

As. 95.295

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

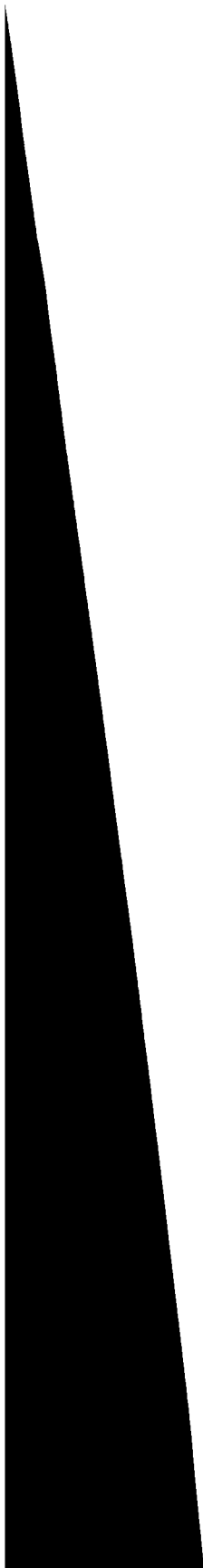
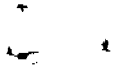
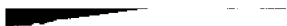
REF: Expediente No. 04 097 165 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 3164 del 29 de febrero de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 496 notificado por fijación en lista de fecha 29 de febrero de 2008.

En atención a las objeciones del señor examinador, se presentan nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio, los cuales se anexan al presente escrito. Dicho nuevo capítulo reivindicatorio comprende 1 – 12 reivindicaciones, las cuales no adicionan materia nueva ni extienden el alcance de la solicitud como se presentó originalmente, y reemplazan completamente el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

Por otro lado, en dicho nuevo capítulo descriptivo se han hecho varias modificaciones buscando precisar el verdadero alcance y límite de la invención como lo solicita el señor examinador. Dichas modificaciones se llevaron a cabo en los siguientes apartes, donde los compuestos allí



descritos se precisan: tabla 1, compuesto 4 y método 5, tabla 10; ejemplo 7 y métodos 19 y 20; y ejemplo 8 y métodos 24 y 25.

El señor examinador objeta en su concepto técnico la claridad de la presente solicitud puesto que, a su juicio, varios términos de la presente solicitud no son concisos puesto que no precisan el objeto reclamado. A este respecto, en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se ha modificado la reivindicación 1 para limitar el alcance de la definición del Anillo A de tal manera que solo cubra un pequeño número de sistemas específicos con anillos de heterociclilo. Dicha modificación está enteramente sustentada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, donde el solicitante se permite señalar los numerosos compuestos ejemplificados experimentalmente (aproximadamente 95 compuestos), los cuales poseen un amplio rango de valores específicos para cada uno de los grupos sustituyentes presentes en la estructura principal. De igual manera, las nuevas reivindicaciones 2 y 3 son reivindicaciones dependientes modificadas para limitar aún mas la definición del Anillo A divulgado en la reivindicación 1, donde la nueva reivindicación 3 adicionalmente limita aún mas la definición de los términos m, n, R^3 y p. Por otro lado, el solicitante considera que la persona con habilidad media en la materia consideraría razonable el alcance dado a las reivindicaciones puesto que las mismas son una extensión de los ejemplos diseñados para proteger los grupos sustituyentes que llevan a compuestos con actividad inhibitoria de la histona deacetilasa. De esta manera, la objeción del señor examinador en este respecto queda subsanada.

Por otro lado, el señor examinador señala que algunos de los grupos variables dentro de las reivindicaciones no se han definido adecuadamente. Específicamente, el examinador señala el grupo R^a ; no obstante, el solicitante se permite señalar que la reivindicación 1 define claramente dicho grupo en el párrafo 1, donde se especifica que "... R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2". Por otro lado, los valores específicos de todos y cada uno de los grupos variables presentes en la estructura principal están

claramente definidos en las reivindicaciones. A pesar de lo anterior, la reivindicación 1 se ha modificado adicionalmente para incluir definiciones para los términos "arilo" y "grupo heterocíclico" para dar claridad a los términos que se reclaman. Por las razones citadas, el solicitante considera que no existe ambigüedad en el alcance de las reivindicaciones modificadas presentadas con el presente escrito, por lo que las objeciones del señor examinador en este respecto quedan subsanadas.

Adicionalmente, el señor examinador sostiene que se deben especificar las condiciones bajo las cuales los procesos divulgados en la reivindicación original 10 (nueva reivindicación 11) se llevan a cabo. Por otro lado, el examinador adicionalmente sugiere definir los ligandos L^1 y L^2 , frente a lo cual el solicitante está en desacuerdo. En este respecto, un técnico con habilidad en la materia siempre interpretaría la reivindicación en el contexto del capítulo descriptivo, dentro del cual se proporcionan todos los detalles frente a las condiciones específicas para llevar a cabo las distintas modalidades del proceso reivindicado (ver páginas 20-25). Adicionalmente, la descripción proporciona definiciones para los ligandos mencionados y para los distintos grupos reactivos mencionados en la reivindicación original 10 (nueva reivindicación 11) en las páginas 20-25, por lo cual el solicitante considera que la reivindicación es clara y la objeción del señor examinador no es procedente.

Así mismo, en dicho nuevo capítulo reivindicatorio se han eliminado las reivindicaciones originales 12 a 17, las cuales hacían referencia al uso que se le puede dar a los compuestos reivindicados y a un método de tratamiento, acatando así lo solicitado por el señor examinador.

Por otro lado, el señor examinador objeta la reivindicación original 10 (nueva reivindicación 11) al considerar que el proceso reclamado no guarda unidad de invención. En este respecto, el solicitante se permite señalar que los esquemas allí descritos proporcionan maneras alternas de preparar los compuestos de fórmula 1, donde, de hecho, el preámbulo de la reivindicación

indica claramente que lo divulgado es un proceso con varios esquemas para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1. Siendo dicho compuesto el objeto de la presente solicitud, los varios medios para obtener el compuesto reivindicado hacen parte del mismo y único concepto inventivo, el cual cae dentro del alcance de la reivindicación 1. La reivindicación 1 es una reivindicación independiente que describe una estructura principal, que en esencia es el concepto inventivo de la invención. Así mismo, todas las reivindicaciones dependientes solo se relacionan con compuestos que comparten el mismo concepto inventivo puesto que poseen la misma estructura principal de la reivindicación 1. Aunque dicha estructura posee grupos sustituyentes variables en ciertas posiciones, el solicitante considera que el experto en la materia apreciaría que el enfoque general del capítulo reivindicatorio está relacionado con una única invención. En vista de lo anterior, no se puede argumentar que alguna de las reivindicaciones de la presente solicitud no guarda unidad de invención, por lo cual la objeción no es procedente.

Con referencia a las objeciones expuestas por el Señor Examinador con respecto a la novedad de la presente invención, el solicitante se permite presentar los siguientes argumentos:

El señor examinador cita los documentos US3974172 (en adelante D1) y US3931215 (en adelante D2), los cuales afectarían la novedad de la presente solicitud. En cuanto al documento D1, dicha anterioridad divulga en particular un compuesto con un anillo benzofurano enlazado directamente a la posición 4 de un grupo N-(2-fenil sustituido)benzamida (compuesto 103, columna 12). En cuanto al documento D2, dicha anterioridad divulga en particular un compuesto con un anillo benzofurano enlazado directamente a la posición 4 de un grupo N-(2-fenil sustituido)benzamida (columna 12, líneas 35-39). En este respecto, el solicitante se permite señalar que la definición modificada del Anillo A en la nueva reivindicación 1 es novedosa frente a ambos D1 y D2 puesto que excluye la posibilidad de un sistema de anillo homopiperazinilo, benzofurano o dioxiborano enlazado directamente a la

posición 4 del grupo benzamida. Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud es novedoso frente a las anterioridades citadas y la presente solicitud debe ser tendiente a recibir patente de invención.

