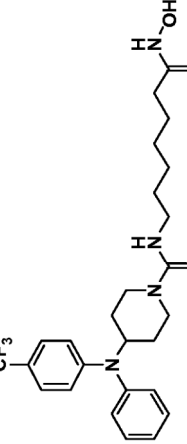
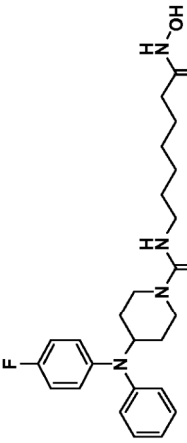
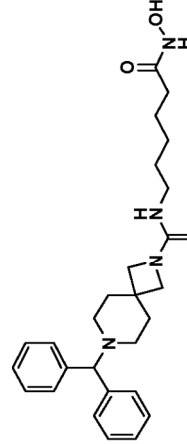
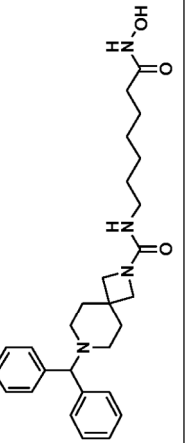
[Tabla 1]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1102		1124	
1188		1189	
1190		1209	
1210		1213	
1221		1222	

[Tabla 2]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1223		1224	
1240		1241	
1243		1256	
1257		1316	
1317		1647	

[Tabla 3]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1648		1649	
1719		1726	
1734		1763	
1764			

En la presente divulgación, los compuestos descritos en las Tablas 1 a 3 anteriores o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se seleccionan preferiblemente entre el grupo que consiste en los compuestos 1102, 1124, 1188, 1189, 1190, 1209, 1221, 1224, 1241 y 1243, y se seleccionan más preferiblemente entre el grupo que consiste en los compuestos 1102, 1124, 1188 y 1209.

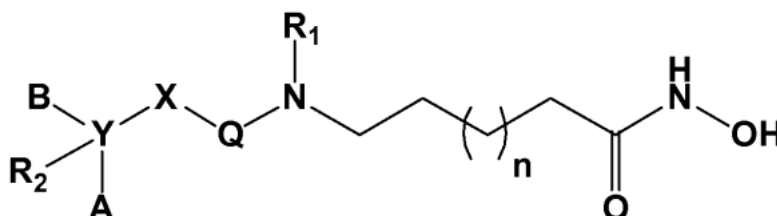
Como se usa en este documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal que se usa generalmente en el campo farmacéutico. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero sin limitación, sales con iones inorgánicos como calcio, potasio, iones sodio o magnesio, sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromico, ácido yódico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, sales con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido galacturónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glucurónico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido vanílico o ácido yodhídrico, sales con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico, sales con aminoácidos, tales como glicina, arginina o lisina, y sales con aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, amoníaco, piridina o picolina.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más carbonos asimétricos y por tanto existen en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los compuestos de fórmula I pueden separarse en dichos isómeros mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía en columna o HPLC. Alternativamente, los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida y/o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

Composición que comprende nuevo compuesto inhibidor de HDAC, el uso del mismo

La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad mediada por histona desacetilasa, que contiene, como principio activo, un compuesto representado por la siguiente fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Fórmula I]



en donde R₁, R₂, A, B, X, Y, Q y n son como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos de enfermedades mediadas por histona desacetilasa incluyen enfermedades proliferativas celulares tales como enfermedades de tumores malignos, por ejemplo, cánceres; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn o enteritis ulcerosa; enfermedades autosómicas dominantes tales como enfermedad de Huntington, síndrome de Down, síndrome de Edwards o síndrome de Patau; enfermedades metabólicas genéticas tales como diabetes, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, fenilcetonuria, enfermedad de Wilson o enfermedades de fibrosis, por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis pulmonar o fibrosis cutánea; enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, asma, Lupus, psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, enfermedad de Behçet, o rechazo a trasplante de órganos; enfermedades neurológicas agudas/crónicas tales como ictus o enfermedad de riñón poliquístico; hipertrofia tal como hipertrofia cardíaca; insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia cardíaca hemorrágica; enfermedades oculares tales como glaucoma, síndrome del ojo seco, degeneración macular seca, degeneración macular húmeda, retinopatía diabética o uveítis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot Marie Tooth o atrofia muscular espinal, así como afecciones y enfermedades provocadas por la función anómala de enzimas HDAC.

La sal farmacéuticamente aceptable es como se ha descrito anteriormente con respecto a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por fórmula I según la presente divulgación.

Para la administración, la composición farmacéutica según la divulgación puede contener además al menos un transportador farmacéuticamente aceptable además del compuesto de fórmula I, un isómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El vehículo farmacéuticamente aceptable que se usa en la presente

divulgación puede ser al menos uno de solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, y una mezcla de dos o más de los mismos. Si fuera necesario, la composición puede contener otros aditivos convencionales tales como un antioxidante, un tampón o un agente bacteriostático. Además, la composición puede formularse en formulaciones inyectables tales como soluciones, suspensiones, líquido turbio, etc., píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos usando un diluyente, un agente dispersante, un tensioactivo, un aglutinante y un lubricante. Por tanto, la composición de la presente divulgación puede estar en forma de parches, líquidos, píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos, supositorios, etc. Estas formulaciones se pueden preparar por métodos convencionales que se usan para la formulación en la técnica o por el método divulgado en Remington's Pharmaceutical Science (última edición), Mack Publishing Company, Easton PA.

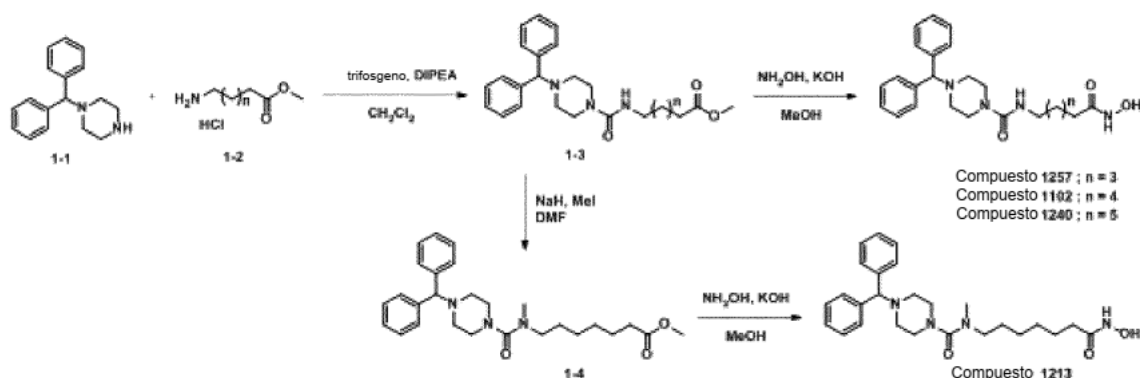
La composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía tópica) dependiendo del uso previsto. La dosis de la composición farmacéutica varía dependiendo del peso del paciente, edad, sexo, las condiciones de salud y la dieta, el tiempo de administración, el modo de administración, tasa de excreción, la gravedad de la enfermedad y similares. La dosis diaria del compuesto de fórmula I según la presente divulgación puede ser aproximadamente 1 a 500 mg/kg, preferentemente 5 a 100 mg/kg, y puede administrarse una vez a varias veces a día.

La composición farmacéutica de la presente divulgación también puede contener, además del compuesto representado por fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más principios activos que muestran una eficacia médica idéntica o similar al mismo.

Métodos para preparar nuevos compuestos inhibidores de HDAC

La presente divulgación también proporcionan métodos para preparar los compuestos representados por la fórmula I, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos métodos de preparación se describirá ahora con referencia a los siguientes esquemas de reacción 1 a 10.

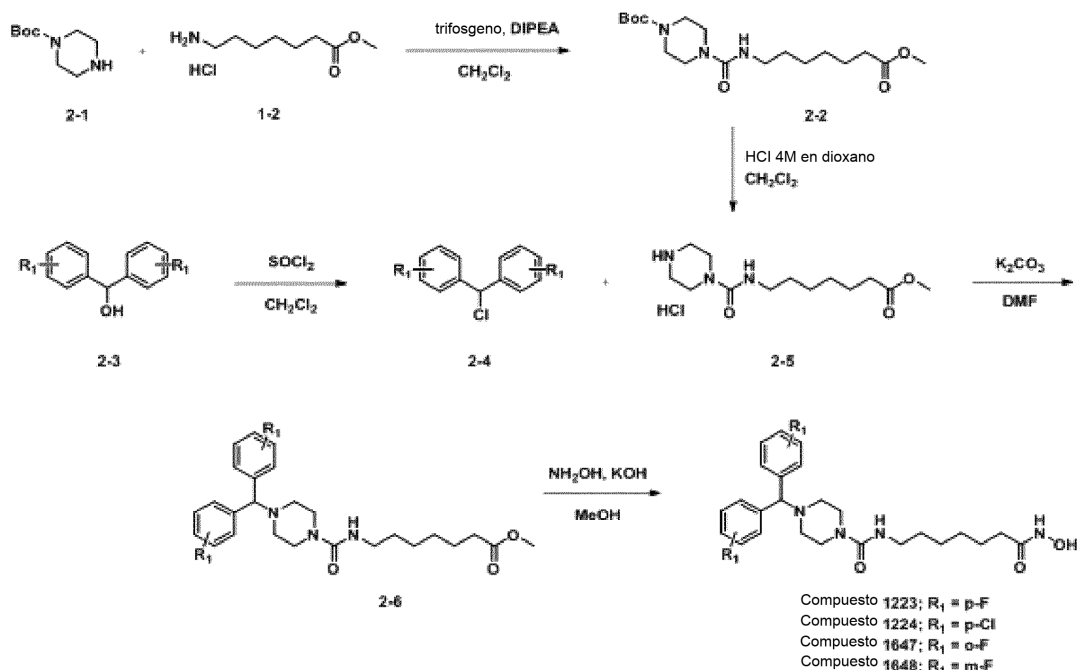
[Esquema de reacción 1]



Como se muestra en el esquema de reacción 1 anterior, un compuesto de fórmula 1-1 se somete a una reacción de formación de urea con clorhidrato de 6-aminoheptanoato de metilo, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo o clorhidrato de 8-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 1-3. Hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 1-3 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando de este modo los compuestos finales 1102, 1240 y 1257.

Además, el compuesto de fórmula 1-3, que tiene introducido en el mismo 7-aminoheptanoato de metilo, se hace reaccionar con yodometano para sintetizar un compuesto de fórmula 1-4. Hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 1-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando de este modo el compuesto final 1213.

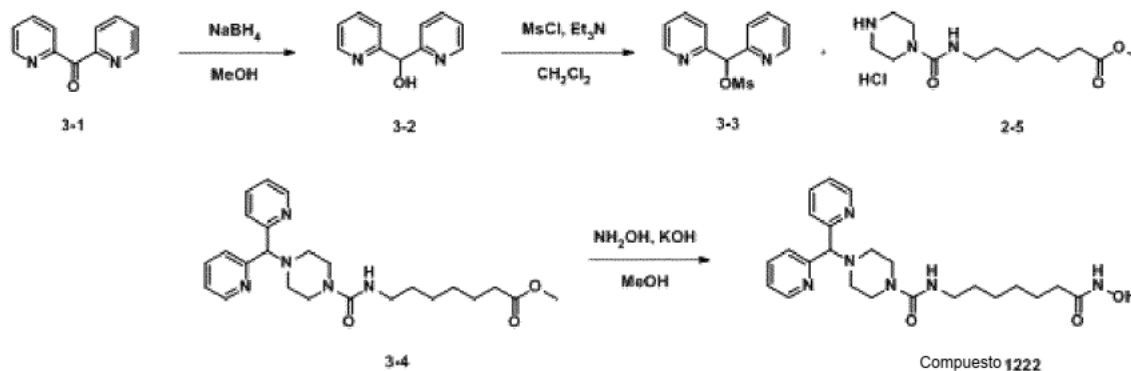
[Esquema de reacción 2]



5 Como se muestra en el esquema de reacción 2 anterior, un compuesto de fórmula 2-1 se somete a una reacción de formación de urea con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 2-2, que después se hace reaccionar con una solución 4 M de ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc), sintetizando de este modo un compuesto de fórmula 2-5. Un compuesto de fórmula 2-3 se hace reaccionar con cloruro de tionilo para sintetizar un compuesto de fórmula 2-4, que después se somete a una reacción de sustitución con el compuesto de fórmula 2-5 para sintetizar un compuesto de fórmula 2-6. Hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a un compuesto de fórmula 2-6 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando de este modo los compuestos finales 1223, 1224, 1647 y 1648.

10

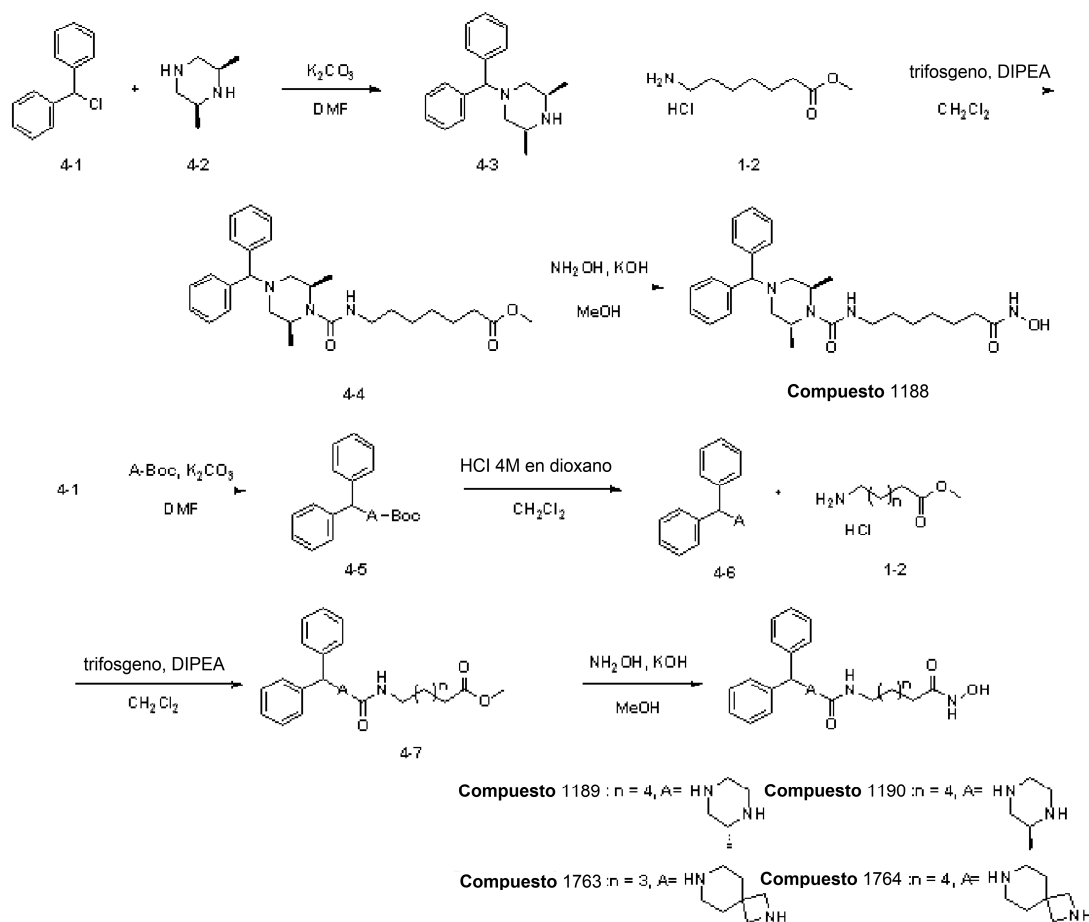
[Esquema de reacción 3]



15 Como se muestra en el esquema de reacción 3 anterior, un compuesto de fórmula 3-1 se reduce con borohidruro sódico para sintetizar un compuesto de fórmula 3-2, que después se hace reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para sintetizar un compuesto de fórmula 3-3. El compuesto de fórmula 3-3 se somete a una reacción de sustitución con un compuesto de fórmula 2-5 para sintetizar un compuesto de fórmula 3-4. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a un compuesto de fórmula 3-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1222.

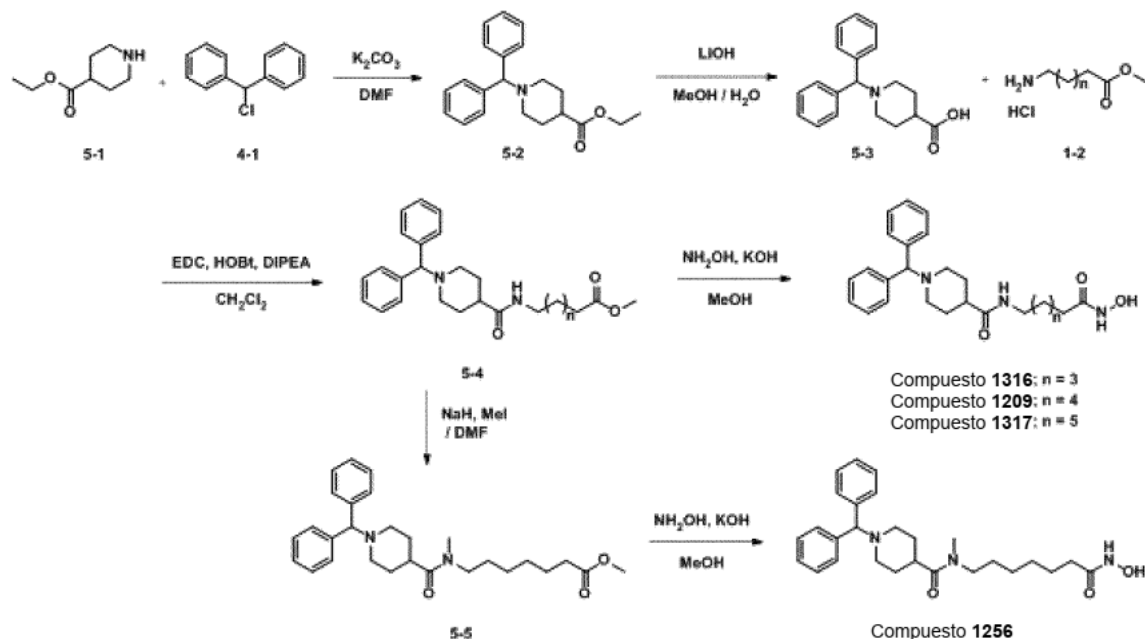
20

[Esquema de reacción 4]



- 5 Como se muestra en el esquema de reacción 4 anterior, un compuesto de fórmula 4-1 se somete a una reacción de sustitución con (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (fórmula 4-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 4-3, que después se somete a una reacción de formación de urea con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo para sintetizar un compuesto de fórmula 4-4. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 4-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1188.
- 10 Además, el compuesto de fórmula 4-1 se hace reaccionar con un compuesto de A-Boc y después se trata con una solución 4 M de ácido clorhídrico para retirar el grupo protector (Boc), sintetizando así un compuesto de fórmula 4-6. El compuesto de fórmula 4-6 se somete a una reacción de formación de urea con un compuesto de fórmula 1-2 para sintetizar un compuesto de fórmula 4-7. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 4-7 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así los
- 15 compuestos finales 1189, 1190, 1763 y 1764.