Por otro lado, el señor examinador cita los documentos WO38322 (en adelante D3) y WO0174791 (en adelante D4), los cuales afectarían la altura inventiva de la presente solicitud de patente.

El documento D3 divulga un amplio grupo de compuestos inhibidores de histona deacetilasa, los cuales obligatoriamente comprenden un grupo de enlace L^1 entre los grupos Cy y Ar (los cuales corresponden al Anillo A y el anillo fenilo del grupo benzamida en los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud). Dicho grupo de enlace L^1 NO puede ser un enlace directo (L^1 debe ser un grupo $-(CH_2)_m-W-$, donde m es 0-4 y W se selecciona entre $-C(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-NHC(O)-$ y $-NH-CO-NH-$). Lo anterior implica que el grupo Cy en D3 NO puede estar directamente enlazado al grupo Ar. Lo anterior contrasta notablemente con la reivindicación 1 de la presente solicitud, donde el Anillo A (el cual corresponde con el grupo Cy) necesariamente DEBE estar enlazado directamente a la posición 4 del anillo fenilo del grupo benzamida (el cual corresponde a Ar). Por lo tanto, el documento D3 divulga materia que se aleja de los compuestos reivindicados en la presente solicitud al especificar que el grupo de enlace L^1 es un elemento esencial de los compuestos que describe. En consecuencia, nada en el documento D3 motivaría al experto medio en la materia a contemplar preparar compuestos en los cuales uno de los valores específicos del Anillo A de la presente invención está enlazado directamente a la posición 4 de un grupo benzamida. Así las cosas, la presente solicitud es inventiva sobre el documento D3.

Por otro lado, el documento D4 divulga una serie de compuestos anticoagulantes, todos los cuales comprenden el grupo del Anillo A. Dicho Anillo A está enlazado a un anillo fenilo a través de un grupo X^1 (lo cual corresponde al anillo fenilo enlazado al nitrógeno del grupo benzamida en los

compuestos de fórmula I de la presente solicitud). Dicho Anillo A claramente es un elemento esencial de la invención descrita en el documento D4. No obstante, no existe un grupo de anillo equivalente en la presente solicitud, donde solamente un grupo R^3 o $(R^4)_p$ (de los cuales ninguno es un anillo) puede sustituirse en el anillo fenilo enlazado al nitrógeno del grupo benzamida. En consecuencia, nada en el documento D4 motivaría al experto medio en la materia a contemplar preparar compuestos en los cuales un grupo Anillo A NO está presente. Por las razones ya expuestas, la presente solicitud es inventiva por sobre lo divulgado en el documento D4.

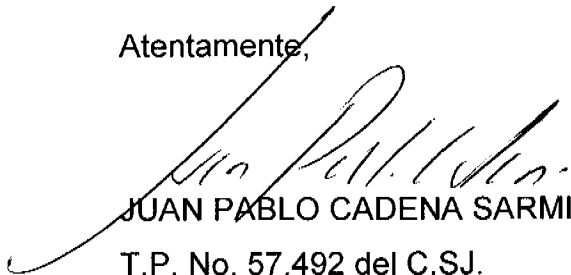
Finalmente, el solicitante considera que el técnico con habilidad en la materia afrontando el problema de proporcionar compuestos con actividad inhibitoria del ciclo celular no se vería motivado de manera alguna a considerar combinar las divulgaciones de los documentos D3 y D4. El documento D4 divulga compuestos anticoagulantes con acción inhibitoria del factor X de coagulación de sangre. Nada en D4 sugeriría o motivaría al experto con habilidad en la materia a contemplar la utilización de los compuestos allí divulgados como inhibidores del ciclo celular y menos aún como inhibidores de la enzima histona deacetilasa. Por lo tanto, el solicitante considera que dicho experto con habilidad en la materia no se vería motivado de ninguna manera a combinar las enseñanzas de los documentos D3 y D4 citados para de alguna manera obtener los compuestos reivindicados. En el caso remoto de que el experto en la materia combinara las enseñanzas de dichos documentos, dicho experto tendría que alejarse de los elementos esenciales de ambas anterioridades (introducir un enlace directo entre el Anillo A y la posición 4 del anillo fenilo del grupo benzamida de los compuestos reivindicados y eliminar la posibilidad de sustituir un anillo en el anillo fenilo enlazado al nitrógeno del grupo benzamida). Nada en los documentos D3 o D4 motivaría al experto en la materia a llevar a cabo lo anterior o a reconocer que dichas modificaciones lo llevarían a obtener compuestos útiles como inhibidores de la histona deacetilasa. Por lo descrito anteriormente, nada de lo divulgado en D3 y D4, por sí solos o en combinación, llevaría al experto

medio en la materia a los compuestos reivindicados en la presente solicitud, por lo cual es evidente el salto inventivo del material allí divulgado.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, en base al nuevo capítulo reivindicatorio presentado y a los argumentos anteriores ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de claridad y además los de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, mayo 29 de 2008

JCN

anexos

8
253

DERIVADOS DE LA BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

Esta invención se relaciona con derivados de la benzamida, o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres hidrolizables *in vivo* o unas amidas de los mismos. Estos derivados de la benzamida poseen la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC), y por lo tanto son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados con cáncer (Marks y colaboradores, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), fibrosis quística (Li, S. y colaboradores, *J. Biol Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), el corea de Huntington (Steffan, J. S. y colaboradores, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) y la anemia drepanocítica (Gabbianelli, M. y colaboradores, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)), y por lo tanto son útiles en los métodos para el tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre. La invención también se relaciona con los procesos para manufacturar los citados derivados de la benzamida, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su utilización en la manufactura de medicamentos para inhibir la HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre.

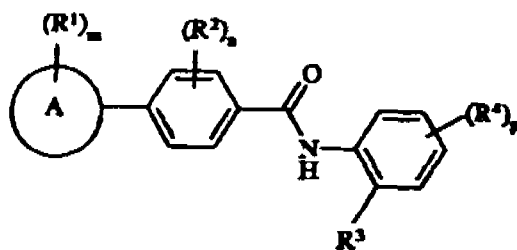
En la célula eucariota, el ADN se compacta para evitar la posibilidad del acceso al factor de transcripción. Cuando la célula se activa, este ADN queda disponible para las proteínas de enlace del ADN permitiendo en esta forma la inducción de la transcripción del gen (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 387, 16-17 (1997)). El ADN nuclear se asocia con las histonas para formar un complejo conocido como la cromatina. Las histonas centrales denominadas H2A, H2B, H3 y H4 rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman el nucleosoma, la unidad fundamental de la cromatina. Las colas de las terminales N de las histonas centrales contienen lisinas, que son sitios para la acetilación post-transcripcional. La acetilación neutraliza el potencial de la cadena lateral para formar una carga positiva en la cadena lateral de lisina, y se cree que tiene un impacto sobre la estructura de la cromatina.

9
~~28-1~~
2004

Las histonas deacetilasas (HDACs) son enzimas que contienen zinc y catalizan la extracción de los grupos acetilo del terminal ϵ -amino de los residuos de lisina agrupados cerca al terminal amino de las histonas nucleosomales. Las HDACs se pueden dividir en dos clases, la primera (HDAC 1, 2, 3 y 8) representada por proteínas de levadura tipo-Rpd3 y la segunda (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) representada por proteínas de levadura tipo-Hda1. El proceso reversible de acetilación es importante en la regulación transcripcional y en la progresión del ciclo celular. La desregulación HDAC se ha asociado con diversos tipos de cáncer y los inhibidores HDAC, como la Tricostatina A (un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*), han mostrado unos efectos significativos contra los tumores y en la inhibición del crecimiento celular (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235 (2001)). Yoshida y colaboradores, *Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988) enseñan que la Tricostatina A causa una interrupción de los fibroblastos de ratas en las fases G1 y G2 del ciclo celular, comprometiendo así la HDAC en la regulación del ciclo celular. Adicionalmente la Tricostatina A ha mostrado que induce la diferenciación terminal, inhibe el crecimiento celular y previene la formación de tumores en ratones (Finnin y colaboradores, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

A la fecha solo se conocen unos pocos inhibidores de HDAC en el arte. Por lo tanto es necesario identificar unos inhibidores HDAC.

Por lo tanto, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

el **Anillo A** es un heterociclilo, donde si el citado heterociclilo

10
255
255

contiene una fracción N-H ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonil N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, un grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo un grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo o N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{1-8} alcanoilo, C_{1-8} alquilsulfonilo, C_{1-8} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-8} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-8} alquil)carbamoilo,

11

256
256

benziloxicarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde *a* es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilo C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alcoxi, o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, **B'** y **B''** se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, **E'** y **E''** se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, S(O)_r-, SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y *r* es 0-2;

D y **F** se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino,

C₁₋₆ alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² es halo;

n es 0, 1 o 2; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R³ es amino o hidroxí,

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₁₋₃alquinilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcanoilo, C₁₋₃alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₃alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, *N*-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂carbamoilo, C₁₋₃alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₃ alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₃alquil)₂ sulfamoilo;

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que el citado compuesto no sea

N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; *N*-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; *N*-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; o *N*-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un compuesto de la fórmula **(I)** donde:

el **Anillo A** es un heterociclilo;

R¹ es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋

13

~~258~~
258

$_6$ alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo o un grupo (B-E-); donde,

B se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{1-6} alquilo, fenilo, heterociclilo, fenil C_{1-6} alquilo o heterociclilo C_{1-6} alquilo; donde B se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E es -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)_r-, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; donde R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios D y r es 0-2;

D se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo;

G se selecciona entre C_{1-4} alquilo C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo N,N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, benzilo, benziloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² es halo;

n es 0, 1 o 2; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R³ es amino o hidroxilo,

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alcanoilo, C_{1-3} alcanoiloxi, N -(C_{1-3} alquil)amino, N,N -(C_{1-3} alquil) $_2$ amino, C_{1-3} alcanoilamino, N -(C_{1-3} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-3} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-3} alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-3} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-3} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-3} alquil)sulfamoilo;

259
25

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes; o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que el citado compuesto no sea N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; o N-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

En esta especificación el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₈alquilo" y "C₁₋₆alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo, hexilo, heptilo, y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como 'propilo' son específicos únicamente para la versión de cadena recta y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como 'isopropilo' son específicos únicamente para la versión ramificada. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y iodo.

Cuando se escogen los radicales opcionales entre "uno o varios" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los radicales que se escogen entre uno de los grupos especificados o los radicales que se escogen entre dos o más grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno, que puede estar, salvo si se especifica en contrario, enlazado en el carbono o nitrógeno, donde opcionalmente se puede oxidar un átomo de sulfuro del anillo para formar el (los) S-óxido(s). Preferiblemente un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno o un anillo bicíclico de 8-10 miembros los cuales pueden estar, salvo si se dispone en contrario, enlazados en el carbono o nitrógeno, donde un átomo de sulfuro del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar un(os) S-óxido(s). Los ejemplos y valores

260

260

apropiados para el término "heterociclilo" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 2, 4- oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1, 3-dioxolanilo, homopiperazinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, tieno [3, 2d] pirimidinilo, 1, 3, 5 -triazinilo, purinilo, 1, 2, 3, 4 -tetrahydroquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naptiridinilo, benzotriazolilo, pirrolotienilo, imidazotienilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolil pirazinilo, piridazinilo, piridil-quinolilo, quinazolinilo, y 1-isoquinolinilo.

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno, que puede también estar, salvo si se dispone en contrario, enlazado al carbono o nitrógeno, donde un grupo CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un C(O), y donde un átomo de sulfuro del anillo opcionalmente se puede oxidar para formar el (los) S-óxido(s). Preferiblemente un "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que puede estar, salvo si se dispone en contrario, enlazado al carbono o nitrógeno, donde un grupo CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un C(O), y donde un átomo de sulfuro del anillo opcionalmente se puede oxidar para formar S-óxido(s). Los ejemplos y valores del término "grupo heterocíclico" son pirrolidinilo, 2-pirrolidonil 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo- 1, 3, 4-triazolinilo, oxazolidonilo, 2-oxazolidonilo, 5,6-dihidro-uracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo [2.2.1]heptilo, morfolinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo,

16
261
267

tiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tieno[3,2d] pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naptiridinilo, axazolil isoxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, isoindolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, 3-pirrolinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, piridonilo, pirimidoilo y 1-isoquinolinilo.

Un grupo "arilo" es por ejemplo, fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo o fluorenilo, preferiblemente fenilo.

Un ejemplo de "C₁₋₆alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de "C₁₋₈alcoxycarbonilo", "C₁₋₆alcoxycarbonilo" y C₁₋₄alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. Ejemplos de C₂₋₆aquinilo son etinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcanoilamino" y C₁₋₃alcanoilamino incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2" incluyen C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₃alquilS(O)_a metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "C₁₋₈alcanoilo", "C₁₋₆alcanoilo" y C₁₋₄alcanoilo incluyen C₁₋₃alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de "N-C₁₋₆alquiloamino" y N-(C₁₋₆alquil)amino incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino" y N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino, di-(N-butil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de "C₂₋₈alquenilo" son C₂₋₆alquenilo y C₂₋₃alquenilo, e incluyen vinilo, alquilo y 1-propenilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₈alquil) sulfamoilo" y "N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo" son N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo y N-(etil) sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo" son N,N-(C₁₋₃alquil)₂ sulfamoilo, N,N-(dimetil) sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil) sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₈alquil) carbamoilo" y "N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo" son N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "N,N-(C₁₋

262

galquil)₂carbamoilo" y "N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo" son N,N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₂alquil)₂ carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo" incluyen piperidin-1-ilmetilo, piperidin-1-iletilo, piperdin-1-ilpropilo, piridilmetilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolinatil y 2-pirimid-2-iletíl. Ejemplos de "(grupo heterocíclico)C₁₋₆alcoxi" incluyen (grupo heterocíclico)metoxi, (grupo heterocíclico)etoxi y (grupo heterocíclico)propoxi. Ejemplos de "arilC₁₋₆alquilo" incluyen benzilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo. Ejemplos de "ariloxi" incluyen fenoxi y naftiloxi. Ejemplos de "C₃₋₈cicloalquilo" incluyen ciclopropilo y ciclohexilo. Ejemplos de "C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo" incluyen ciclopropilmetilo y 2-ciclohexilpropilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino y t-butoxycarbonilamino.

En esta especificación, se emplean términos compuestos para describir grupos comprendiendo más de una funcionalidad como arilC₁₋₆alquilo. Estos términos se deben interpretar según los entiende una persona con destrezas en el arte. Por ejemplo arilC₁₋₆alquilo comprende C₁₋₆alquilo sustituido por arilo y dicho grupo incluye benzilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo.

Una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es por ejemplo una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es lo suficientemente alcalina, por ejemplo una sal de adición de ácido con por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido acético, clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es lo suficientemente acídica es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que contiene un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-

178

263
263

hidroxietil)amina.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo el grupo carboxi o hidroxí es por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o el alcohol inicial. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables de carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcóximetilo por ejemplo metóximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de talidilo, ésteres de C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxycarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo un grupo hidroxí incluye ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la degradación del éster, producen el grupo hidroxí inicial. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilopropioniloxi-metoxi. Un conjunto de ésteres hidrolizables *in vivo* de los grupos de formación de éster para hidroxí incluyen alcanilo, benzoilo, fenilacelilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxycarbonilo (para obtener ésteres de alquilo carbonato), dialquilocarbamoilo y N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilocarbamoilo (para obtener carbamatos), N,N--dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de radicales en el benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados de un átomo de nitrógeno de un anillo a través del grupo metileno en la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo.

Un valor apropiado para la amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo un grupo carboxi es por ejemplo

264

264

264

un N - C_{1-6} alquilo o N,N -di C_{1-6} alquilo amida tal como N -metilo, N -etilo, N -propilo, N,N -dimetilo, N -etil- N -metilo o N,N -dietil amida.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y / o centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-), y se debe entender que la invención abarca todos los isómeros ópticos, los diastereoisómeros y los isómeros geométricos que poseen la capacidad inhibidora HDAC.