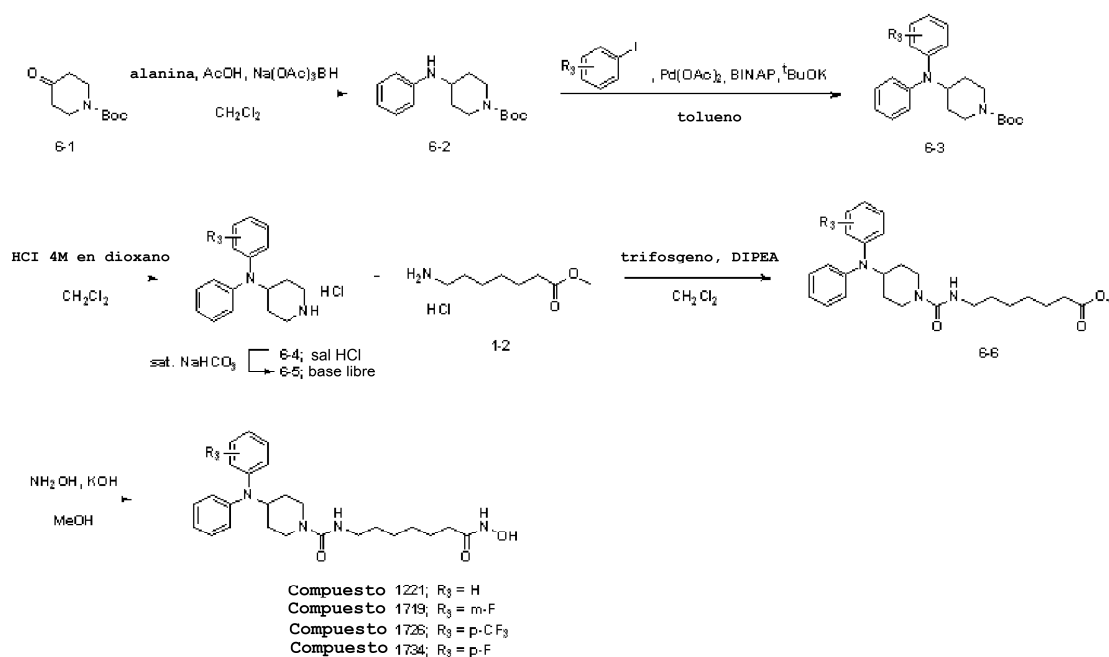
[Reaction scheme 5]



- 5 Como se muestra en el esquema reacción 5, un compuesto de fórmula 5-1 se somete a una reacción de sustitución con (clorometileno)dibenceno (fórmula 4-1) para sintetizar un compuesto de fórmula 5-2, que después se hidroliza con hidróxido de litio (LiOH) para sintetizar un compuesto de fórmula 5-3. El compuesto de fórmula 5-3 se somete a un acoplamiento de amida con clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo o clorhidrato de 8-aminooctanoato de metilo para sintetizar un compuesto de fórmula 5-4. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 5-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así los compuestos finales 1209, 1316 y 1317.
- 10

- Además, el compuesto de fórmula 5-4, que tiene introducido en el mismo 7-aminoheptanoato de metilo, reacciona con yodometano para sintetizar un compuesto de fórmula 5-5. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 5-5 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1256.
- 15

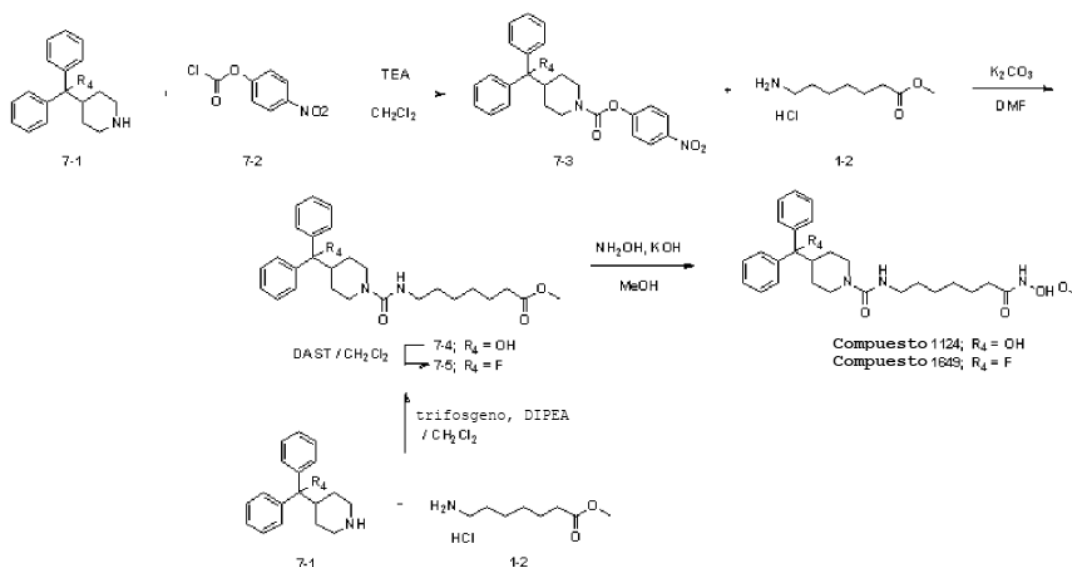
[Esquema de reacción 6]



4-7

Como se muestra en el esquema de reacción 6 anterior, un compuesto de fórmula 6-1 se somete a aminación reductora con anilina para sintetizar un compuesto de fórmula 6-2, que después se somete a una reacción de Buckwald para sintetizar un compuesto de fórmula 6-3. El compuesto de fórmula 6-3 se hace reaccionar con una solución 4 M de ácido clorhídrico para retirar el grupo protector de amino (Boc) y después se hace reaccionar con una solución saturada de bicarbonato sódico para sintetizar un compuesto de fórmula 6-5. El compuesto de fórmula 6-5 se somete a una reacción de formación de urea con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 6-6. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 6-6 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así los compuestos finales 1221, 1719, 1726 y 1734.

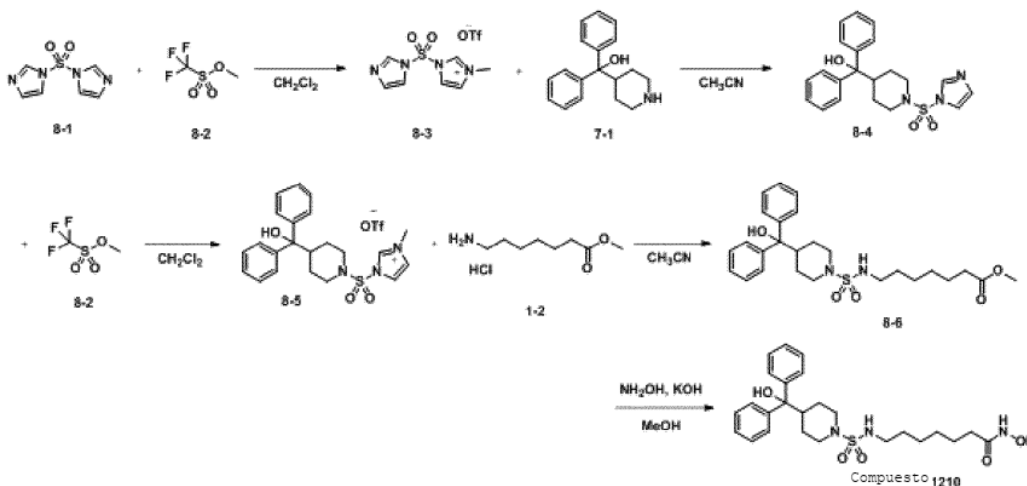
[Esquema de reacción 7]



Como se muestra en el esquema reacción 7, un compuesto de fórmula 7-1 se hace reaccionar con carbonocloridato de 4-nitrofenilo (fórmula 7-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 7-3, que después se somete a una reacción de sustitución con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 7-4. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 7-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1124.

Además, el compuesto de fórmula 7-1 se somete a una reacción de formación de urea con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 7-4, que después se hace reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) para sintetizar un compuesto de fórmula 7-5. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a compuesto de fórmula 7-5 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1649.

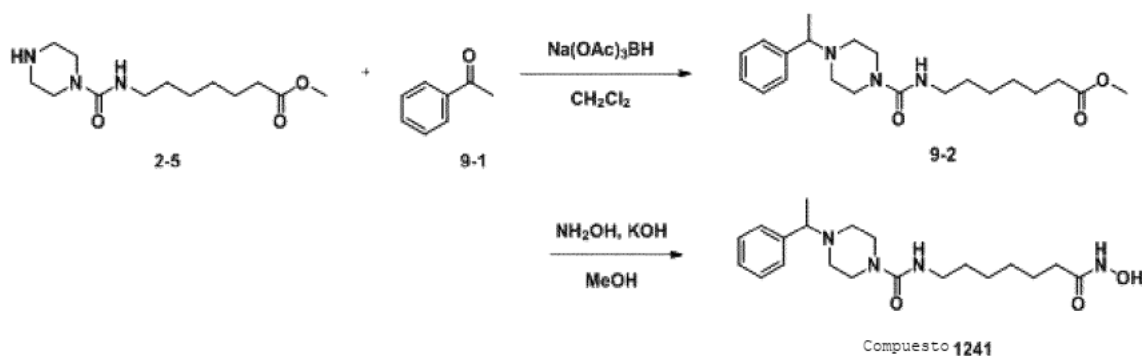
[Esquema de reacción 8]



Como se muestra en el esquema de reacción 8 anterior, un compuesto de fórmula 8-1 se hace reaccionar con trifluorometanosulfonato de metilo (fórmula 8-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 8-3. El compuesto de fórmula 8-3 se hace reaccionar con difenil(piperidin-4-il)metanol (fórmula 7-1) para sintetizar un compuesto de fórmula 8-4, que después se hace reaccionar con trifluorometanosulfonato de metilo (fórmula 8-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 8-5. El compuesto de fórmula 8-5 se hace reaccionar con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (fórmula 1-2) para sintetizar un compuesto de fórmula 8-6. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a un compuesto de fórmula 8-6 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1210.

10

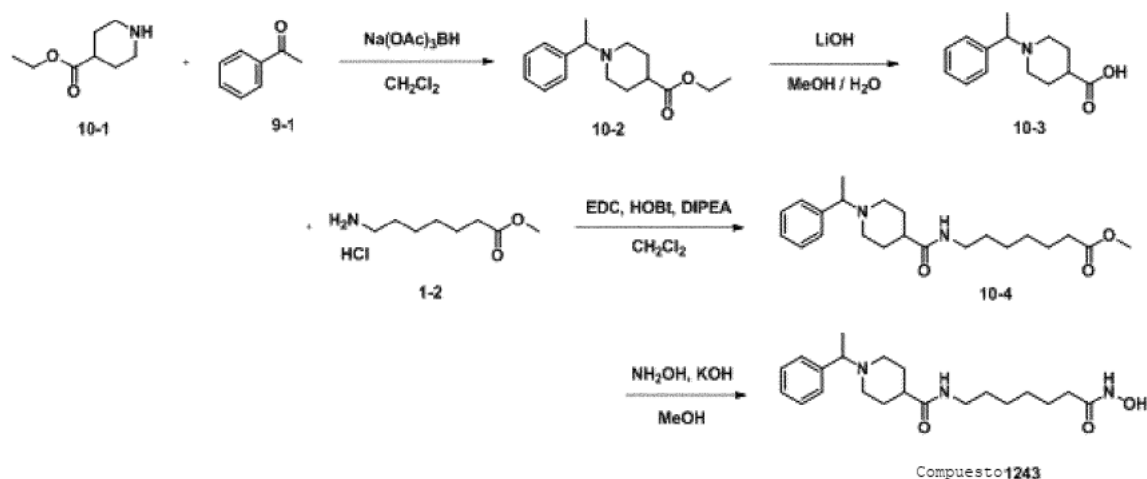
[Esquema de reacción 9]



Como se muestra en el esquema de reacción 9 anterior, un compuesto de fórmula 2-5 se somete a una aminación reductora con acetofenona para sintetizar un compuesto de fórmula 9-2. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a un compuesto de fórmula 9-2 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1241.

15

[Esquema de reacción 10]



20

Como se muestra en el esquema de reacción 10 anterior, un compuesto de fórmula 10-1 se somete a una aminación reductora con acetofenona para sintetizar un compuesto de fórmula 10-2, que luego se hidroliza con hidróxido de litio (LiOH) para sintetizar un compuesto de fórmula 10-3. El compuesto de fórmula 10-3 se somete a un acoplamiento de amida con clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo para sintetizar un compuesto de fórmula 10-4. Después, hidróxido potásico (KOH), metanol y solución acuosa de hidroxilamina se añaden a un compuesto de fórmula 10-4 y reaccionan a temperatura ambiente, sintetizando así el compuesto final 1243.

25

[Efectos ventajosos]

Los compuestos representados por la fórmula I según la presente divulgación, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden inhibir selectivamente HDAC y por tanto muestran

30

efectos excelentes sobre la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por histona desacetilasa.

[Descripción de los dibujos]

- 5 La FIG. 1 muestra los resultados de analizar el efecto del compuesto 1102 sobre el alivio de la artritis en modelos de artritis inducidos por adyuvante.

[Modo para la invención]

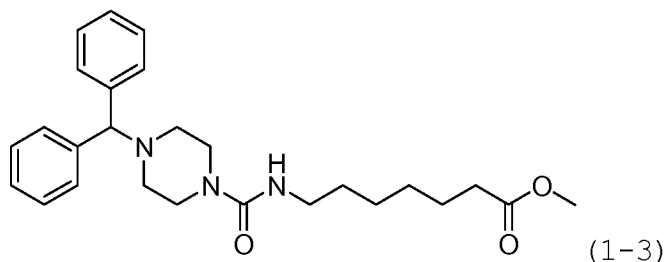
- 10 Posteriormente en este documento, se presentarán ejemplos preferidos para ayudar en la comprensión de la presente divulgación. Sin embargo, estos ejemplos se proporcionan únicamente para una mejor comprensión de la presente divulgación y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

- 15 Los reactivos y disolventes mencionados más adelante se adquirieron de Sigma-Aldrich y TCI a menos que se indique otra cosa, y la HPLC se realizó usando Waters e2695. Como gel de sílice para cromatografía en columna, se usó gel de sílice (malla 230-400) de Merck. Los datos de RMN ¹H se midieron usando un Bruker 400 MHz y se obtuvieron espectros de masas usando un Agilent serie 1100.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 1102

20

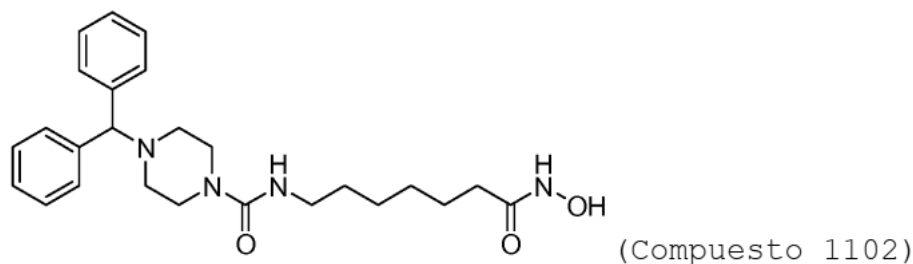
Etapas 1: Síntesis de 7-(4-benzhidrilpiperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 1-3)



- 25 1-benzhidrilpiperazina (0,200 g, 0,793 mmol), 7-aminoheptanoato de metilo (0,151 g, 0,951 mmol), trifosgeno (0,118 g, 0,396 mmol) y DIPEA (0,415 ml, 2,378 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna (Waters, C₁₈; solución acuosa de ácido fórmico-1 % (ácido metanoico)/acetonitrilo = de 100 % a 20 %) y se concentró pasando por un cartucho SPE (resina PL-HCO₃), obteniendo así el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,075 g, 21,6 %) como aceite amarillo claro.
- 30

Etapas 2: Síntesis de 4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1102)

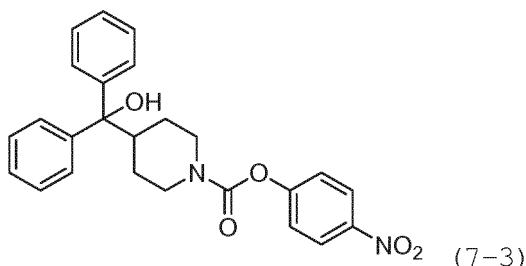
35



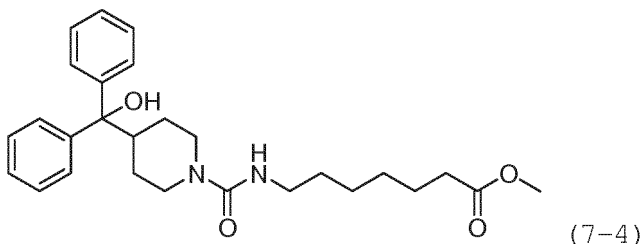
- El compuesto de fórmula 1-3 (0,075 g, 0,171 mmol) preparado en etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,210 ml, 3,428 mmol) e hidróxido potásico (0,096 g, 1,714 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniendo así el compuesto deseado 1102 (0,047 g, 62,5 %) como sólido amarillo.
- 40

- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (sa, 1 H), 7,42 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,29 (t, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,18 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 6,40 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 4,28 (s, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,98 - 2,93 (m, 2 H), 2,08 (s, 4 H), 1,89 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,44 - 1,43 (m, 2 H), 1,34 - 1,33 (m, 2 H), 1,20 (s, 4 H); MS (ESI) m/z 439,6 (M+ + H).
- 45

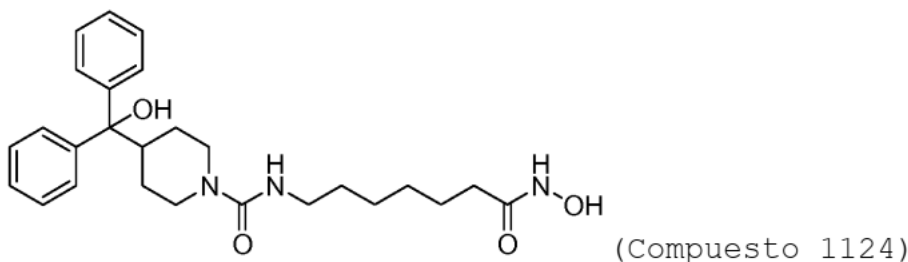
Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 1124

Etapla 1: Síntesis de 4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (fórmula 7-3)

- 5 Difenil(piperidin-4-il)metanol (0,100 g, 0,374 mmol) y trietilamina (0,104 ml, 0,748 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,083 g, 0,411 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 20 %) y se concentró, obteniendo así el compuesto deseado de fórmula 7-3 (0,152 g, 94,0 %) como aceite incoloro.