La invención se relaciona con cualquier y toda forma tautómera de los compuestos de la fórmula (I) que poseen la capacidad inhibidora HDAC.

Otros valores del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n y p son los siguientes. Aquellos valores se pueden emplear cuando sea pertinente con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante.

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K.

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d] pirimidinilo, tieno[3,2b] pirimidinilo, tieno[3,2b] piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K.

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, pirimidilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazilo o furanilo.

El Anillo A es un piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, piradizin-2-ilo, furan-3-ilo, morfolinilo, tiazol-2-ilo, pirimidin-6-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-8-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

20

265

265

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o C_{1-6} acanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{1-8} alcanoilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoiloxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, fenilo o fenil C_{1-6} alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $OC(O)N(R^a)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_r$, $-SO_2N(R^a)-$, $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido

21

266
267

opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂ amino.

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-butilamino, fenilo, naftiletilo, piperizin-1-ilo, piperdin-1-ilo, piperdin-4-ilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperdin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propilo pirrolidin-2-ona-(5S)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarboniloxi, metoxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (B"-E"-); donde Q, incluyendo el grupo (B"E"-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolineto, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropilo; donde B, B' y B'' se pueden

22

267

269

sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, -N(R^a)C(O)O-; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o varios F;

D y F se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi.

R¹ es fluoro, cloro, amino, metilo, metoxi, 3-morfolin-4-ilpropilamino, (3-morfolin -4-il) etilamino, acetilo, benzilo, metoxycarbonilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletoksi, 3-morfolinpropoxi, N-(2-fluorofenil)propanamida, 4-(dietilamin)fenilcarbonilmetilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino, 2-piperidin-1-iletilamino, 2-[N,N-(dietil)amino]etilamino, piridina -3-ilmetilamino, 3-piperidin -1-ilpropilamino, imidazol-1-ilpropilamino, 3-metoxipropilamino, 3-morfolinpropilamino, piperazin-1-ilo, N-etilamino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-(3-fenoxi)propilo, 1-(3-cianofenil)metilo, 1-(4-cianofenil)metilo, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, 1-(3-benziloxi)propilo, 3-metoxibenzilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilcarboniloxi)etilo, 3-(pirrol-1-il)propilo, 1-[3-(2-metoxietoxi)]propilo, 2-(4-acetamidafenioxi)etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 2-[(2-metoxifenil)oxi]etilo, (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)acetilo, 2-[N-(2-fluorofenil)ilacetamida]etilo, metoxycarbonilmetilo, 2-(etoxi)etilo, 4-metilopent-3-enilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1-(2*S*)-2-metilbutilo, 4-(benziloxi)butilo, 2-[4-(nitro)fenoxi]etilo, 2-[N,N-(dibutil)amino]etilamino, 3-[(N-metil-N-fenil)amino]propilamino, N-3-[2-(dimetilamino) etoxi]propilamino, 2-[4-(acetamido)fenoxi]etilo, 2-[4-(hidroxifenoxi)]etilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperdin-1-ilmetilo, 2-[4-(cloro) fenoxi]etilo, pirrolidin-2-ona- (5*S*) -metilo fenilaminocarboniloximetilo, ciclohexilaminocarboniloximetilo, 2-(tiometilo)-pirimidin-4-ilo o piridin-2-ilmetilo.

R¹ es halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₃alcanoiloxi, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃

23

268
268

alquil)₂carbamoilo.

R¹ es halo, amino, C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi.

R¹ es halo, amino, metilo o metoxi.

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes.

m es 0, 1, o 2; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes.

m es 0 o 1.

m es 0.

m es 1.

R² es halo.

R² es fluoro o cloro.

R² es fluoro.

n es 0, 1 o 2, donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes.

n es 0 o 1.

n es 0.

n es 1.

R³ es amino o hidroxilo.

R³ es amino.

R³ es hidroxilo.

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo.

R⁴ es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

R⁴ es halo.

p es 0, 1 o 2, donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes.

p es 0 o 1.

p es 0.

p es 1.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se describe) donde:

El Anillo A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o

24

269
26a

furano; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-) se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o C₁₋₆alcanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alqueno, C₁₋₈alcanoilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoiloxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -

25

270

270

C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o N,N-(C₁₋₆alkil)₂amino;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R² es fluoro o cloro;

n es 0, 1 o 2, donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R³ es amino o hidroxil;

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxil, amino, carboxil o carbamoil;

p es 0, 1 o 2, donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes;

o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se dispone un compuesto de fórmula (I) (como se describe arriba) donde:

El Anillo A es piridin-4-il, piridin-3-il, piridin-2-il, quinolin-8-il, pirimidin-6-il, pirimidin-5-il, pirimidin-4-il, morfolin-4-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, piperidin-2-il, piperazin-4-il, piridazin-5-il, pirazin-6-il, tiazol-2-il, tien-2-il, tieno[3,2d] pirimidinil, tieno[3,2b] pirimidinil, tieno[3,2b] piridinil, purin-6-il o triazin-6-il; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metil, etil, propil, metoxil, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-butilamino, fenil naftiletil, piperazin-1-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, 2-(tiometil)-pirimidin-4-il, tetrahidrofuran-2-ilmetil, tetrahidropiran-2-ilmetil, 1,2,5-tiadiazol-3-iletal, piperidin-1-ilmetil, piridin-2-ilmetil, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y

26

27A

28

donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propilo o pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilamino, fenilo o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolineto, 2-pirrolidin-1-ileteto, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-ileteto, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropil; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)-NHC(O)-, N(R^a)C(O)O-; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o varios F;

D y F se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi; m es 0, 1, o 2; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes; R² es fluoro; n es 0 o 1;

27

272
272

R^3 es amino;

R^4 es halo;

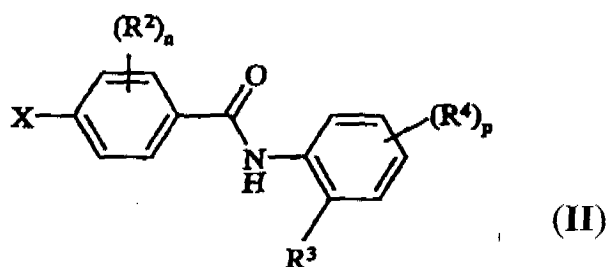
p es 0, 1 o 2, donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;
o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son uno cualquiera de los Ejemplos, o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

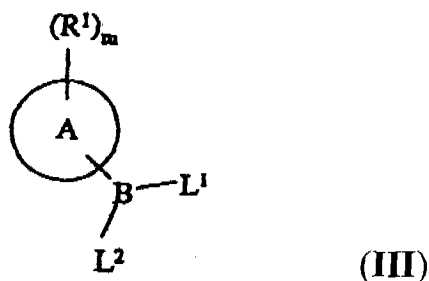
En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención dispone un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, proceso (donde Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n y p son, salvo si se dispone en contrario, como se define en la fórmula (I)) que comprende:

(a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)

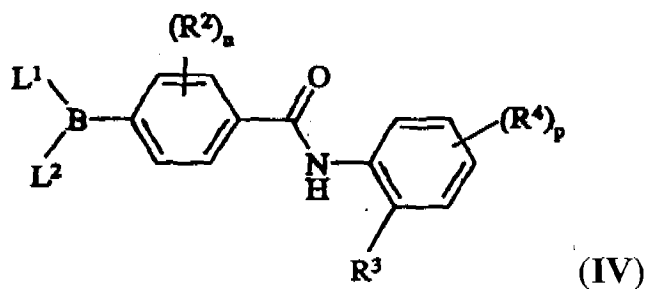


donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)

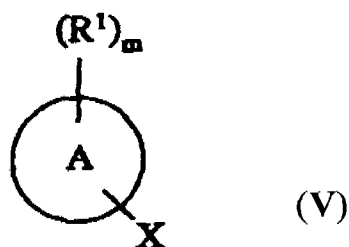


donde L^1 y L^2 son ligandos;

(b) La reacción de un compuesto de la fórmula (IV)

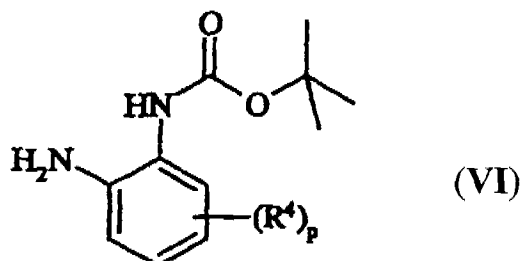


donde L^1 y L^2 son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)

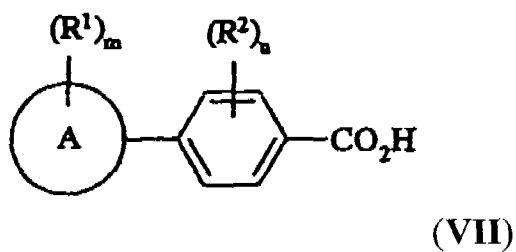


donde X es un grupo reactivo; o

(c) La reacción, en presencia de cloruro 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio de un compuesto de la fórmula (VI)



con un compuesto de la fórmula (VII)



y posteriormente, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y / o
- ii) extraer cualquier grupo de protección.

29

~~274~~ 274

Una base apropiada para el proceso (a), (b) o (c) es por ejemplo una amina orgánica base como por ejemplo piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo un carbonato o un hidróxido alcali o un metal alcalinotérreo por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por ejemplo un hidruro de metal alcalino por ejemplo hidruro de sodio o un alcóxido de metal como etóxido de sodio.

Un grupo reactivo X apropiado es por ejemplo halo, alcoxi, ariloxi o un grupo sulfoniloxi por ejemplo un cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi o un grupo tolueno-4-sulfoniloxi. Las reacciones se desarrollaron en forma conveniente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado por ejemplo un alcohol o un éster como metanol, etanol, isopropanol o etil acetato, un solvente halogenado como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, un solvente aromático como el tolueno o un solvente aprótico dipolar como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilosulfoxida. Las reacciones se desarrollan en forma conveniente a una temperatura en el rango por ejemplo de 10 a 250°C, preferiblemente en el rango de 40 a 80°C;

Un valor apropiado para los ligandos L^1 y L^2 que están presentes en el átomo de boro incluyen por ejemplo un ligando hidroxilo, (1-4C)alcoxi o (1-6C)alquilo, por ejemplo un ligando hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Como alternativa, los ligandos L^1 y L^2 pueden estar enlazados de forma que, junto con el átomo de boro al cual están adheridos, forman un anillo. Por ejemplo L^1 y L^2 juntos pueden definir un grupo oxi-(2-4C)alquilen-oxi por ejemplo un grupo oxietilenoxi u oxitrimetilenoxi de manera que junto con el átomo de boro al cual están enlazados forman un grupo ácido éster cíclico bórico;

Un catalizador apropiado para el proceso (a) o (b) incluye, por ejemplo un catalizador metálico como un catalizador de paladio(0),

30

275
295

paladio(II), níquel(0) o níquel(II) por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de paladio(II), bromuro de paladio(II), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina) níquel(0), cloruro de níquel(II), bromuro de níquel(II) o cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II). Además se puede agregar un iniciador de radicales libres en forma conveniente, por ejemplo un compuesto azo como azo(bisisobutironitrilo);

Se apreciará que algunos de los diferentes radicales del anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir por medio de unas reacciones de sustitución aromática estándar o se pueden generar por medio de unas modificaciones del grupo funcional convencional bien sea antes o inmediatamente después de los procesos citados arriba, y como tal se incluyen en el proceso materia de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen por ejemplo la introducción de un radical por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de la reacción de dichos procesos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando un ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando por ejemplo un haluro acilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro alquilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts y la introducción de un grupo halo. Ejemplos particulares incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de un ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o a alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones citadas en la presente puede ser necesario / deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Aquellos con destreza en el arte conocen bien las instancias en las cuales la protección es necesaria o deseable, y unos métodos de

31

276

276

protección apropiados. Se pueden emplear grupos de protección convencionales de conformidad con prácticas estándar (para ilustración consultar T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto si los reactivos incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones citadas aquí.

Un grupo de protección apropiado para un grupo amino o alquilamino es por ejemplo un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo por ejemplo benzilóxicarbonilo o un grupo aroilo por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de protección anteriores necesariamente varían según la elección del grupo de protección. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo se puede extraer por ejemplo por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo se puede extraer por ejemplo, por medio del tratamiento con un ácido apropiado como el ácido clorhídrico, sulfuroico o fosfórico o el ácido trifluoroacético y un grupo arilmetóxicarbonilo como un grupo benzilóxicarbonilo se puede extraer por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono, o por medio del tratamiento con ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) bórico. Un grupo de protección alterno apropiado para un grupo amino primario es por ejemplo un grupo ftaloilo que se puede extraer mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo de protección apropiado para un grupo hidroxí es por ejemplo un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como el acetilo, un grupo aroilo por ejemplo benzoilo o un grupo arilmetilo por ejemplo benzilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de protección anteriores necesariamente varían según la elección del grupo de protección. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o un grupo aroilo

32

277

271

se puede extraer por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente se puede extraer un grupo arilmetilo como un grupo benzilo por ejemplo por hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono.

Un grupo de protección apropiado para un grupo carboxi es por ejemplo un grupo de esterificación por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede extraer por ejemplo por hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que se puede extraer por ejemplo por medio del tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como el ácido trifluoroacético o por ejemplo un grupo benzilo que se puede extraer por ejemplo por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

Los grupos de protección se pueden extraer en cualquier etapa conveniente en la síntesis empleando unas técnicas convencionales muy conocidas en el arte de la química.

Análisis Biológicos

Se pueden emplear los siguientes análisis para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores HDAC, como inhibidores *in vitro* de histonas deacetilasas agrupadas de extractos nucleares preparados a partir de la línea celular del cáncer cervicouterino humano HeLa, como inhibidores *in vitro* HDAC1 recombinante humano producido en células de insectos Hi5, y como inductores *in vitro* de la acetilación de la Histona H3 en células completas.

(a) Análisis de Enzimas *In Vitro* de Histonas Deacetilasas Mezcladas

Se cribaron inhibidores HDAC frente a histonas deacetilasas mezcladas de extractos nucleares preparados a partir de la línea celular del cáncer cervicouterino humano HeLa.

Los análisis de deacetilasa se efectuaron en una reacción en 40 µl. Se mezclaron 2.5 µg del extracto nuclear diluido en 15 µl de la solución amortiguadora de reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) bien sea con una solución amortiguadora sola (5 µl) o

33

278

270

con un compuesto conteniendo una solución amortiguadora (5 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 25 μ M de sustrato Fluor-de-Lys (Biomol) diluidos en 20 μ l de solución amortiguadora a la reacción y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por medio de la adición de un volumen igual (40 μ l) de revelador Fluor de Lys (Biomol) conteniendo Tricostatina A a 2 μ M. Se permitió que la reacción se desarrollara durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego la fluorescencia se midió a una excitación de longitud de onda de 360 nM y una emisión de longitud de onda de 465 nM. Los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC se determinaron con la preparación de las curvas de desempeño de la respuesta a la dosis con compuestos individuales y determinando la concentración del inhibidor produciendo una reducción del cincuenta por ciento en la señal máxima (sin inhibidor de control).

(b) Análisis de la Enzima *in vitro* de HDAC1 recombinante

Se cribaron inhibidores HDAC frente a HDAC1 recombinante humano producido en células Hi5 de insectos. La enzima se clonó con una etiqueta FLAG en el terminal C del gen y se purificó por afinidad empleando azarosa Anti-FLAG M2 de SIGMA (A2220).