Etapla 2: Síntesis de 7-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 7-4)

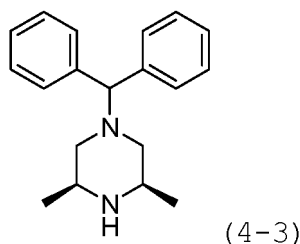
- 15 El compuesto de fórmula 7-3 (0,152 g, 0,351 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,280 g, 1,757 mmol) y carbonato potásico (0,097 g, 0,703 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 100 °C durante 17 horas. Después, la temperatura se disminuyó a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 40 %) y se concentró, obteniendo así el compuesto de fórmula 7-4 (0,075 g, 39,4 %) como aceite naranja.

25 Etapla 3: N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxamida (compuesto 1124)

- 30 El compuesto de fórmula 7-4 (0,075 g, 0,166 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,203 ml, 3,314 mmol) e hidróxido potásico (0,093 g, 1,657 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1124 (0,007 g, 9,3 %) como sólido blanco.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (sa, 1 H), 7,52 (d, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,27 (t, 4 H, J = 7,7 Hz), 7,13 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 6,30 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 5,32 (sa, 1 H), 3,94 (d, 2 H, J = 13,4 Hz), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,67 - 2,58 (m, 3 H), 1,91 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,48 - 1,46 (m, 2 H), 1,35 - 1,34 (m, 2 H), 1,30 - 1,25 (m, 6 H).

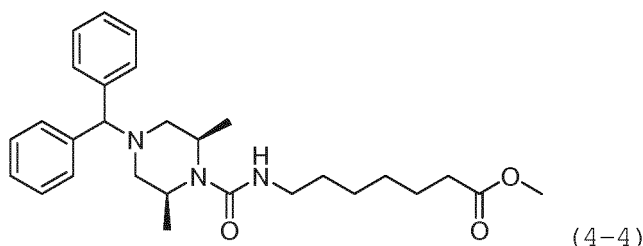
40 Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 1188

Etapa 1: Síntesis de (3S,5R)-1-benzhidril-3,5-dimetilpiperazina (compuesto 4-3)

5 (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (1,000 g, 8,757 mmol), (clorometileno)dibenceno (3,550 g, 17,515 mmol) y carbonato potásico (6,052 g, 43,787 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se
10 concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; Metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-3 (0,798 g, 32,5 %) como sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 7-((2S,6R)-4-benzhidril-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 4-4)

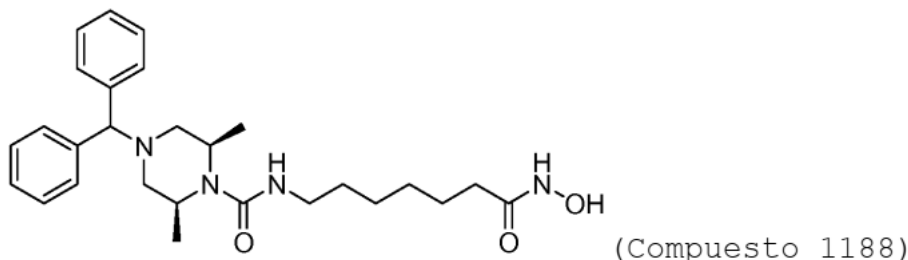
15



Trifosgeno (0,159 g, 0,535 mmol) y diisopropilamina (0,561 ml, 3,210 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno
20 (5 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,251 g, 1,284 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. El compuesto de fórmula 4-3 (0,300 g, 1,070 mmol) preparado en la etapa 1 se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de
25 plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-4 (0,212 g, 42,6 %) como sólido blanco.

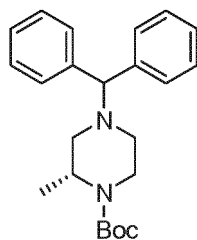
Etapa 3: Síntesis de (2S,6R)-4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxiamida (compuesto 1188)

30



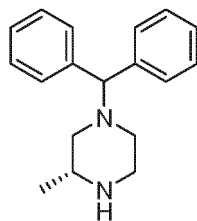
El compuesto de fórmula 4-4 (0,100 g, 0,215 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al
35 50,00 %, Se disolvieron 0,263 ml, 4,295 mmol) e hidróxido potásico (0,121 g, 2,148 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1188 (0,099 g, 98,8 %) como sólido blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,30 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,19 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 6,23 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 4,23 (s, 1 H), 3,94 (sa, 2 H), 3,03 - 2,98 (m, 2 H), 2,60 (d, 2 H, J = 10,9 Hz), 1,96 - 1,90 (m, 4 H), 1,46 - 1,45 (m, 2 H), 1,38 - 1,36 (m, 2 H), 1,26 - 1,22 (m, 10 H).

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 1189**Etapas 1: Síntesis de (R)-4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 4-5)**

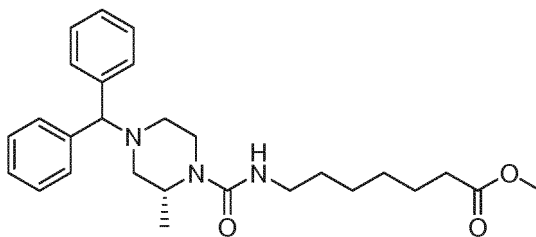
(4-5)

2-Metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (1,000 g, 4,993 mmol), (clorometileno)dibenceno (2,024 g, 9,986 mmol) y carbonato potásico (3,450 g, 24,965 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 80 °C durante 17 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 10%) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-5 (0,813 g, 44,4 %) como sólido blanco.

Etapas 2: Síntesis de (R)-1-benzhidril-3-metilpiperazina (fórmula 4-6)

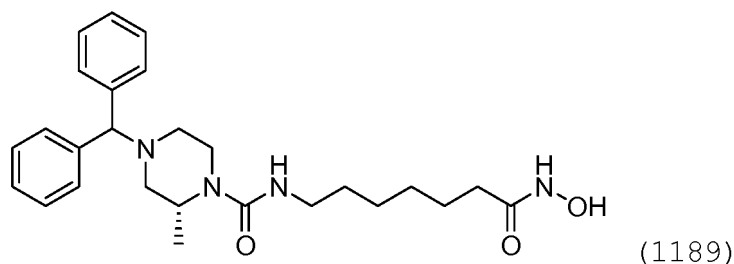
(4-6)

El compuesto de fórmula 4-5 (0,813 g, 2,218 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico (solución de dioxano 4,00 M, 5,546 ml, 22,183 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado de fórmula 4-6 (0,590 g, 99,8 %) se obtuvo como sólido blanco sin purificación adicional.

Etapas 3: Síntesis de (R)-7-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 4-7)

(4-7)

Se disolvieron trifosgeno (0,167 g, 0,563 mmol) y DIPEA (1,180 ml, 6,757 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,264 g, 1,351 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. El compuesto de fórmula 4-6 (0,300 g, 1,126 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %) y se concentró. Después, el concentrado se purificó de nuevo por cromatografía (Waters, C₁₈; solución acuosa de ácido fórmico-1 % (ácido metanoico)/acetonitrilo = del 75 % al 5 %) y se concentró por paso a través de un cartucho SPE (resina PL-HCO₃) para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,106 g, 20,8 %).

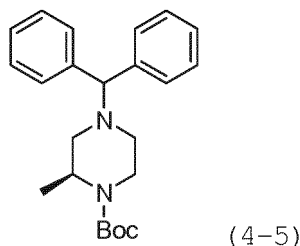
Etapla 4: Síntesis de (R)-4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (compuesto 1189)

5 El compuesto de fórmula 4-7 (0,100 g, 0,221 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,271 ml, 4,429 mmol) e hidróxido potásico (0,124 g, 2,214 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (30 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1189 (0,099 g, 98,8 %) como sólido blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (sa, 2 H), 7,45 (t, 4 H, J = 6,3 Hz), 7,30 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,19 (t, 2 H, J = 6,8 Hz), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (sa, 1H), 3,62 (d, 1 H, J = 12,4 Hz), 3,01 - 2,93 (m, 3 H), 2,67 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 2,60 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 1,95 (dd, 1 H, J = 11,0, 3,0 Hz), 1,88 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,78 (t, 1 H, J = 10,1 Hz), 1,44 - 1,43 (m, 2 H), 1,36 - 1,35 (m, 2 H), 1,20 - 1,18 (m, 7 H).

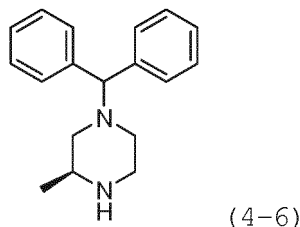
Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 1190**Etapla 1: Síntesis de (S)-4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 4-5)**

20



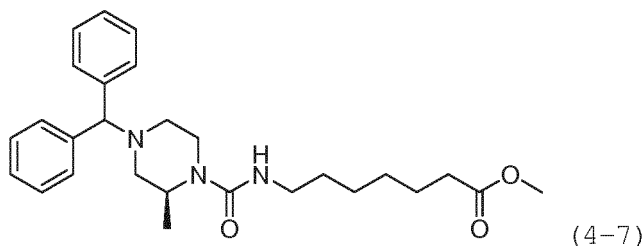
25 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1,000 g, 4,993 mmol), (clorometileno)dibenceno (2,024 g, 9,986 mmol) y carbonato potásico (3,450 g, 24,965 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 80 °C durante 17 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 10%) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-5 (0,742 g, 40,5%) como sólido blanco.

30

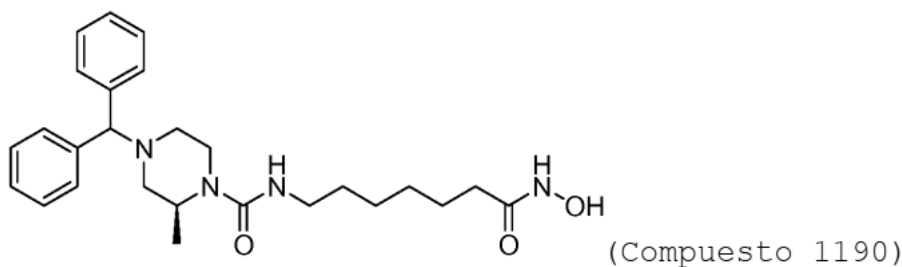
Etapla 2: Síntesis de (S)-1-benzhidril-3-metilpiperazina (fórmula 4-6)

35

40 El compuesto de fórmula 4-5 (0,742 g, 2,025 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico (solución de dioxano 4,00 M), 5,061 ml, 20,246 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto (0,530 g, 98,3 %, sólido blanco) se usó sin purificación adicional.

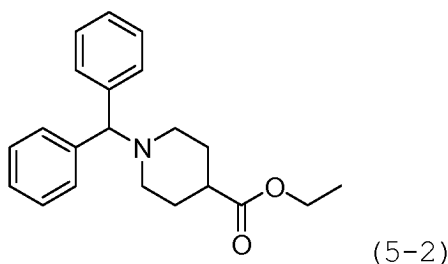
Etapa 3: Síntesis de (S)-7-(4-benzhidril-2-metilpiperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 4-7)

5 Se disolvieron trifosgeno (0,111 g, 0,375 mmol) y DIPEA (0,582 g, 4,505 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,176 g, 0,901 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. El compuesto de fórmula 4-6 (0,200 g, 0,751 mmol) preparado en la etapa 2 se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de 4-7 (0,213 g, 62,8 %) como aceite amarillo claro.

15 Etapa 4: Síntesis de (S)-4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (compuesto 1190)

20 El compuesto de fórmula 4-7 (0,100 g, 0,221 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,271 ml, 4,429 mmol) e hidróxido potásico (0,124 g, 2,214 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (30 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1190 (0,093 g, 92,8 %) como sólido naranja claro.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (sa, 2 H), 7,45 (t, 4 H, J = 6,3 Hz), 7,30 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 6,35 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (sa, 1 H), 3,62 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 3,03 - 2,92 (m, 3 H), 2,67 (d, 1 H, J = 10,6 Hz), 2,60 (d, 1 H, J = 11,2 Hz), 1,95 (dd, 1 H, J = 11,1, 3,1 Hz), 1,88 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,45 - 1,43 (m, 2 H), 1,36 - 1,34 (m, 2 H), 1,20 - 1,18 (m, 7 H).

30 Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 1209**Etapa 1: Síntesis de 1-benzhidrilpiperidin-4-carboxilato de etilo (fórmula 5-2)**

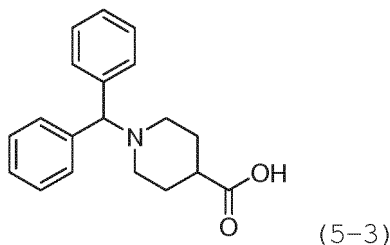
35 Piperidin-4-carboxilato de etilo (3,000 g, 19,083 mmol), (clorometileno)dibenceno (5,802 g, 28,624 mmol) y carbonato potásico (13,187 g, 95,414 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y luego se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente para finalizar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

40

con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 15 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 5-2 (1,410 g, 22,8 %) como aceite incoloro.

5

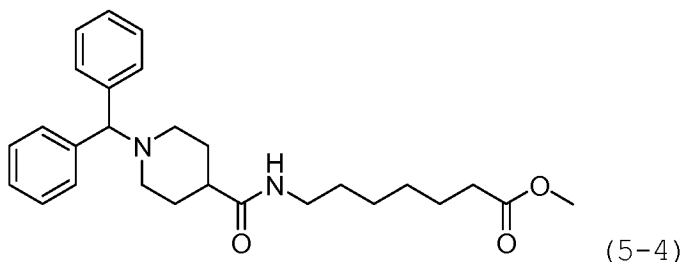
Etapa 2: Síntesis de ácido 1-benzhidrilpiperidin-4-carboxílico (fórmula 5-3)



10 El compuesto de fórmula 5-2 (1,410 g, 4,360 mmol) preparado en la etapa 1 y LiOH (0,209 g, 8,719 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml)/agua (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 60 °C durante 17 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y después se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto (1,300 g, 101,0%, sólido blanco) se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 3: Síntesis de 7-(1-benzhidrilpiperidin-4-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 5-4)

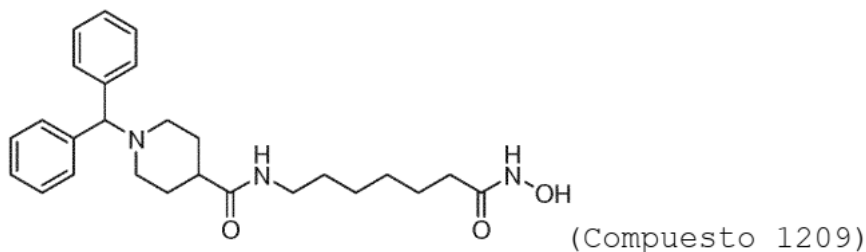


20 El compuesto de fórmula 5-3 (1,500 g, 5,078 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (1,988 g, 10,156 mmol), EDC (1,947 g, 10,156 mmol), HBOt (1,372 g, 10,156 mmol) y diisopropilamina (4,435 ml, 25,391 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (30 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 40 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 5-4 (1,810 g, 81,6%) como aceite incoloro.

25

30

Etapa 4: Síntesis de 1-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 1209)



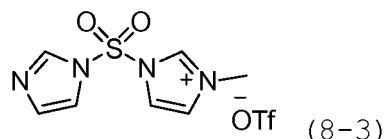
35 El compuesto de fórmula 5-4 (1,000 g, 2,290 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 2,802 ml, 45,809 mmol) e hidróxido potásico (1,285 g, 22,904 mmol) se disolvieron en metanol (15 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida.

40

El compuesto deseado 1209 (1,000 g, 99,8 %) se obtuvo como sólido naranja claro sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, 1 H, J = 5,4 Hz), 7,40 (d, 4 H, J = 7,3 Hz), 7,27 (t, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,16 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 4,25 (s, 1 H), 2,98 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,79 (d, 2 H, J = 11,0 Hz), 2,09 ~ 2,02 (m, 1 H), 1,89 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,77 (t, 2 H, J = 9,8 Hz), 1,66 ~ 1,59 (m, 4 H), 1,45 ~ 1,39 (m, 2 H), 1,34 ~ 1,32 (m, 2 H), 1,29 ~ 1,27 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 438,2 (M+ + H).