Los análisis de deacetilasa se efectuaron en una reacción en 50 μ l. Se mezclaron 75mg de la enzima diluida en 15 μ l de la solución amortiguadora de la reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$) bien sea con una solución amortiguadora sola (5 μ l) o con un compuesto conteniendo una solución amortiguadora (10 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 50 μ M de sustrato de Fluor-de-Lys (Biomol) diluido en 25 μ l de solución amortiguadora a la reacción y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por medio de la adición de un volumen igual (50 μ l) de revelador Fluor de Lys (Biomol) conteniendo Tricostatina A a 2 μ M. Se permitió que la reacción se desarrollara durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego la fluorescencia se midió a una excitación de longitud de onda de 360 nM y una emisión de longitud de onda de 465 nM. Los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC se determinaron con la preparación de las

34

279

279

curvas de respuesta de dosis con compuestos individuales y determinando la concentración del inhibidor produciendo una reducción del cincuenta por ciento en la señal máxima (sin inhibidor de control).

(c) Análisis de la Enzima *in vitro* de la Actividad de la Histona Deacetilasa en Células Completas.

Acetilación de la histona H3 en células completas utilizando la inmunohistoquímica y el análisis empleando el ArrayScan Cellomics. Se sembraron células A549 en placas de 96 pozos a 1×10^4 células / pozo, y se dejó que se adhirieran durante la noche. Se trataron con inhibidores durante 24 horas y luego se fijaron en formaldehído a 1.8% en solución salina amortiguadora tris (TBS) durante una hora. Las células se permeabilizaron con metanol helado durante 5 minutos, se enjuagaron con TBS y luego se bloquearon en TBS con leche en polvo seca y baja en grasa al 3% durante 90 minutos. Luego las células se incubaron con anticuerpos policlonales específicos para la histona acetilada H3 (Upstate #06-599) diluidos a 1 en 500 en TBS con leche al 3% durante una hora. Las células se enjuagaron tres veces con TBS y luego se incubaron con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (Molecular Probes #A11008) y Hoechst 333542 (1 $\mu\text{g/ml}$) (Molecular Probes #H3570) en TBS con albúmina de suero bovino al 1% (Sigma #B6917) durante una hora. El anticuerpo sin enlazar se extrajo por medio de tres enjuagues con TBS, y después del enjuague final se agregaron 100 μl de TBS a las células y las placas se sellaron y analizaron usando el ArrayScan Cellomics.

Los valores EC_{50} de los inhibidores HDAC se determinaron por medio de las curvas de desempeño de la respuesta a la dosis con compuestos individuales y luego determinando la concentración del inhibidor produciendo un cincuenta por ciento de la señal máxima (compuesto de control de referencia - Tricostatina A (Sigma)).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían de acuerdo con el cambio estructural como es de esperar, en general la actividad de los compuestos de la Fórmula I se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis, en una o varias de las

35

280

280

pruebas anteriores (a) y (b):-

Prueba (a):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, $<50.0 \mu M$;

Prueba (b):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, $<2.5 \mu M$;

Prueba (c):- EC_{50} en el rango, por ejemplo, $<9.0 \mu M$;

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define arriba en asocio con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición puede ser en una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para una inyección parenteral (incluyendo intravenosa, sub-cutánea, intramuscular, intravascular o como infusión), como una solución estéril, una suspensión o una emulsión, para administración tópica como un ungüento o una crema para una administración rectal como un supositorio.

En general las anteriores composiciones se pueden preparar en forma convencional utilizando unos excipientes convencionales.

El compuesto de la fórmula (I) normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y normalmente esto dispone una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria como una tableta o una cápsula por lo general va a contener por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo necesariamente la dosis diaria variará dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración en particular y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, el facultativo tratando cualquier paciente en particular determinará la dosis óptima.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, son unos inhibidores efectivos del ciclo celular (agentes contra la proliferación de células), propiedad que

se considera proviene de sus propiedades de inhibición de HDAC. También creemos que los compuestos de la presente invención pueden estar comprometidos en la inhibición de la angiogénesis, en la activación de las apoptosas y en la diferenciación. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o en patologías médicas mediadas solo o parcialmente por enzimas HDAC, es decir que los compuestos se puedan utilizar para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente que necesite este tratamiento. Así los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizadas por la inhibición de las enzimas HDAC, es decir que los compuestos se pueden emplear para producir un efecto contra la proliferación, mediado solo o en parte por la inhibición de HDACs.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en el método para el tratamiento del cuerpo humano o animal como terapia.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para su uso como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción del efecto inhibidor de la HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor de la HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un

37

282

282

compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción del efecto inhibidor en el ciclo celular (contra la proliferación celular) en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor sobre el ciclo celular (contra la proliferación celular) en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se dispone un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con otra característica de la invención, hay un compuesto 74a de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto de la presente invención, se dispone el uso de un

30

283

compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para el uso en el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el linfoma y la leucemia.

En otro aspecto de la presente invención, se dispone un método para tratar el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el linfoma o la leucemia en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

Los tipos de cáncer que responden al tratamiento con la presente invención incluyen el cáncer de esófago, el mieloma, el cáncer hepatocelular, el cáncer de páncreas y el cáncer cervical, el tumor de Ewings, el neuroblastoma, el sarcoma de Kaposi, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga, el melanoma, el cáncer de pulmón [incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)], el cáncer gástrico, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cerebro, el cáncer renal, el linfoma y la leucemia. Además se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas.

En particular se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en un método para tratar la inflamación de las articulaciones (especialmente la artritis reumatoidea, la artrosis y la gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa y gastritis), la inflamación de la piel (especialmente soriasis, eccema, dermatitis), la

39

84

284

esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis soriática, artritis relacionada con la colitis ulcerativa), las neuropatías relacionadas con SIDA, lupus sistémico eritomatoso, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis y hepatitis aguda y crónica (bien sea viral, bacteriana o tóxica).

Además se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas en un animal de sangre caliente como el hombre.

En particular se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso como un medicamento en el tratamiento de la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, artrosis y gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa y gastritis), la inflamación de la piel (especialmente soriasis, eccema, dermatitis), la esclerosis múltiple, la aterosclerosis, las espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis soriática, artritis relacionada con la colitis ulcerativa), las neuropatías relacionadas con SIDA, lupus sistémico eritomatoso, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis y hepatitis aguda y crónica (bien sea viral, bacteriana o tóxica).

Además se dispone el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas en un animal de sangre caliente como el hombre.

Como se manifestó arriba, el tamaño de la dosis requerida para el

40
~~285~~
252

tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad en particular de proliferación celular necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Se prevé una unidad de dosis en el rango por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

La actividad inhibidora HDAC definida más arriba se puede aplicar como una terapia única o puede comprender, además de un compuesto de la invención, una o varias sustancias y / o tratamientos diferentes. Este tratamiento conjunto se puede alcanzar por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica, la utilización de una combinación de diferentes formas de tratamiento es una práctica normal para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el (los) otro(s) componente(s) del citado tratamiento conjunto, además del tratamiento para la inhibición del ciclo celular definido arriba pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Esta quimioterapia puede incluir una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que funcionan con los mismos mecanismos o con mecanismos diferentes a los que se definieron arriba, por ejemplo inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), en particular inhibidores CDK2;
- (ii) agentes citostáticos como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifén, toremifén, raloxifén, droloxifén, iodoxifén), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestan), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelin, luprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti invasivos (por ejemplo inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función de activador del receptor de urocinasa plasminogén) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor

H
286
280

de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento derivado de los trombocitos y el factor de crecimiento del hepatocito. Dichos inhibidores incluyen el factor de crecimiento de los anticuerpos, el factor de crecimiento del receptor de anticuerpos, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la cinasa serina / treonina);

(iii) fármacos contra la proliferación / antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, arabinosida citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados del platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilosantes (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes contra el ciclo celular (por ejemplo vinca alcaloides como vincristina y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan);

(iv) agentes antiangiogénicos que trabajan con mecanismos diferentes a aquellos descritos arriba (por ejemplo receptores de la tirosina cinasa como Tie-2, inhibidores de la función integrin $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxina, talidomida) e incluyendo agentes dirigidos al sistema vascular; y

(v) agentes de diferenciación (por ejemplo ácido retinoico y vitamina D).