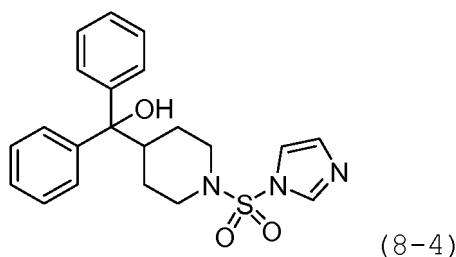
Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 1210

Etapa 1: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (fórmula 8-3)



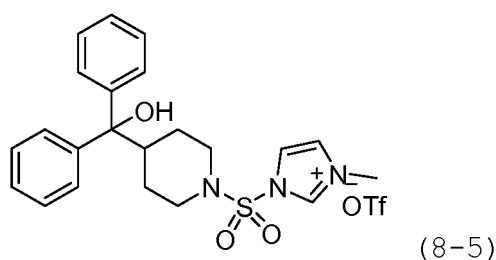
1,1'-sulfonilbis(1H-imidazol) (5,000 g, 25,227 mmol) y trifluorometanosulfonato de metilo (2,855 ml, 25,227 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 8-3 (5,160 g, 45,3 %) como aceite amarillo claro.

Etapa 2: Síntesis de (1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)piperidin-4-il)difenilmetanol (fórmula 8-4)



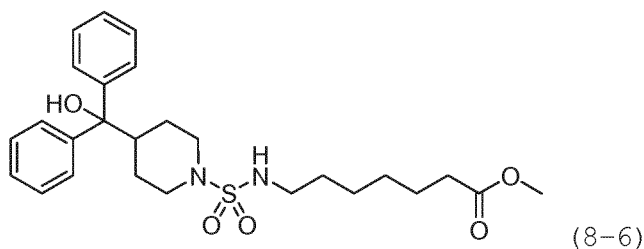
difenil(piperidin-4-il)metanol (1,000 g, 3,740 mmol) y el compuesto de fórmula 8-3 (2,033 g, 5,610 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40%) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 8-4 (0,487 g, 32,8%) como sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-((3-metil-1H-3-ilo-imidazol-1-il)sulfonil)piperidin-4-il)difenilmetanol (fórmula 8-5)



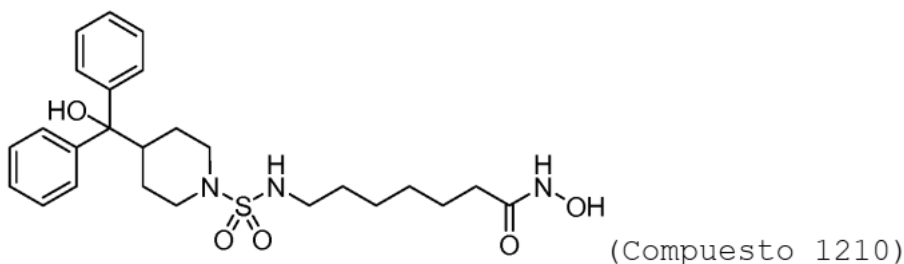
El compuesto de fórmula 8-4 (0,487 g, 1,225 mmol) preparado en la etapa 2 y trifluorometanosulfonato de metilo (0,146 ml, 1,286 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con cloruro de metileno y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 8-5 (0,670 g, 97,4 %) como sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de 7-((4-(hidroxidifenilmetil)piperidin)-1-sulfonamido)heptanoato de metilo (fórmula 8-6)



El compuesto de fórmula 8-5 (0,504 g, 0,897 mmol) preparado en la etapa 3 y el clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,228 g, 1,167 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (3 ml) a 80 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 12 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 10% al 60%) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 8-6 (0,147 g, 33,5%) como sólido blanco.

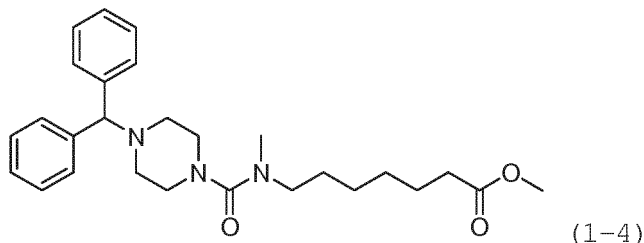
Etapas 5: Síntesis de N-hidroxi-7-((4-(hidroxidifenilmetil)piperidin)-1-sulfonamido)heptanamida (compuesto 1210)



El compuesto de fórmula 8-6 (0,150 g, 0,307 mmol) preparado en la etapa 4, hidróxido potásico (0,172 g, 3,070 mmol) e hidroxilamina (solución al 50,00 %, 0,188 ml, 3,070 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1210 (0,067 g, 44,6 %) se obtuvo como sólido blanco y se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,34 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,52 (d, 4 H, J = 7,4 Hz), 7,26 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,12 (m, 3 H), 3,46 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,63 (m, 3 H), 1,93 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,48 - 1,22 (m, 13 H); MS (ESI) m/z 490,6 (M+ + H).

Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 1213

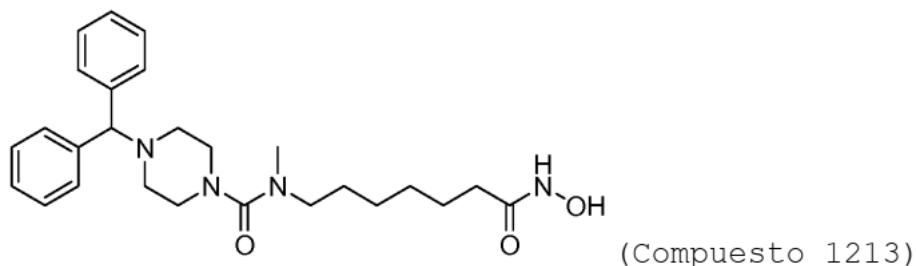
Etapas 1: Síntesis de 7-(4-benzhidril-N-metilpiperizin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 1-4)



7-(4-benzhidrilpiperazina-1-carboxamido)heptanoato de metilo (0,100 g, 0,229 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,046 g, 1,143 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) a 0 °C, y se añadió yodometano (0,071 ml, 1,143 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10% al 40%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 1-4 (0,097 g, 94,0%) como aceite incoloro.

Etapas 2: Síntesis de 4-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpiperazin-1-carboxamida

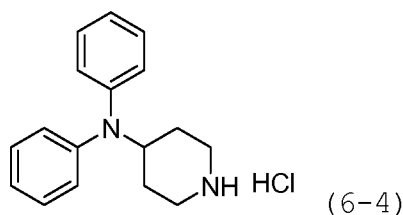
(compuesto 1213)



- 5 El compuesto de fórmula 1-4 (0,097 g, 0,215 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,263 ml, 4,296 mmol) e hidróxido potásico (0,121 g, 2,148 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se
- 10 concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1213 (0,010 g, 10,3 %) se obtuvo como sólido blanco sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, 4 H, J = 7,4 Hz), 7,27 (t, 4H, J = 7,5 Hz), 7,17 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 4,26 (s, 1H), 3,24 - 3,22 (m, 4 H), 3,17 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,81 (s, 3 H), 2,41 - 2,38 (m, 4 H), 2,07 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,62 - 1,52 (m, 4 H), 1,33 - 1,24 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 453,4 (M+ + H).

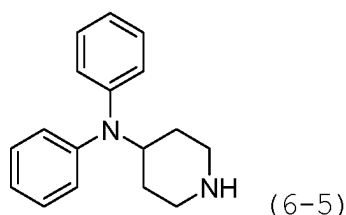
15 Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 1221

Etapa 1: Síntesis de clorhidrato de N,N-difenilpiperidin-4-amina (fórmula 6-4)



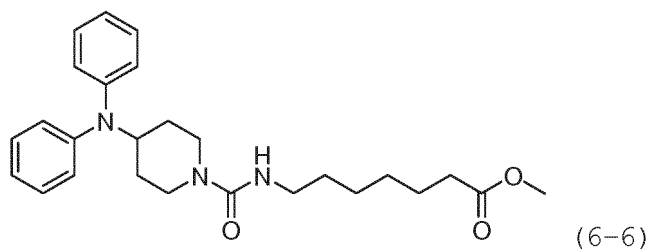
- 20 4-(difenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,000 g, 2,837 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y ácido clorhídrico (solución de 1,4-dioxano 4,00 M, 3,546 ml, 14,185 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con cloruro de metileno y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-4 (0,800 g, 97,6%) como
- 25 sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de N,N-difenilpiperidin-4-amina (fórmula 6-5)



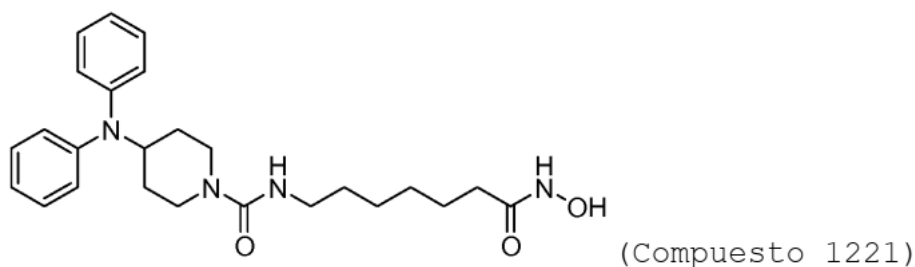
- 30 El compuesto de fórmula 6-4 (0,600 g, 2,077 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en agua (5 ml) a temperatura ambiente, y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) se añadió a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución
- 35 acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto (0,496 g, 94,6 %, aceite incoloro) se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de 7-(4-(difenilamino)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 6-6)



5 El compuesto de fórmula 6-5 (0,100 g, 0,396 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,078 g, 0,396 mmol), trifosgeno (0,059 g, 0,198 mmol) y DIPEA (0,415 ml, 2,378 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 60 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-6 (0,096 g, 55,4 %) como aceite amarillo claro.

15 **Etapla 4: Síntesis de 4-(difenilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida (compuesto 1221)**

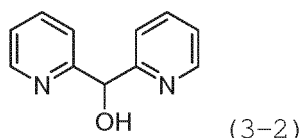


20 El compuesto de fórmula 6-6 (0,096 g, 0,219 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,268 ml, 4,388 mmol) e hidróxido potásico (0,123 g, 2,194 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (20 ml) y cloruro de metileno (5 ml) se añadió al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1221 (0,076 g, 79,0%) como sólido blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (t, 4 H, J = 7,8 Hz), 6,97 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 6,79 (d, 4 H, J = 7,8 Hz), 6,35 (t, 1 H, J = 5,4 Hz), 4,10 - 4,04 (m, 1 H), 3,97 (d, 2 H, J = 13,1 Hz), 2,90 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,78 (t, 2 H, J = 12,5 Hz), 1,90 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,84 (d, 2 H, J = 12,5 Hz), 1,46 - 1,39 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,17 - 1,10 (m, 4 H), 1,08 - 1,01 (m, 2 H).

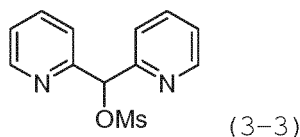
30 **Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 1222**

Etapla 1: Síntesis de di(piridin-2-il)metanol (fórmula 3-2)



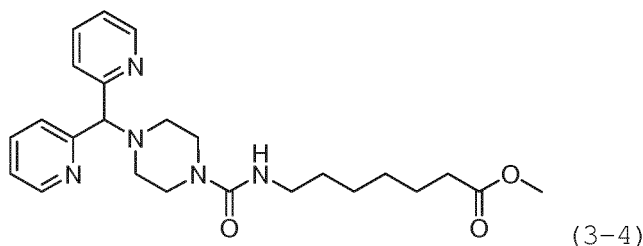
35 Di(piridin-2-yl)metanona (2,000 g, 10,858 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) a 0 °C, y NaBH₄ (0,452 g, 11,944 mmol) se añadió a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Después, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado de fórmula 3-2 (2,000 g, 98,9 %) se obtuvo como aceite rojo y se usó sin purificación adicional.

Etapla 2: Síntesis de metanosulfonato de di(piridin-2-il)metilo (fórmula 3-3)



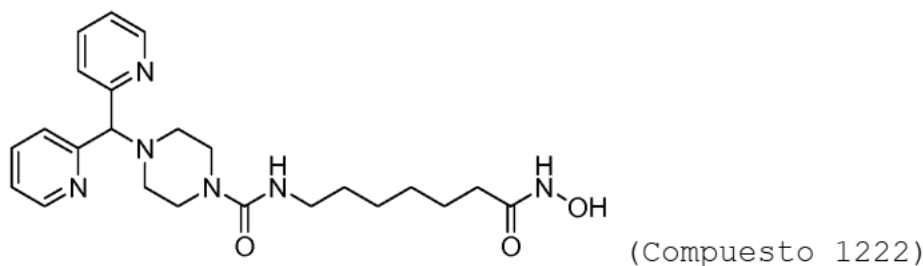
El compuesto de fórmula 3-2 (1,000 g, 5,370 mmol) preparado en la etapa 1, cloruro de metanosulfonilo (0,623 ml, 8,055 mmol) y trietilamina (2,246 ml, 16,111 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 3-3 (0,670 g, 47,2 %) como sólido rosa.

Etapa 3: Síntesis de 7-(4-(di(piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 3-4)



El compuesto de fórmula 3-3 (0,258 g, 0,975 mmol) preparado en la etapa 2, el compuesto de fórmula 2-5 (0,200 g, 0,650 mmol) y carbonato potásico (0,449 g, 3,249 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 80 °C durante 17 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 3-4 (0,255 g, 89,3 %) como aceite naranja.

Etapa 4: Síntesis de 4-(di(piridin-2-il)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1222)

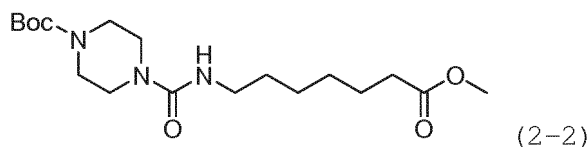


El compuesto de fórmula 3-4 (0,255 g, 0,580 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,710 ml, 11,603 mmol) e hidróxido potásico (0,326 g, 5,801 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (Waters, C₁₈; solución acuosa de ácido fórmico-1 % (ácido metanoico)/acetonitrilo = del 70 % al 5 %) y se concentró por paso a través de un cartucho SPE (resina PL-HCO₃), obteniendo así el compuesto deseado 1222 (0,051 g, 20,0 %) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (dt, 2 H, J = 4,8, 0,8 Hz), 7,77 (td, 2 H, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,62 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,25 - 7,22 (m, 2 H), 6,40 (t, 1 H, J = 5,2 Hz), 4,64 (s, 1 H), 3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,96 (c, 2 H, J = 6,6 Hz), 2,25 (t, 4H, J = 4,7 Hz), 1,92 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,48 - 1,43 (m, 2 H), 1,35 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H).

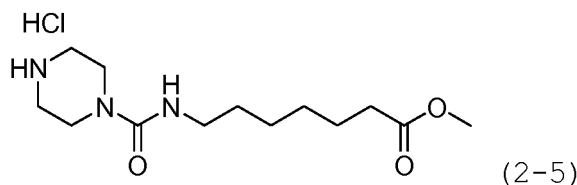
Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 1223

Etapa 1: Síntesis de 4-((7-metoxi-7-oxoheptil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 2-2)



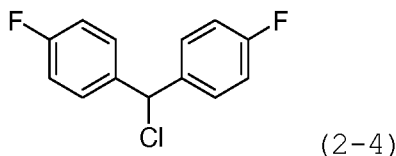
Trifosgeno (4,780 g, 16,107 mmol) y diisopropilamina (16,879 ml, 96,644 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (6,304 g, 32,215 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. Piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,000 g, 32,215 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación al mismo tiempo durante 1 hora. Después, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 80 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-2 (3,430 g, 28,7 %) como aceite amarillo claro.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de 7-(piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 2-5)



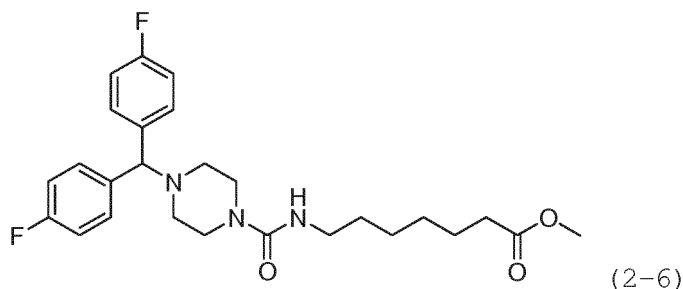
El compuesto de fórmula 2-2 (3,430 g, 9,233 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico (solución de dioxano 4,00 M, 11,542 ml, 46,167 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió acetato de etilo (50 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-5 (2,300 g, 80,9 %) como sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de 4,4'-(clorometileno)bis(flúorobenceno) (fórmula 2-4)



Bis(4-flúorofenil)metanol (5,000 g, 22,706 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (50 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se añadió cloruro de tionilo (1,812 ml, 24,976 mmol) a esto. Después, la solución se agitó a 40 °C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. Como el producto, el compuesto deseado de fórmula 2-4 (5,350 g, 98,7 %) se obtuvo como aceite naranja y se usó sin purificación adicional.

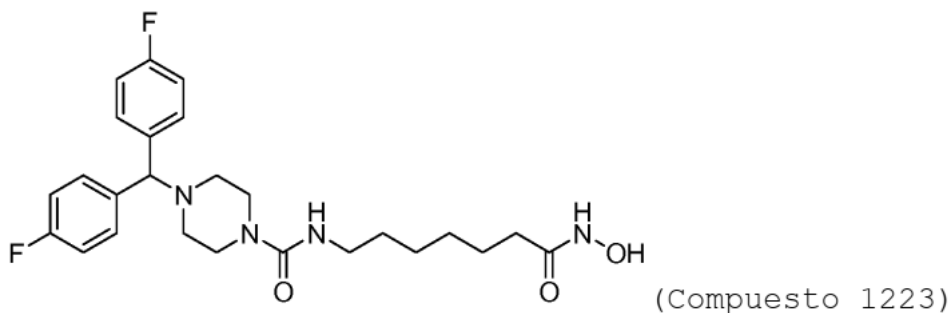
Etapa 4: Síntesis de 7-(4-(bis(4-flúorofenil)metil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 2-6)



El compuesto de fórmula 2-4 (0,233 g, 0,975 mmol) preparado en la etapa 3, clorhidrato de 7-(piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (0,200 g, 0,650 mmol) y carbonato potásico (0,449 g, 3,249 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 80 °C durante 17 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida

para retirar el disolvente y se añadió agua al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-6 (0,101 g, 32,8 %) como aceite marrón claro.

Etapas 5: Síntesis de 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1223)

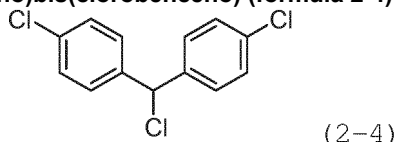


El compuesto de fórmula 2-6 (0,101 g, 0,213 mmol) preparado en la etapa 4, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,261 ml, 4,266 mmol) e hidróxido potásico (0,120 g, 2,133 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (Waters, C_{18} ; solución acuosa de ácido fórmico-1 % (ácido metanoico)/acetonitrilo = del 70 % al 5 %) y se concentró por paso a través de un cartucho SPE (resina PL- HCO_3) para proporcionar el compuesto deseado 1223 (0,002 g, 2,0 %) como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 - 7,44 (m, 4 H), 7,04 (t, 4 H, $J = 8,8$ Hz), 6,44 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 4,31 (s, 1 H), 3,39 (t, 4 H, $J = 5,0$ Hz), 3,16 - 3,12 (m, 2 H), 2,36 (t, 4 H, $J = 5,0$ Hz), 2,09 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,64 - 1,61 (m, 2 H), 1,51 - 1,48 (m, 2 H), 1,35 - 1,33 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

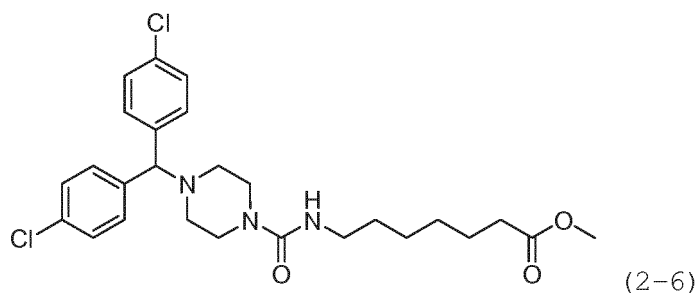
Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 1224

Etapas 1: Síntesis de 4,4'-(clorometileno)bis(clorobenceno) (fórmula 2-4)



Bis(4-clorofenil)metanol (10,000 g, 39,507 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C, y se añadió cloruro de tionilo (3,153 ml, 43,458 mmol) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto deseado de fórmula 2-4 (10,700 g, 99,7%) se obtuvo como sólido blanco sin purificación adicional.

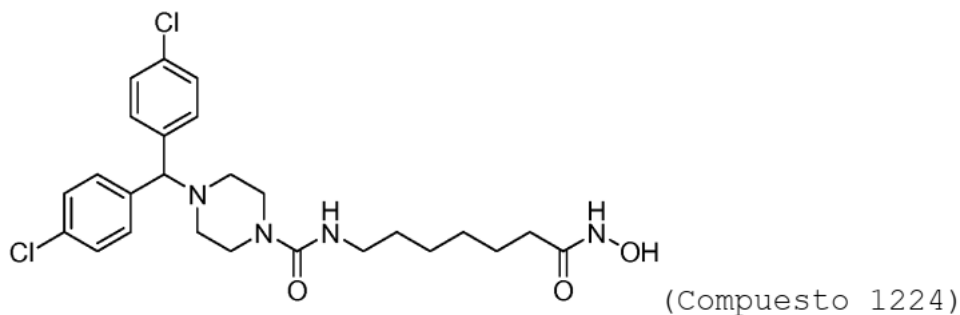
Etapas 2: Síntesis de 7-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 2-6)



El compuesto de fórmula 2-4 (0,265 g, 0,975 mmol) preparado en la etapa 1, el compuesto de fórmula 2-5 (0,200 g, 0,650 mmol) y carbonato potásico (0,449 g, 3,249 mmol) se disolvieron en N,N -dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 80 °C durante 17 horas, y luego se enfrió a temperatura para terminar la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió agua al

concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-6 (0,271 g, 82,4%) como aceite amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de 4-(bis(4-clorofenil)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1224)

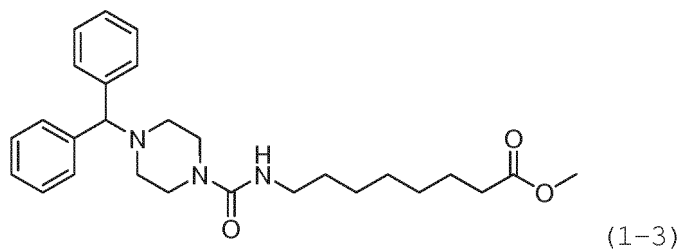


El compuesto de fórmula 2-6 (0,271 g, 0,535 mmol) preparado en la etapa 2, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,655 ml, 10,702 mmol) e hidróxido potásico (0,300 g, 5,351 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y el concentrado se purificó por cromatografía en columna (Waters, C_{18} ; solución acuosa de ácido fórmico-1 % (ácido metanoico)/acetonitrilo = del 70 % al 5 %) y se concentró por paso a través de un cartucho SPE (resina PL- HCO_3) para proporcionar el compuesto deseado 1224 (0,035 g, 12,9 %) como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (sa, 1 H), 8,69 (sa, 1 H), 7,43 (d, 4 H, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (d, 4 H, $J = 8,4$ Hz), 6,41 (t, 1 H, $J = 5,3$ Hz), 4,40 (s, 1 H), 3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,96 (c, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 2,22 - 2,21 (m, 4 H), 1,92 (t, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 1,48 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,35 (m, 2 H), 1,24 - 1,21 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 507,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

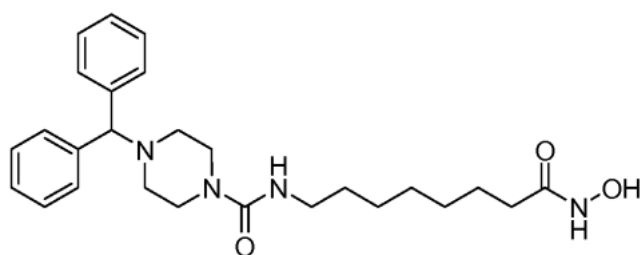
Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 1240

Etapa 1: Síntesis de 8-(4-benzhidrilpiperazin-1-carboxiamido)octanoato de metilo (fórmula 1-3)



Trifosgeno (0,118 g, 0,396 mmol) y diisopropilamina (0,830 ml, 4,755 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 8-aminooctanoato de metilo (0,166 g, 0,793 mmol) a la solución, seguido a agitación durante 1 hora. Un material de partida (0,200 g, 0,793 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 70 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,158 g, 44,1 %) como sólido amarillo claro.

Etapa 2: Síntesis de 4-benzhidril-N-(8-(hidroxiamino)-8-oxoetil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1240)



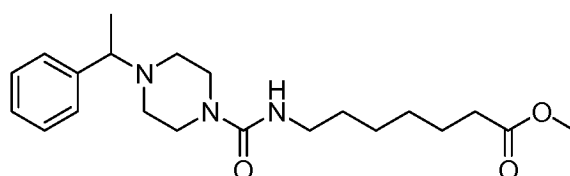
(Compuesto 1240)

El compuesto de fórmula 1-3 (0,158 g, 0,350 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,428 ml, 6,997 mmol) e hidróxido potásico (0,196 g, 3,499 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1240 (0,074 g, 46,7%) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (sa, 2 H), 7,43 (d, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,30 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,19 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 6,42 (t, 1 H, J = 5,2 Hz), 4,29 (s, 1 H), 3,28 - 3,27 (m, 4 H), 2,97 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,23 - 2,22 (m, 4 H), 1,90 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,34 (m, 2 H), 1,22 (sa, 4 H); MS (ESI) m/z 453,6 (M+ + H).

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 1241

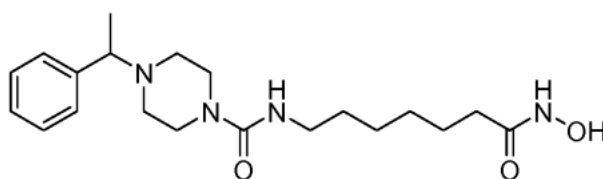
Etapa 1: Síntesis de 7-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 9-2)



(9-2)

El compuesto de fórmula 2-5 (0,150 g, 0,553 mmol) y acetofenona (0,100 g, 0,829 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, NaBH(OAc)₃ (0,234 g, 1,106 mmol) se añadió la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 5 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 9-2 (0,038 g, 18,3 %) como aceite incoloro.

Etapa 2: Síntesis de N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(1-feniletil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1241)



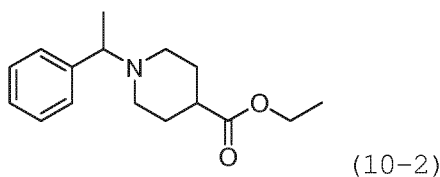
(Compuesto 1241)

El compuesto de fórmula 9-2 (0,038 g, 0,101 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,124 ml, 2,024 mmol) e hidróxido potásico (0,057 g, 1,012 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1241 (0,013 g, 34,1%) se obtuvo como sólido naranja claro sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 - 7,30 (m, 4 H), 7,26 - 7,23 (m, 1 H), 3,71 - 3,34 (m, 5 H), 3,11 (t, 2 H, J = 7,1 Hz), 2,50 - 2,45 (m, 2 H), 2,37 - 2,32 (m, 2 H), 2,05 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,61 - 1,56 (m, 2 H), 1,49 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 (d, 3 H, J = 7,6 Hz), 1,33 - 1,29 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 477,2 (M+ + H).

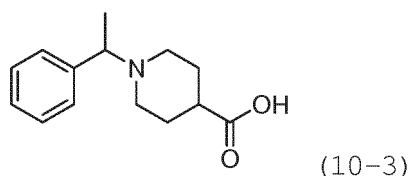
Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 1243

Etapa 1: Síntesis de 1-(1-feniletil)piperidin-4-carboxilato de etilo (fórmula 10-2)



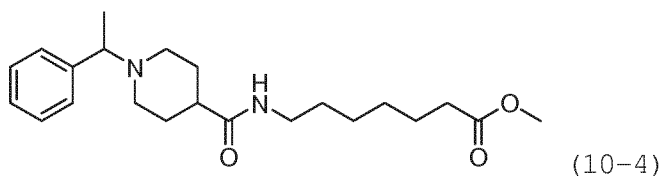
5 Acetofenona (1,050 g, 8,739 mmol) y piperidin-4-carboxilato de etilo (1,751 ml, 11,361 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadió STAB (2,408 g, 11,361 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 10-2 (0,700 g, 30,6%) como aceite incoloro.

10 **Etapas 2: Síntesis de ácido 1-(1-feniletil)piperidin-4-carboxílico (fórmula 10-3)**



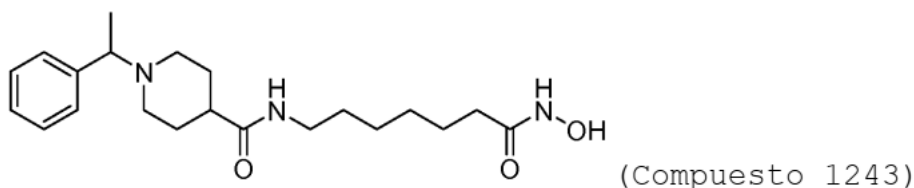
15 El compuesto de fórmula 10-2 (0,700 g, 2,678 mmol) preparado en la etapa 1 y LiOH (0,096 g, 4,017 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml)/agua (1 ml) a 40 °C, y la solución fue se agitó a la misma temperatura durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió HCl 1 M a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto (0,500 g, 69,2 %, espuma blanca sólida) se usó sin purificación adicional.

20 **Etapas 3: Síntesis de 7-(1-(1-feniletil)piperidin-4-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 10-4)**



25 El compuesto de fórmula 10-3 (0,300 g, 1,286 mmol) preparado en la etapa 2, clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,503 g, 2,572 mmol), EDC (0,493 g, 2,572 mmol), HOBt (0,347 g, 2,572 mmol) y diisopropilamina (1,123 ml, 6,429 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (4 ml)/N,N-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 10-4 (0,122 g, 25,3 %) como aceite marrón.

30 **Etapas 4: Síntesis de N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-(1-feniletil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 1243)**



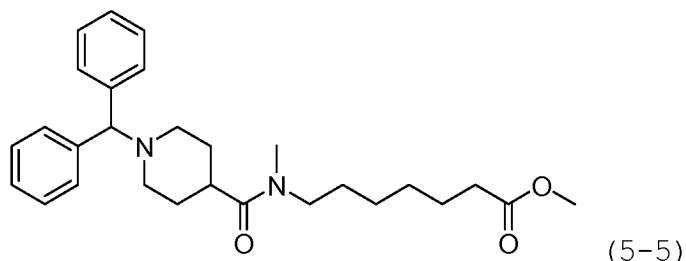
40 El compuesto de fórmula 10-4 (0,122 g, 0,326 mmol) preparado en la etapa 3, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,398 ml, 6,515 mmol) e hidróxido potásico (0,183 g, 3,257 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1243 (0,074 g, 60,5 %) se obtuvo como sólido naranja sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (sa, 1 H), 8,71 (sa, 1 H), 7,64 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,32 - 7,27 (m, 4 H), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 3,40 - 3,37 (m, 1 H), 3,00 - 2,95 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 376,3 (M+ + H).

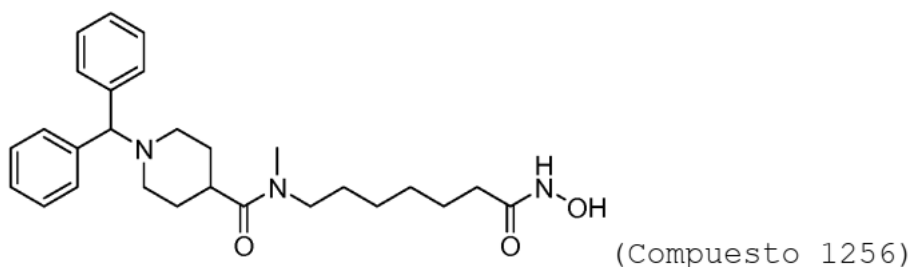
Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 1256

Etapas 1: Síntesis de 7-(1-benzhidril-N-metilpiperidin-4-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 5-5)



7-(1-benzhidrilpiperidin-4-carboxamido)heptanoato de metilo (0,200 g, 0,458 mmol) e hidruro sódico (60,00 %, 0,092 g, 2,290 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, yodometano (0,143 ml, 2,290 mmol) se añadió a la solución agitada, seguido por agitación a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 10 % al 70%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 5-5 (0,089 g, 43,1 %) como aceite amarillo claro.

Etapas 2: Síntesis de 1-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida (compuesto 1256)

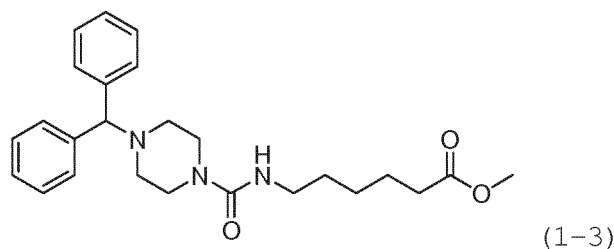


El compuesto de fórmula 5-5 (0,089 g, 0,198 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,242 ml, 3,950 mmol) e hidróxido potásico (0,111 g, 1,975 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1256 (0,089 g, 99,8 %) se obtuvo como sólido blanco sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (sa, 2 H), 7,40 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,29 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,18 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 4,30 (s, 1 H), 3,23 (c, 2 H, J = 7,5 Hz), 2,94 (s, 2 H), 2,81 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,76 (s, 1 H), 1,91 - 1,83 (m, 4 H), 1,69 - 1,53 (m, 4 H), 1,46 - 1,37 (m, 4 H), 1,24 - 1,19 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 452,6 (M+ + H).

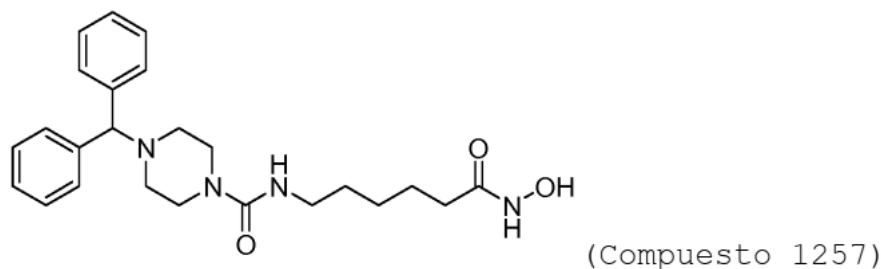
Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 1257

Etapas 1: Síntesis de 6-(4-benzhidrilpiperazin-1-carboxamido)hexanoato de metilo (fórmula 1-3)



Trifosgeno (0,294 g, 0,991 mmol) y diisopropilamina (2,076 ml, 11,888 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo (0,360 g, 1,981 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. Se añadió 1-benzhidrilpiperazina (0,500 g, 1,981 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 40 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 1-3 (0,320 g, 38,1 %) como aceite amarillo.

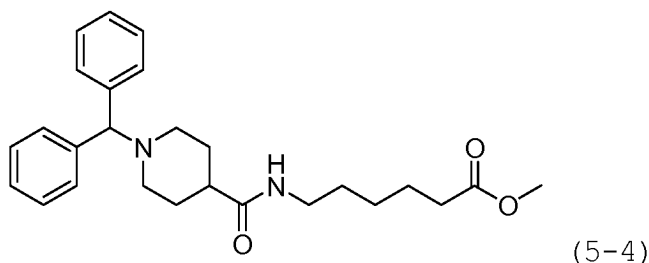
Etapa 2: Síntesis de 4-benzhidril-N-(6-(hidroxiamino)-6-oxohexil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1257)



El compuesto de fórmula 1-3 (0,200 g, 0,472 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,578 ml, 9,444 mmol) e hidróxido potásico (0,265 g, 4,722 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1257 (0,049 g, 24,4 %) se obtuvo como sólido amarillo claro sin purificación adicional.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (d, 4 H, J = 7,2 Hz), 7,30 (t, 4 H, J = 7,6 Hz), 7,19 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 6,42 (t, 1 H, J = 5,4 Hz), 4,29 (s, 1 H), 3,27 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 2,96 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,23 (t, 4 H, J = 4,6 Hz), 1,90 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,38 - 1,34 (m, 2 H), 1,20 - 1,16 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 425,5 (M⁺ + H).