De acuerdo con este aspecto de la invención, se dispone un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define más arriba y una sustancia antitumoral adicional como se define más arriba para el tratamiento conjunto del cáncer.

Además de su utilización en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres hidrolizables *in vivo* o las amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de pruebas *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los

42
287
207

inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Para el beneficio del lector, en la presente cuando se describe una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (I), o el uso de un compuesto de la fórmula (I) como un medicamento, o el uso de un compuesto de la fórmula (I) en un método para el tratamiento, o el uso de un compuesto de fórmula (I) en la manufactura de un medicamento, o el uso de un compuesto de fórmula la (I) en el tratamiento del cáncer, se debe entender que aquí la definición del compuesto de la fórmula (I) incluye los compuestos N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida;

N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; y N-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

Ahora se ilustrará la invención en los siguientes Ejemplos en los cuales por lo general:

(i) las operaciones se desarrollaron a temperatura ambiente, es decir en el rango de 17 a 25°C y bajo la atmósfera de un gas noble como el argón, salvo si se define en contrario;

(ii) las evaporaciones se efectuaron por evaporación por rotación al vacío y los procedimientos de preparación se efectuaron después de extraer los residuos sólidos por filtración;

(iii) cromatografía en columna (por procedimiento instantáneo) y cromatografía de líquidos de presión media (MPLC) se efectuó en gel de sílice Merck Kiesel (Art 9385) o de sílice Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) de fase inversa obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania o la cromatografía de líquidos de presión alta (HPLC) efectuada en sílice de fase inversa C18, por ejemplo en un Dynamax C-18 60Å columna preparativa de fase reversa;

(iv) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente el máximo alcanzable;

43
288
250

(v) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron mediante una resonancia magnética (NMR) y / o por medio de unas técnicas de espectro de masa; se obtuvieron datos del espectro de masa del bombardeo de átomos rápidos (FAB) usando un espectrómetro Platform y cuando era lo indicado, se recolectaron datos de iones positivos o negativos; los valores de las variaciones químicas NMR se midieron en la escala delta [se determinó el espectro del protón de la resonancia magnética utilizando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 operando a una intensidad de campo de 400 MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 operando a una intensidad de campo de 300MHz o un espectrómetro Bruker AM300 operando a una intensidad de campo de 300MHz]. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, unitario; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio;

(vi) por lo general los intermedios no fueron plenamente caracterizados y la pureza se evaluó por medio de una cromatografía en capa delgada, HPLC, infrarrojo (IR) y / o el análisis NMR;

(vii) no se corrigieron los puntos de fusión y se determinaron empleando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o con un aparato de baño de aceite; los puntos de fusión de los productos finales de la fórmula (I) se determinaron después de la cristalización a partir de un solvente orgánico convencional como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en una mezcla;

(viii) Se utilizaron las siguientes abreviaturas:-

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfoxida

THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1

N-(2-Aminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida (Método 1; 100 mg, 0.26 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. Se recolectó el precipitado

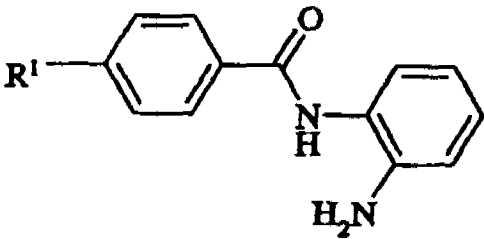
289
289

resultante por filtración y se lavó con iso-hexano y dietil éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como su clorhidrato (43 mg, 46%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 7.31 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 8.96 (d, 2H), 10.62 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 290.

Ejemplo 2

Utilizando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado N-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-benzamida se hizo reaccionar para obtener los compuestos descritos en la Tabla 1. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

Tabla 1



Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1	quinolin-8-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.37 (t 1H), 7.49 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 10.75 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 340.	Mét 2
2	piridin-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.83 (d, 1H),	Mét 3

45
290
240

		9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 290.	
3	piridin-2-ilo Sal de ácido fórmico	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 6.63 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 290.	Mét 4
4	6-metoxipiridazin-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 4.09 (s, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 10.46 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 321.	Mét 5
5	furan-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 7.09 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.83 (d, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 279.	Mét 6
6	2-metilpiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 2.82 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.31 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 304.	Mét 7
7	2-fluoropiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 7.26-7.33 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 10.50 (s,	Mét 8

291
297

		1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 308.	
8	tiazol-2-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 7.39 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 10.77 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 296.	Mét 9
9	2-amino-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.30 (m, 4H), 8.51 (d, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 306.	Mét 10
10	pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 7.33 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.25 (m, 3H), 8.40 (d, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 291.	Mét 11
11	2-cloro-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.39 (d, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 325.	Mét 12

Ejemplo 3**N-(2-Aminofenil)-4-morfolinbenzamida**

Se agregó una solución de 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17; 104 mg, 0.5 mmol) en DMF (1.6 ml) a ácido 4-morfolinbenzoico (149 mg, 0.5 mmol) seguido por 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-

47
292
292

triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 138 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se extrajo al vacío y el residuo resultante se fraccionó entre etil acetato y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato de sodio y después se filtró. Los extractos orgánicos se concentraron a la mitad y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante otras 64 horas y el precipitado resultante se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por HPLC desencadenado por la masa preparativa, levigado con un gradiente incremental de acetonitrilo en agua (que contiene 5% (v/v) de una solución de ácido fórmico en metanol al 1% (v/v)) para obtener el compuesto del título (17 mg, 12%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 3.25 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.31 (brs, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 298.

Ejemplo 4

N-(2-Aminofenil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

Se revolvió y disolvió N-(2-Aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 48 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. Se agregó carbonato de potasio (23 mg, 0.16 mmol) seguido de yodometano (0.01 ml, 0.16 mmol) y la mezcla se revolvió durante 3 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg, 32%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.84 (b, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.54 (b, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 310.

Ejemplo 5

48

293

N-(2-Aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida

Se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución mezclada de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)benzamida (Método 15, 693 mg, 1.40 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se filtró y lavó con dietil éter. El sólido resultante se disolvió en agua y se alcalinizó a un pH 12 con una solución 2M de hidróxido sódico acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (338 mg, 82%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 4.84 (br, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (br, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 296.

Ejemplo 6**N-(2-Aminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4il)benzamida**

Se disolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4-il) benzamida (Método 16, 196 mg, 0.48 mmol) en una solución 1M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (7.2 ml, 7.2 mmol) y se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con dietil éter. Al sólido se le agregó una solución 2M de hidróxido sódico acuoso (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg, 11%); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.36 (s, 3H), 2.57 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 3.88 (br, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.91 (d, 2H) 7.06 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (m, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 311.

Ejemplo 7**N-(2-Aminofenil)-4-{2-[(3-morfolinopropil)amino]-pirimidin-6-il} benzamida**

Se disolvió triclorhidrato N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-

49

297
2011

morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il] benzamida (Método 19, 28 mg, 0.052 mmol) en agua (2 ml) y se alcalinizó a un pH 10 con la adición de una solución de hidróxido de amonio acuosa al 28% (2 gotas). El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó al vacío a 40°C durante la noche para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (9 mg, 40%); NMR (DMSO-d₆): 1.75 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.41 (brm, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 433.

Ejemplo 8

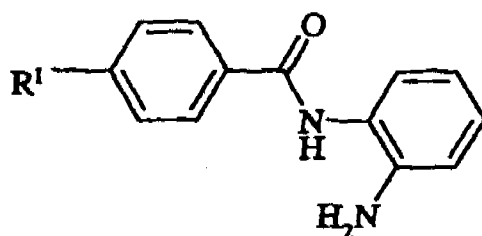
N-(2-Aminofenil)-4-{2-[(2-morfolinoetil)amino]-pirimidin-6-il} benzamida

Se hizo reaccionar triclорhidrato N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il] benzamida (Método 24, 22 mg, 0.042 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (12 mg, 68%); NMR (DMSO-d₆): 2.45 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 419.