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 1316

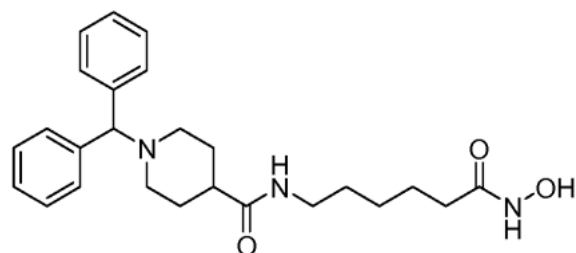
Etapa 1: Síntesis de 6-(1-benzhidrilpiperidin-4-carboxamido)hexanoato de metilo (fórmula 5-4)



El compuesto de fórmula 5-3 (0,300 g, 1,016 mmol), clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo (0,369 g, 2,031 mmol), EDC (0,389 g, 2,031 mmol), HOBt (0,274 g, 2,031 mmol) y diisopropilamina (0,887 ml, 5,078 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3 ml)/N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0% al 30%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 5-4 (0,161 g,

37,5%) como aceite amarillo claro.

Etapas 2: Síntesis de 1-benzhidril-N-(6-(hidroxiamino)-6-oxohexil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 1316)



(Compuesto 1316)

5

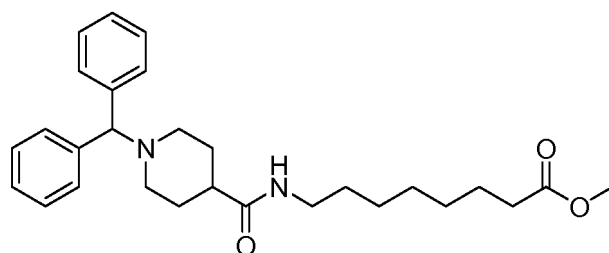
El compuesto de fórmula 5-4 (0,161 g, 0,381 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,466 ml, 7,620 mmol) e hidróxido potásico (0,214 g, 3,810 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico al concentrado, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El compuesto deseado 1316 (0,056 g, 34,7%) se obtuvo como sólido blanco sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (sa, 1 H), 8,66 (sa, 1 H), 7,70 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,41 (d, 4 H, J = 7,4 Hz), 7,17 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 4,26 (s, 2 H), 2,99 - 2,28 (m, 2 H), 2,80 (d, 2 H, J = 11,5 Hz), 2,09 - 2,02 (m, 1 H), 1,91 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 1,80 - 1,75 (m, 2 H), 1,68 - 1,59 (m, 4 H).

10

15

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 1317

20 Etapas 1: Síntesis de 8-(1-benzhidrilpiperidin-4-carboxamido)octanoato de metilo (fórmula 5-4)



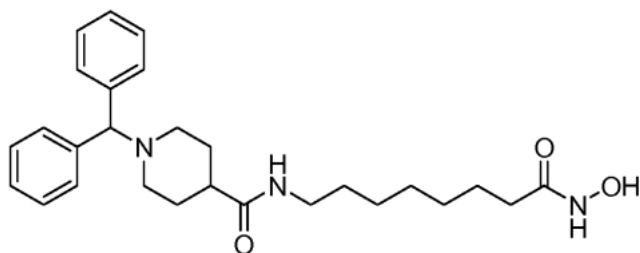
(5-4)

El compuesto de fórmula 5-3 (0,300 g, 1,016 mmol), clorhidrato de 8-aminooctanoato de metilo (0,426 g, 2,031 mmol), EDC (0,389 g, 2,031 mmol), HOBt (0,274 g, 2,031 mmol) y diisopropilamina (0,887 ml, 5,078 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3 ml)/N,N-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 30 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 5-4 (0,220 g, 49,6 %) como aceite incoloro.

25

30

35 Etapas 2: Síntesis de 1-benzhidril-N-(8-(hidroxiamino)-8-oxoetil)piperidin-4-carboxamida (compuesto 1317)



(Compuesto 1317)

35

El compuesto de fórmula 5-4 (0,220 g, 0,488 mmol) preparado en la etapa 1, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, Se disolvieron 0,597 ml, 9,764 mmol) e hidróxido potásico (0,274 g, 4,882 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se

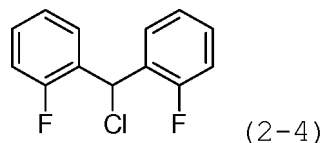
40

concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1317 (0,189 g, 85,7%) como sólido blanco.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,46 (sa, 2 H), 7,73 (t, 1 H, J = 5,3 Hz), 7,41 (d, 4 H, J = 8,0 Hz), 7,28 (t, 4 H, J = 7,5 Hz), 7,17 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 4,26 (s, 1 H), 2,99 (c, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,80 (d, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,10 - 2,04 (m, 1 H), 1,87 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 1,78 (t, 2 H, J = 10,0 Hz), 1,67 - 1,56 (m, 4 H), 1,46 - 1,42 (m, 2 H), 1,36 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 (sa, 6 H).

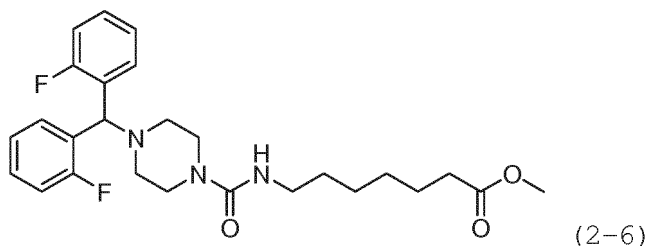
10 Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 1647

10 Etapa 1: Síntesis de 2,2'-(clorometil)bis(flúorobenceno) (fórmula 2-4)



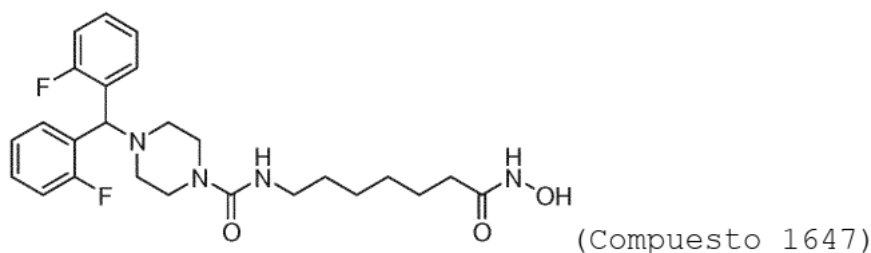
15 Se disolvieron bis(2-flúorofenil)metanol (0,500 g, 2,270 mmol) y trietilamina (0,348 ml, 2,498 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,193 ml, 2,498 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 5%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-4 (0,290 g, 53,5%) como aceite incoloro.

20 Etapa 2: Síntesis de 7-(4-(bis(2-flúorofenil)metil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 2-6)



25 El compuesto de fórmula 2-4 (0,448 g, 1,877 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de 7-(piperazin-1-il)heptanoato de metilo (0,746 g, 2,816 mmol) y carbonato potásico (1,297 g, 9,386 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (8 ml) a 80 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 60 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-6 (0,170 g, 19,1 %) como sólido amarillo brillante.

35 Etapa 3: Síntesis de 4-(bis(2-flúorofenil)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1647)



40 El compuesto de fórmula 2-6 (0,200 g, 0,422 mmol) preparado en la etapa 2 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,258 ml, 4,223 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron al concentrado metanol (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (90 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1647

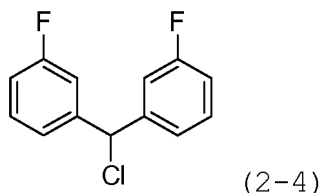
(0,200 g, 99,8%) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 - 7,26 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (m, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 2 H), 6,42 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,96 (s, 1 H), 3,29 - 3,28 (m, 4 H), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,28 - 2,26 (m, 4 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H), 1,37 - 1,33 (m, 2 H), 1,19 - 1,20 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,4 (M⁺ + H).

5

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto 1648

Etapa 1: Síntesis de 3,3'-(clorometilen)bis(flوروبenceno) (fórmula 2-4)

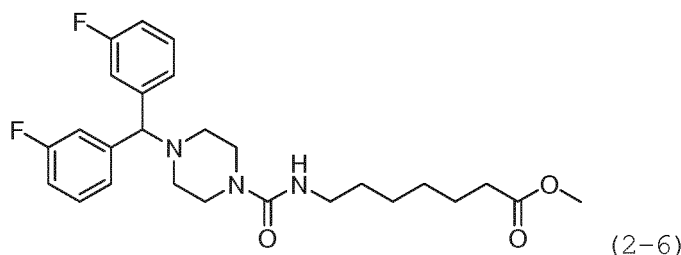


10

Se disolvieron bis(3-fluorofenil)metanol (1,000 g, 4,541 mmol) y trietilamina (0,696 ml, 4,995 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,387 ml, 4,995 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 5%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-4 (0,670 g, 61,8%) como aceite incoloro.

15

Etapa 2: Síntesis de 7-(4-(bis(3-fluorofenil)metil)piperazin-1-carboxamido)heptanoato (fórmula 2-6)



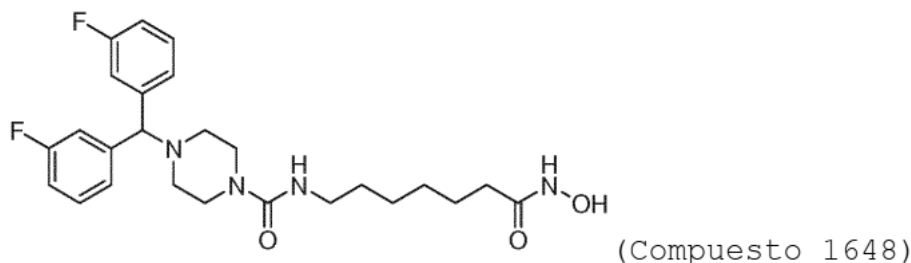
25

El compuesto de fórmula 2-4 (0,670 g, 2,807 mmol) preparado en la etapa 1, clorhidrato de 7-(piperazin-1-il)heptanoato de metilo (1,115 g, 4,211 mmol) y carbonato potásico (1,940 g, 14,037 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 80 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 24 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentra para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 2-6 (0,294 g, 22,1%) como sólido blanco.

30

Etapa 3: Síntesis de 4-(bis(3-fluorofenil)metil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida (compuesto 1648)

35



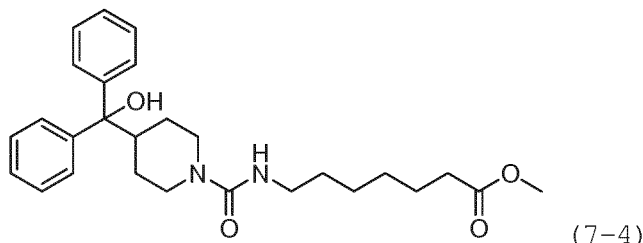
40

El compuesto de fórmula 2-6 (0,100 g, 0,211 mmol) preparado en la etapa 2 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,129 ml, 2,112 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron al concentrado metanol (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (90 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1648 (0,097 g, 97,1%) como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 7,28 - 7,25 (m, 4 H), 7,06 - 7,01 (m, 2 H), 6,40 (t, 1 H, $J = 5,5$ Hz), 4,41 (s, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 4 H), 2,99 - 2,94 (m, 2 H), 2,24 - 2,22 (m, 4 H), 1,93 - 1,90 (m, 2 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,37 - 1,33 (m, 2 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 475,4 ($M^+ + H$).

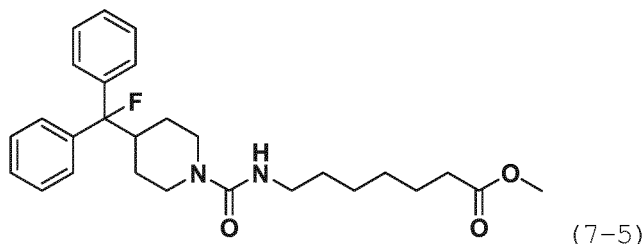
5 Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 1649

Etapa 1: Síntesis de 7-(4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 7-4)



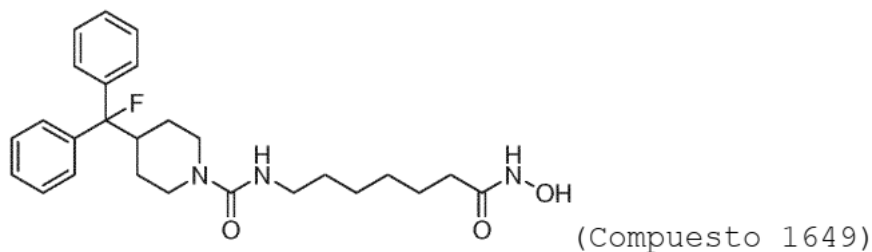
10 Clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,366 g, 1,870 mmol) y trifosgeno (0,277 g, 0,935 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiltilamina (0,977 ml, 5,610 mmol) a la solución, seguido a agitación durante 1 hora. Se añadió difenil(piperidin-4-il)metanol (0,500 g, 1,870 mmol) a la mezcla de
15 reacción, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 7-4 (0,609 g, 71,9%) como aceite incoloro.

20 Etapa 2: Síntesis de 7-(4-(fluorodifenilmetil)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 7-5)



25 El compuesto de fórmula 7-4 (0,300 g, 0,663 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C y trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 0,114 ml, 0,862 mmol) se añadieron a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentra para proporcionar el
30 compuesto deseado de fórmula 7-5 (0,143 g, 47,5%) como sólido blanco.

Etapa 3: Síntesis de 4-(fluorodifenilmetil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida (compuesto 1649)

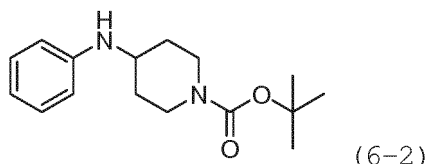


35 El compuesto de fórmula 7-5 (0,140 g, 0,308 mmol) preparado en la etapa 2 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,188 ml, 3,080 mmol) se disolvieron en metanol (3 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se
40 añadieron al concentrado metanol (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (90 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1649 (0,122 g, 87,0%) como sólido blanco.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 - 7,47 (m, 4 H), 7,37 - 7,33 (m, 4 H), 7,26 - 7,22 (m, 2 H), 6,36 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 2,98 - 2,79 (m, 3 H), 2,65 - 2,59 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,47 - 1,44 (m, 2 H), 1,36 - 1,33 (m, 2 H), 1,29 - 1,20 (m, 8 H); MS (ESI) m/z 456,6 ($M^+ + H$).

5 Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 1719

Etapa 1: Síntesis de 4-(fenilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 6-2)

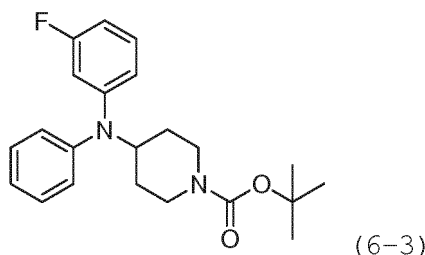


10 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,000 g, 25,094 mmol), anilina (2,749 ml, 30,113 mmol) y ácido acético (2,155 ml, 37,641 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (50 ml) a temperatura ambiente, y triacetoxiborohidruro sódico (5,850 g, 27,604 mmol) se añadió a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (100 ml) al concentrado, seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-2 (4,640 g, 66,9 %) como sólido blanco.

15

20

Etapa 2: Síntesis de 4-((3-fluorofenil)(fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (fórmula 6-3)

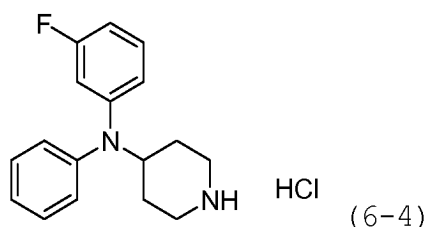


25 El compuesto de fórmula 6-2 (0,500 g, 1,809 mmol) preparado en la etapa 1, 1-fluoro-3-yodobenceno (0,422 g, 1,900 mmol), acetato de paladio (II, 0,016 g, 0,072 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,051 g, 0,081 mmol) y *terc*-butóxido potásico (0,254 g, 2,261 mmol) se y salieron en tolueno (5 ml) a 110 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar los sólidos y se añadió una solución saturada acuosa de cloruro sódico al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-3 (0,292 g, 43,6 %) como sólido amarillo.

30

35

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de N-(3-fluorofenil)-N-fenilpiperidin-4-amina (fórmula 6-4)

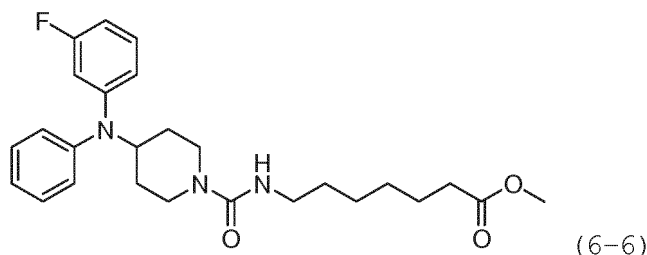


40 El compuesto de fórmula 6-3 (0,285 g, 0,769 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) a la misma temperatura y cloruro de hidrógeno (solución 4,00 M en dioxano, 0,962 ml, 3,846 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto (0,212 g, 89,8 %, sólido amarillo) se usó sin purificación adicional.

45

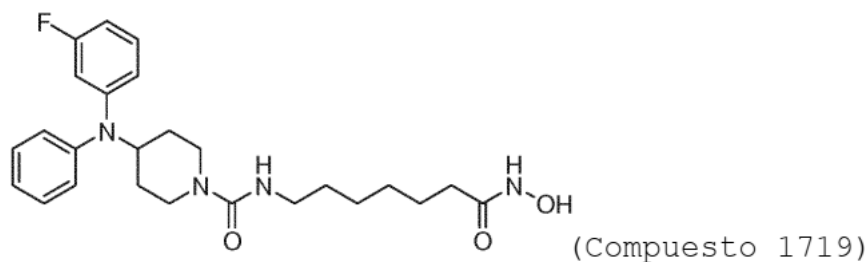
Etapa 4: Síntesis de 7-(4-((3-fluorofenil)(fenil)amino)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula

6-6)



- 5 Clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,135 g, 0,691 mmol) y trifosgeno (0,103 g, 0,345 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (misma 10 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,361 ml, 2,073 mmol) a la solución, seguido de agitación a la temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió el compuesto de fórmula 6-4 (0,212 g, 0,691 mmol) preparado en la etapa 3, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la
- 10 extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-6 (0,219 g, 69,6%) como aceite incoloro.

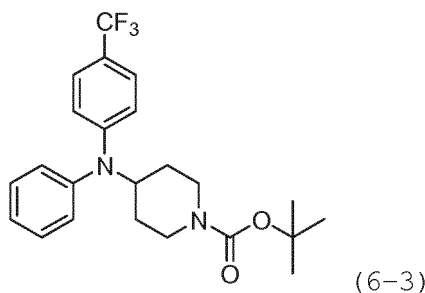
15 **Etapla 5: Síntesis de 4-((3-fluorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida (compuesto 1719)**



- 20 El compuesto de fórmula 6-6 (0,219 g, 0,481 mmol) preparado en la etapa 4, hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,294 ml, 4,807 mmol) e hidróxido potásico (0,270 g, 4,807 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron al concentrado metanol (1 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para
- 25 proporcionar el compuesto deseado 1719 (0,196 g, 89,3 %) como sólido blanco.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 7,42 (m, 2 H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 7,16 - 7,10 (m, 1 H), 7,05 - 7,03 (m, 2 H), 6,51 - 6,46 (m, 1 H), 6,37 - 6,32 (m, 3 H), 4,10 - 4,08 (m, 1 H), 3,97 - 3,94 (m, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 2 H), 2,83 - 2,77 (m, 2 H), 1,92 - 1,88 (m, 2 H), 1,85 - 1,52 (m, 2 H), 1,45 - 1,41 (m, 2 H), 1,30 - 1,27 (m, 2 H), 1,16 - 1,08 (m, 4 H), 1,06 - 1,00 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 (M⁺ + H).
- 30

Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 1726

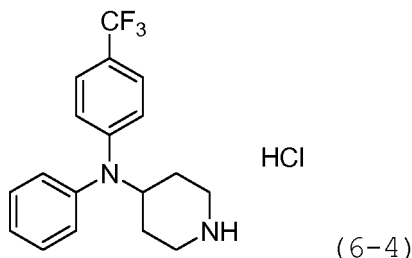
Etapla 1: Síntesis de 4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 6-3)



- 35 4-(Fenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,000 g, 3,618 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno (1,033 g, 3,799 mmol), acetato de paladio (II, 0,032 g, 0,145 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,101 g, 0,163 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,507 g, 4,523 mmol) se y salieron en tolueno (5 ml) a 110 °C, y la solución se agitó a la
- 40 misma temperatura durante 16 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla

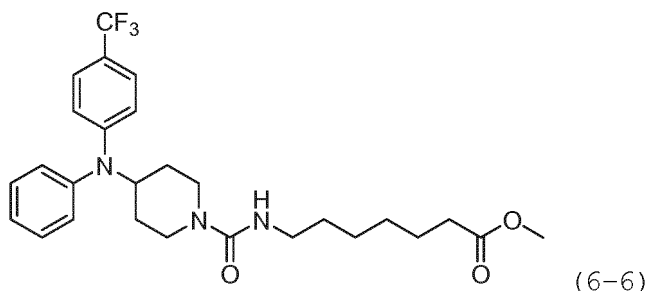
de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar los sólidos y se añadió agua al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 10 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-3 (0,040 g, 2,9 %) como aceite marrón.

Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de N-fenil-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (fórmula 6-4)



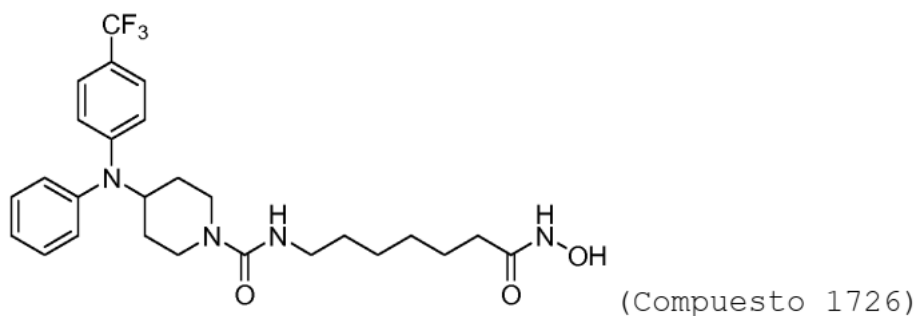
El compuesto de fórmula 6-3 (0,890 g, 2,494 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico (solución 4,00 M, 3,118 ml, 12,471 mmol) se añadieron a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto (0,890 g, 100,0%, sólido amarillo) se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: Síntesis de 7-(4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 6-6)



Clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,219 g, 1,121 mmol) y trifosgeno (0,166 g, 0,561 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,586 ml, 3,363 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, El compuesto de fórmula 6-4 (0,400 g, 1,121 mmol) se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-6 (0,277 g, 48,9%) como aceite incoloro.

Etapa 4: Síntesis de N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxamia (compuesto 1726)



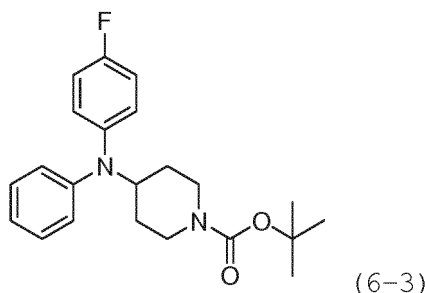
El compuesto de fórmula 6-6 (0,170 g, 0,336 mmol) preparado en la etapa 3 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,205 ml, 3,356 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y se añadió hidróxido potásico (0,188 g, 3,356 mmol) a la solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 18 horas. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1726 (0,139 g, 81,8 %) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 4 H), 6,97 - 6,93 (m, 2 H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 6,67 - 6,65 (m, 2 H), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,07 - 4,02 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 2,93 - 2,88 (m, 2 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,45 - 1,43 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,18 - 1,15 (m, 4 H), 1,05 - 1,01 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 (M+ + H).

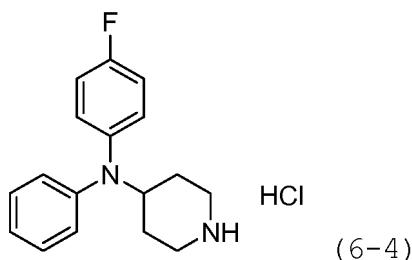
Ejemplo 25: Síntesis del compuesto 1734

10 Etapa 1: Síntesis de 4-((4-fluorofenil)(fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (fórmula 6-3)



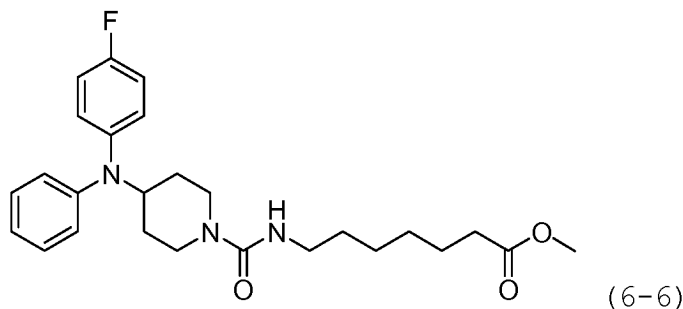
15 4-(Fenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,820 g, 2,967 mmol), 1-fluoro-4-yodobenceno (0,358 ml, 3,115 mmol), acetato de paladio (II, 0,027 g, 0,119 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftailo (0,083 g, 0,134 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,416 g, 3,709 mmol) se disolvieron en tolueno (5 ml) a 110 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar los sólidos y se añadió agua al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 12 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 10%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-3 (0,352 g, 32,0%) como sólido amarillo brillante.

25 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de N-(4-fluorofenil)-N-fenilpiperidin-4-amina (fórmula 6-4)



30 El compuesto de fórmula 6-3 (0,340 g, 0,918 mmol) preparado en la etapa 1 y ácido clorhídrico (solución 4,00 M, 1,147 ml, 4,589 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El producto (0,281 g, 99,8 %, sólido amarillo) se usó sin purificación adicional.

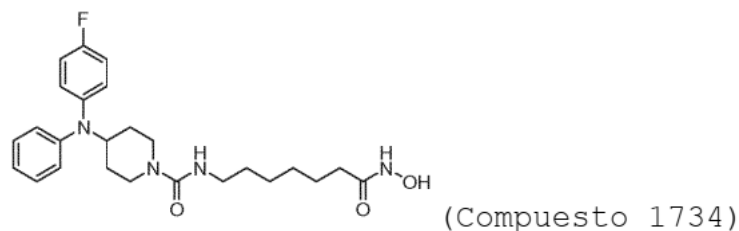
35 Etapa 3: Síntesis de 7-(4-((4-fluorofenil)(fenil)amino)piperidin-1-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 6-6)



Clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,179 g, 0,913 mmol) y trifosgeno (0,135 g, 0,456 mmol) se disolvieron

en cloruro de metileno (10 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,477 ml, 2,738 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió el compuesto de fórmula 6-4 (0,280 g, 0,913 mmol) preparado en la etapa 2, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la

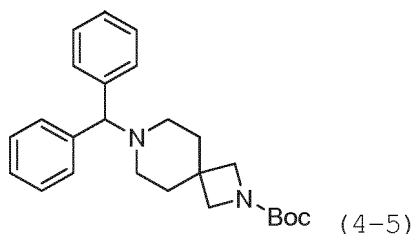
- 5 extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; acetato de etilo/hexano = del 0 % al 50%) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 6-6 (0,185 g, 44,5%) como aceite incoloro.
- 10 **Etapla 4: Síntesis de 4-((4-fluorofenil)(fenil)amino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida (compuesto 1734)**



- 15 El compuesto de fórmula 6-6 (0,260 g, 0,569 mmol) preparado en la etapa 3 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,348 ml, 5,695 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a 0 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1734 (0,185 g, 71,2%) como sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 4 H), 6,97 - 6,93 (m, 2 H), 6,84 - 6,80 (m, 1 H), 6,67 - 6,65 (m, 2 H), 6,36 - 6,34 (m, 1 H), 4,07 - 4,02 (m, 1 H), 3,98 - 3,95 (m, 2 H), 2,93 - 2,88 (m, 2 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 1,93 - 1,89 (m, 2 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,45-1,43 (m, 2 H), 1,31 - 1,27 (m, 2 H), 1,18 - 1,15 (m, 4 H), 1,05 - 1,01 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457,5 (M+ + H).
- 20

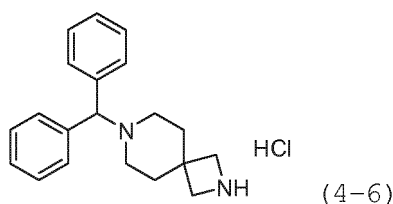
25 **Ejemplo 26: Síntesis del compuesto 1763**

Etapla 1: Síntesis de 7-benzhidril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butil (fórmula 4-5)



- 30 (Clorometileno)dibenceno (0,439 ml, 2,467 mmol), 2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,614 g, 2,714 mmol) y carbonato potásico (1,705 g, 12,335 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 80 °C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 16 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente para terminar la reacción. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro
- 35 sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. Después, se añadió acetato de etilo (100 ml) al concentrado, seguido de agitación, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-5 (0,411 g, 42,4 %) como sólido blanco.

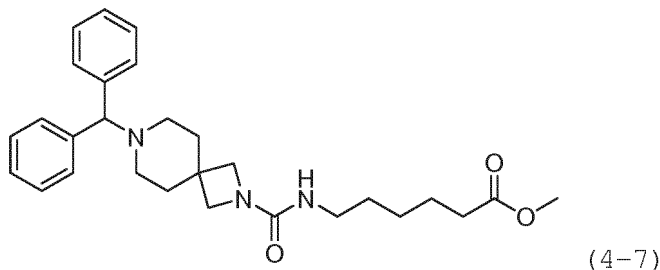
40 **Etapla 2: Síntesis de clorhidrato de 7-benzhidril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano (fórmula 4-6)**



- 45 El compuesto de fórmula 4-5 (0,411 g, 1,047 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) a temperatura ambiente y ácido clorhídrico (solución 4,00 M en dioxano, 1,309 ml, 5,235 mmol) se añadieron a la

solución, seguido por agitación a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y el producto (0,344 g, 99,9 %, sólido blanco) se usó sin purificación adicional.

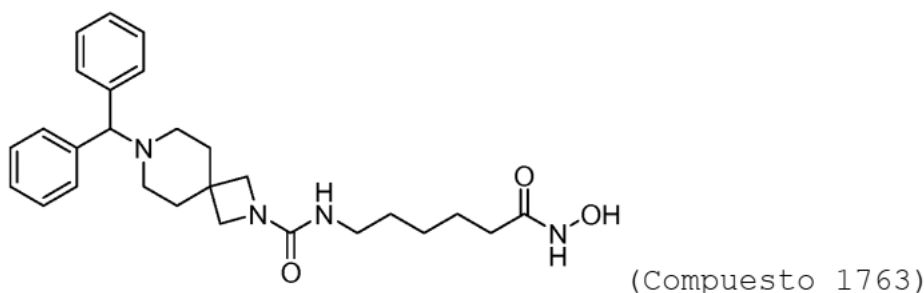
5 **Etapa 3: Síntesis de 6-(7-benzhidril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxamido)hexanoato de metilo (fórmula 4-7)**



10 Se disolvieron clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo (0,100 g, 0,549 mmol) y trifosgeno (0,078 g, 0,261 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,273 ml, 1,569 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió el compuesto de fórmula 4-6 (0,172 g, 0,523 mmol) preparado en la etapa 2, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas.

15 Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 3 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,148 g, 61,0 %) como sólido rojo brillante.

20 **Etapa 4: Síntesis de 7-benzhidril-N-(6-(hidroxiamino)-6-oxohexil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxamida (compuesto 1763)**



25 El compuesto de fórmula 4-7 (0,148 g, 0,319 mmol) preparado en la etapa 3 e hidroxilamina (solución acuosa al 50,00 %, 0,195 ml, 3,192 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron al concentrado metanol (1 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó, y el material resultante se

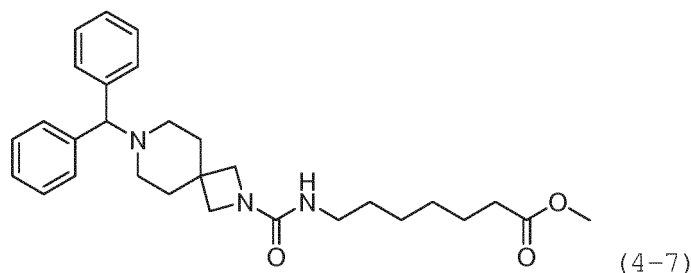
30 recristalizó en acetato de etilo (10 ml) a 25 °C y se filtró. El sólido obtenido se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1763 (0,044 g, 29,7 %) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,38 (m, 4 H), 7,29 - 7,25 (m, 4 H), 7,18 - 7,14 (m, 2 H), 6,18 - 6,17 (m, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,42 - 3,33 (m, 4 H), 2,91 - 2,90 (m, 2 H), 2,20 - 2,19 (m, 4 H), 1,85 - 1,82 (m, 2 H), 1,65 - 1,64 (m, 4 H), 1,43 - 1,40 (m, 2 H), 1,33 - 1,30 (m, 2 H), 1,19 - 1,15 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 465,3 (M+ + H).

35 **Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 1764**

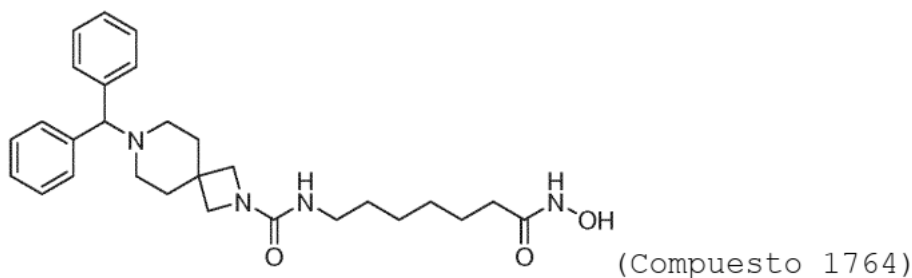
Etapa 1: Síntesis de 7-(7-benzhidril-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxamido)heptanoato de metilo (fórmula 4-7)

40



Clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo (0,107 g, 0,549 mmol) y trifosgeno (0,078 g, 0,261 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, y se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,273 ml, 1,569 mmol) a la solución, seguido de agitación a la misma temperatura. A la mezcla de reacción, se añadió el compuesto de fórmula 4-6 (0,172 g, 0,523 mmol) preparado en la etapa 2 del Ejemplo 26, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, cartucho 4 g; metanol/cloruro de metileno = del 0 % al 3 %) y se concentró para proporcionar el compuesto deseado de fórmula 4-7 (0,136 g, 54,4%) como sólido rojo brillante.

Etapla 2: Síntesis de 7-benzhidril-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxamida (compuesto 1764)



El compuesto de fórmula 4-7 (0,136 g, 0,285 mmol) preparado en la etapa 1 e hidroxilamina (50,00 %, 0,188 g, 2,847 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se añadieron al concentrado metanol (1 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó, y el material resultante se recrystalizó en acetato de etilo (10 ml) a 25 °C y se filtró. El sólido obtenido se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto deseado 1764 (0,021 g, 15,4%) como sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,40 - 7,38 (m, 4 H), 7,29 - 7,25 (m, 4 H), 7,18 - 7,14 (m, 2 H), 6,16 (t, 1 H, J = 5,5 Hz), 4,26 (s, 1 H), 3,42 - 3,41 (m, 4 H), 2,92 - 2,88 (m, 2 H), 2,19 - 2,18 (m, 4 H), 1,88 - 1,84 (m, 2 H), 1,65 - 1,64 (m, 4 H), 1,43 - 1,42 (m, 2 H), 1,32 - 1,31 (m, 2 H), 1,19 - 1,18 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 479,6 (M+ + H).

Medición de actividades de compuestos según la presente divulgación y protocolo analítico

Ejemplo experimental 1: Confirmación (*in vitro*) de inyección de actividades enzimáticas de HDAC

Debido a que los inhibidores de HDAC6 selectivos son importantes para la selectividad de inhibición de HDAC1 que provoca efectos secundarios, se analizaron las selectividades enzimáticas y selectividades celulares de HDAC1/6 (HDAC1: acetilación de histonas; HDAC6: acetilación de tubulina).

1. Método experimental

Usando un kit de ensayo de descubrimiento de fármacos fluorimétrico de HDAC1 (Enzofluorescences: BML-AK511) y una HDAC6 recombinante humana (Calbiochem: 382180), se midieron las capacidades inhibitoras de enzima HDAC de compuestos de ensayo. Se trató con concentraciones de 100, 1000 y 10000 nM para el ensayo HDAC1, y concentraciones de 0,1, 1, 10, 100 y 1000 nM para el ensayo HDAC6. Se permitió que reaccionara a 37 °C durante 60 minutos y luego se trató con un desarrollador y se permitió que reaccionara a 37 °C durante 30 minutos, después de lo cual se midió la intensidad de fluorescencia (Ex 390 nm; Em 460 nm) usando FlexStatin3 (Molecular Device).

2. Resultados experimentales

Los resultados del experimento se muestran en la Tabla 4 a continuación.

[Tabla 4] Capacidades para inhibir las actividades de enzimas HDAC (HDAC 1 y 6)

Compuesto	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
ACY-1215	0,010	0,48
1102	0,004	3,84
1124	0,024	4,09
1188	0,014	1,68
1189	0,025	0,84
1190	0,065	1,34
1209	0,006	1,16
1210	0,07	1,19
1213	0,044	0,704
1221	0,079	1,88
1222	0,085	0,71
1223	0,073	1,16
1224	0,087	3,96
1240	0,07	0,41
1241	0,025	0,72
1243	0,017	0,54
1256	0,038	0,08
1257	0,063	0,159
1316	0,456	0,236
1317	0,336	0,023
1647	0,019	0,466
1648	0,029	0,729
1649	0,033	0,463
1719	0,116	1,729
1726	0,228	3,699
1734	0,094	0,886
1763	0,201	0,023
1764	0,04	0,236

Como se muestra en la Tabla 4 anterior, el compuesto de control ACY-1215 mostró una selectividad de 48 veces (0,01 μM para HDAC6 y 0,48 μM para HDAC1), el compuesto 1102 mostró una selectividad de 960 veces (0,004 μM para HDAC6 y 3,84 μM para HDAC1), el compuesto 1124 mostró una selectividad de 170 veces (0,024 μM para HDAC6 y 4,09 μM para HDAC1), y el compuesto 1209 mostró una selectividad de 193 veces (0,006 μM para HDAC6 y 1,16 μM para HDAC1), sugiriendo que los nuevos derivados de la presente divulgación muestran una excelente selectividad para enzimas HDAC1/6.

Ejemplo experimental 2: Efecto del compuesto 1102 en modelos de artritis inducida por adyuvante

1. Método experimental

Se inyectaron 100 μl de adyuvante completo de Freund (Chondrex) por vía intradérmica en la cola de cada rata de Lewis para inducir modelos animales. Desde el día uno antes de la inducción, las ratas se dividieron en grupos basándose en la expresión corporal, y el compuesto de ensayo se administró por vía oral a las ratas a diversas dosis una vez al día, seguido de evaluación.

Se midió la puntuación clínica y el peso corporal dos veces a la semana desde el día de la administración del compuesto de ensayo. La puntuación clínica se registró como 0-4 puntos y la puntuación clínica total se evaluó después de observar el pie de cada rata (0: normal; y 16: el edema más grave).

2. Resultados experimentales

Los resultados del experimento se muestran en la FIG. 1. El efecto medicinal del compuesto de ensayo en los modelos de artritis se evaluó basándose en el grado de edema de articulación y una puntuación clínica mayor indica un grado de edema más grave.

5 Tal como se muestra en la FIG. 1, el grupo no tratado con el compuesto (vehículo) mostró una puntuación de 9-11 (edema grave), mientras que el grupo administrado con 1 mg/kg de compuesto 1102 mostró una puntuación de 6-8, el grupo administrado con 10 mg/kg de compuesto 1102 mostró una puntuación de 4-6, y el grupo administrado con 50 mg/kg de compuesto 1102 mostró una puntuación de 1-3, indicando que el compuesto 1102 de la presente divulgación alivia los síntomas de artritis.

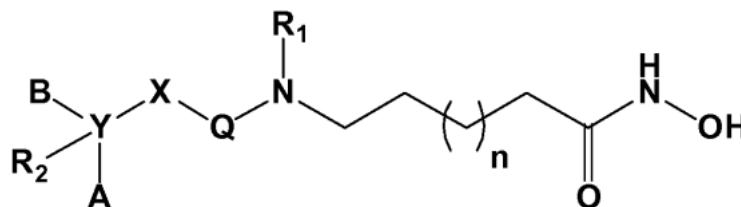
[Aplicabilidad industrial]

10 Los compuestos representados por la fórmula I según la presente divulgación, isómeros ópticos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden inhibir selectivamente HDAC y por lo tanto pueden usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por histona desacetilasa.

REIVINDICACIONES

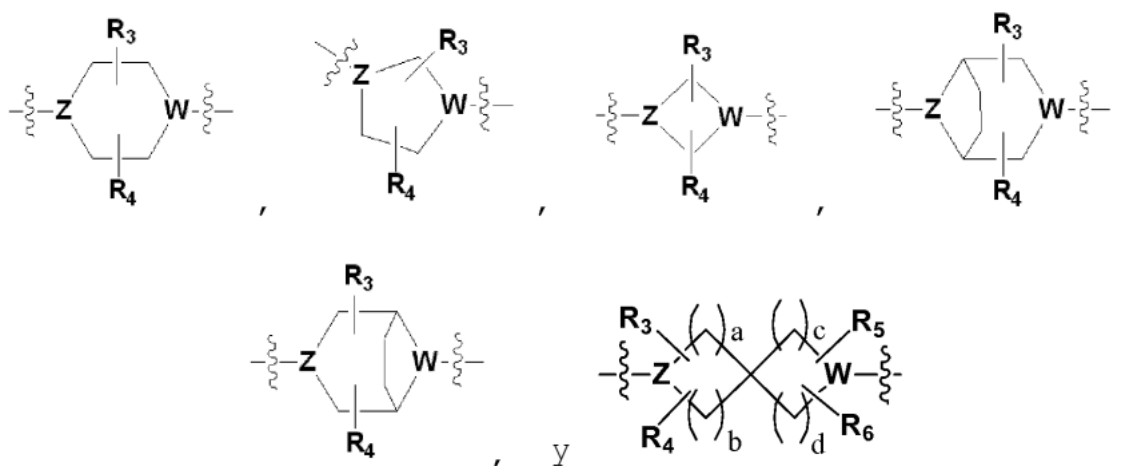
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula I]



En la que,

X es un heterocicloalquilo seleccionado del grupo que consiste en



{donde Z y W son cada uno independientemente C o N, al menos uno de Z y W es N,

a, b, c y d son cada uno independientemente 1, 2 o 3, y

R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁-C₄;

Y es C o N;

A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀, -heteroarilo C₃-C₁₂, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -heterocicloalquilo C₂-C₁₀, o -cicloalqueno C₃-C₁₀ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno, y el -arilo C₆-C₁₀, el -heteroarilo C₃-C₁₂, el -cicloalquilo C₃-C₁₀, el -heterocicloalquilo C₂-C₁₀ y el -cicloalqueno C₃-C₁₀ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

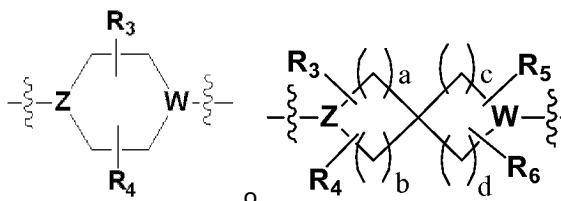
Q es C=O o SO₂;

R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

R₂ es -H, -OH, -alquilo C₁-C₄, -alquilhidroxi C₁-C₄, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH, -alquilo C₁-C₄ o -alquilhidroxi C₁-C₄ y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y

n es 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto representado por la fórmula I, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es



{donde Z y W son cada uno independientemente C o N, y al menos uno de Z y W es N,

a, b, c y d son cada uno independientemente 1, 2 o 3, y
 R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁-C₄};
 Y es C o N;

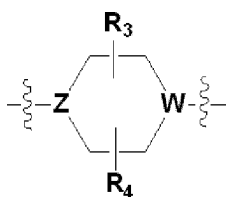
5 A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀ o -heteroarilo C₃-C₁₂ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno, y el -arilo C₆-C₁₀ o el -heteroarilo C₃-C₁₂ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

Q es C=O o SO₂;

10 R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

R₂ es -H, -OH, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH o halógeno, y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y
 n es 1, 2, 3 o 4.

15 3. El compuesto representado por la fórmula I, isómero óptico del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, donde X es



20 {donde Z y W son cada uno independientemente C o N, al menos uno de Z y W es N, y

R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H o alquilo C₁-C₄};
 Y es C o N;

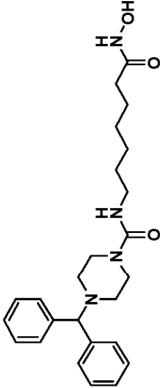
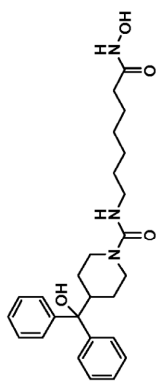
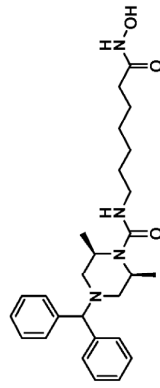
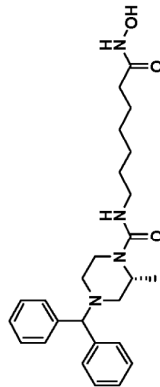
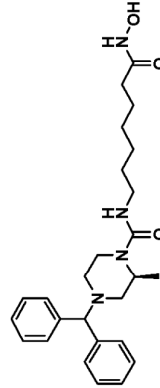
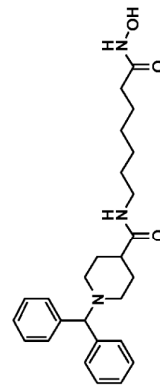
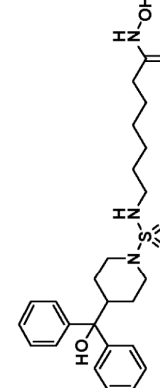
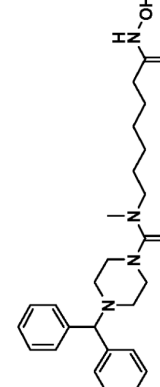
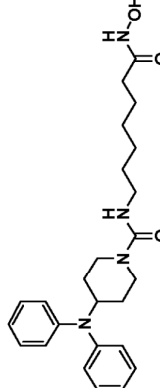
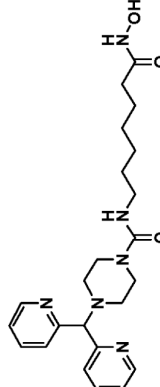
25 A y B son cada uno independientemente -alquilo C₁-C₄, -arilo C₆-C₁₀ o -heteroarilo C₃-C₁₂ {donde uno o más átomos de hidrógeno del -alquilo C₁-C₄ pueden estar sustituidos con -OH o halógeno y el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo C₃-C₁₂ pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con -OH, -alquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -CF₃ o halógeno en uno o más átomos de hidrógeno del mismo};

Q es C=O;

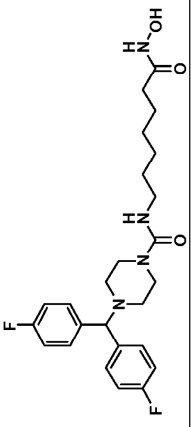
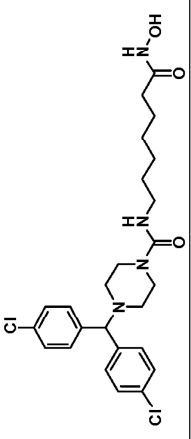
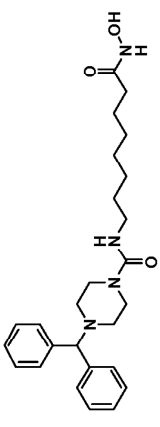
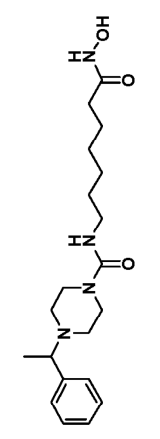
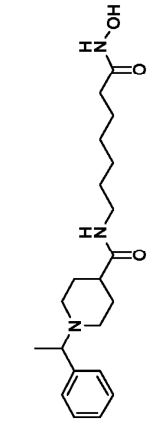
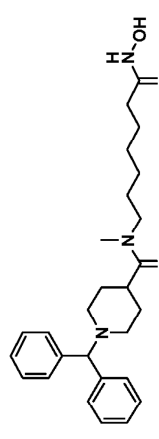
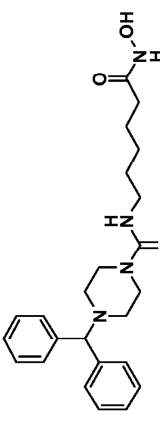
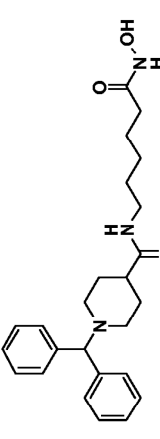
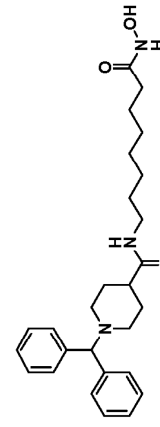
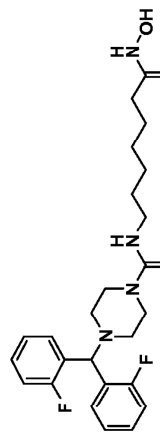
R₁ es -H o -alquilo C₁-C₄;

30 R₂ es -H, -OH, halógeno o nulo {con la condición de que cuando Y es C, R₂ es -H, -OH o halógeno, y cuando Y es N, R₂ es nulo}; y
 n es 3.

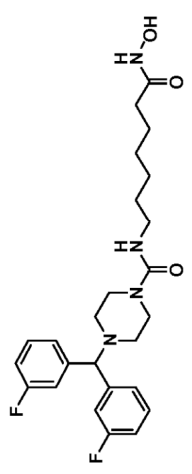
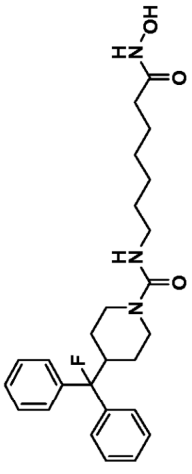
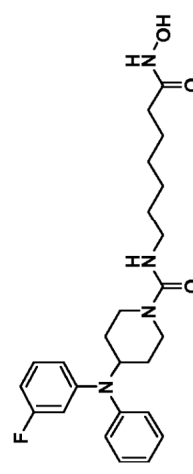
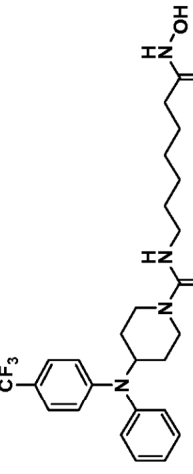
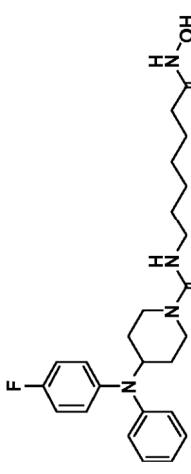

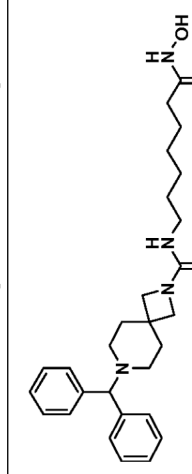
35 4. El compuesto representado por la fórmula I, Un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1102		1124	
1188		1189	
1190		1209	
1210		1213	
1221		1222	

(continuación)

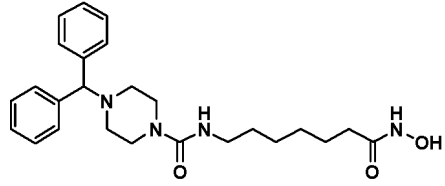
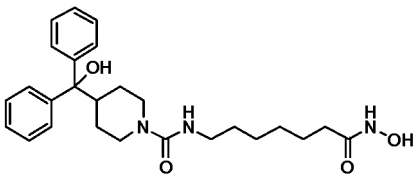
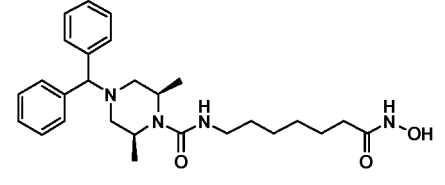
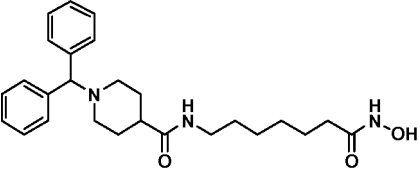
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1223		1224	
1240		1241	
1243		1256	
1257		1316	
1317		1647	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1648		1649	
1719		1726	
1734		1763	
1764			

5. El compuesto representado por la fórmula I, isómero óptico del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en donde el compuesto representado por la fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos descritos en la siguiente tabla:

5

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1102		1124	
1188		1209	

6. Una composición farmacéutica para uso para prevenir o tratar enfermedad mediada por histona desacetilasa, que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula I, isómero óptico del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10

7. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 6, en donde la enfermedad mediada por histona desacetilasa es enfermedad proliferativa celular, enfermedad inflamatoria, enfermedad autosómica dominante, enfermedad metabólica genética, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad neurológica aguda/crónica, hipertrofia, insuficiencia cardíaca, enfermedad ocular o enfermedad neurodegenerativa.

15

8. El compuesto representado por la fórmula I, un isómero óptico del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en un método para tratar enfermedad mediada por histona desacetilasa.

[Fig. 1]