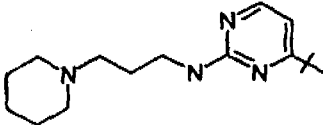
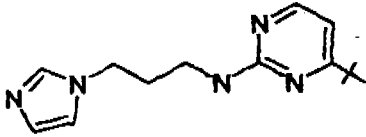
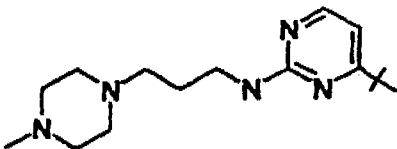
Ejemplo 9

Empleando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 2. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

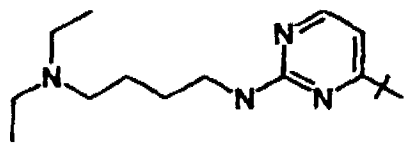
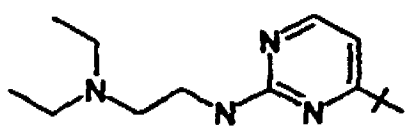
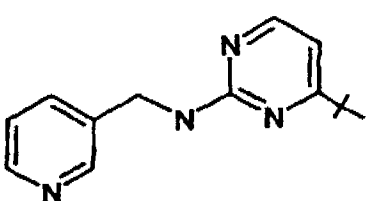
Tabla 2



50
295
290

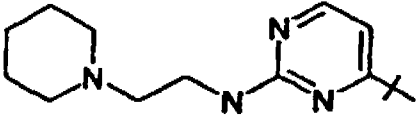
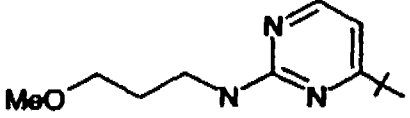
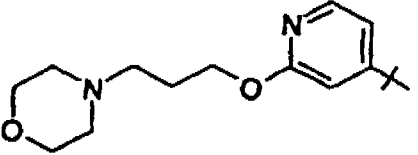
Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 431.	Mét 29
2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.17 (qn, 2H) 3.42 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.75 (brm, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.26 (s, 4H), 8.45(d, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+M ⁺ 414.	Mét 30
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.49 (brm, 6H), 3.69 (brm, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (brm, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.58 (s, 1H); <u>Espectro de</u> <u>Masa:</u> M+H ⁺ 446.	Mét 31
4		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆)	Mét 32

51
2946
20.6

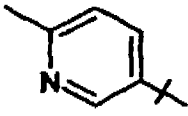
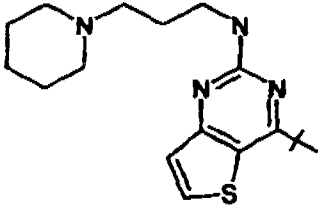
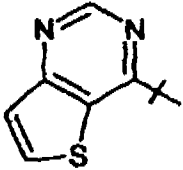
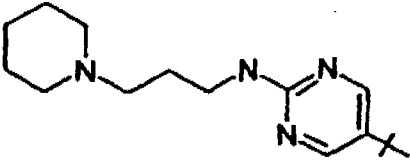
		1.22(t, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.08 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.30 (m, 4H), 8.48 (d, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 433.	
5		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.25(t, 6H), 3.22 (qn, 4H), 3.30 (q, 2H), 3.80 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 10.14 (brs, 1H), 10.57 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 405.	Mét 33
6		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 4.82 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.42 (s, 4H), 8.48 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 397.	Mét 34

b2

247
297

7		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.41 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (brs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 417.	Mét 35
8		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.86 (qn, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.50 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de</u> <u>Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 36
9		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.25 (m, 2H) 3.08 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.26 (s, 1H); <u>Espectro</u> <u>de Masa:</u> M+H ⁺ 433.	Mét 37

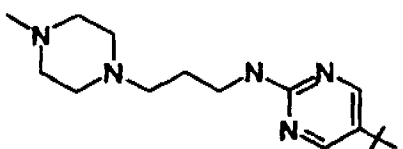
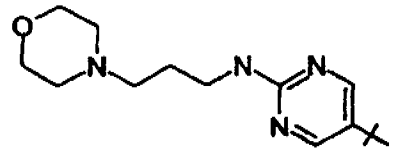
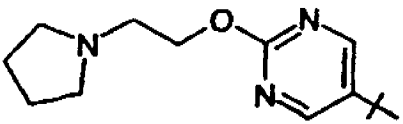
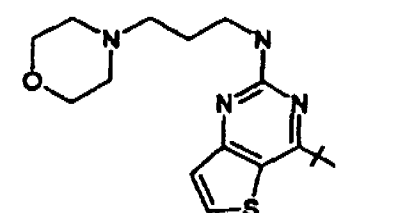
63
248
295

10		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.76 (s, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.75 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); <u>Espectro de</u> <u>Masa:</u> M+H ⁺ 304.	Mét 38
11		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.36 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 5H) 2.05 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.78 (brs, 1H) 10.59 (s, 1H); <u>Espectro de</u> <u>Masa:</u> M+H ⁺ 487.	Mét 39
12		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 7.39 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.77 (s, 1H); <u>Espectro</u> <u>de Masa:</u> M+H ⁺ 347.	Mét 40
13		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.17 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de</u>	Mét 41

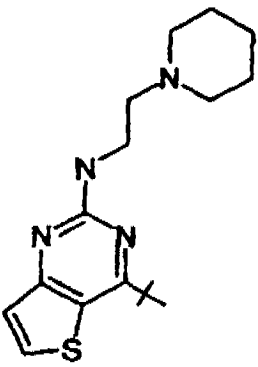
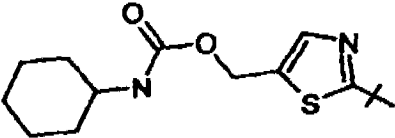
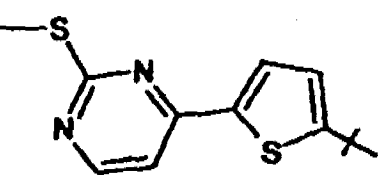
34

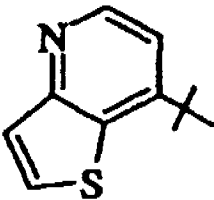
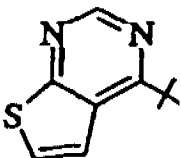
299

299a

		<u>Masa: M+H⁺ 431.</u>	
14		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 2.03 (m, 2H), 2.82 (t, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.45 (m, 6H), 3.67 (m, 4H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa: M+H⁺</u> 446.	Mét 42
15		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 2.00 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (d, 1H) 7.58 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.82 (s, 2H), 10.46 (s, 1H), 10.82 (s, 1H); <u>Espectro de Masa: M+H⁺ 433.</u>	Mét 43
16		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 1.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.11 (s, 2H), 10.60 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); <u>Espectro</u> <u>de Masa: M+H⁺ 404.</u>	Mét 45
17		<u>Espectro NMR</u> : 2.10 (m, 2H). 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.94 (m, 2H),	Mét 65

55
300
300

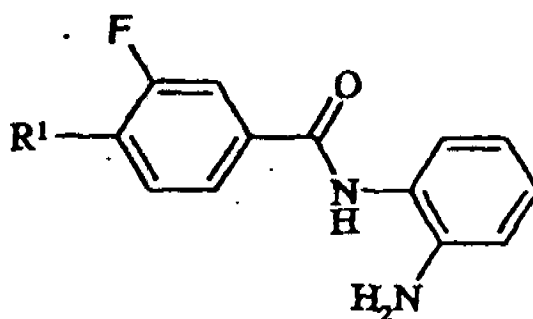
		7.37 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 10.75, (s, 1H), 11.10 (brs, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 489.	
18		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.41 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.63 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 474.	Mét 66
19		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.20 (m, 5H), 1.54 (d, 1H), 1.69 (d, 2H), 1.78 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 10.66 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 451.	Mét 67
20		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 2.59 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.15 (D	Mét 68

		1H), 8.65 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 419.	
21		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO- d_6) 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 10.88 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 346.	Mét 74
22		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO- d_6) 7.37 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 10.73 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 347.	Mét 75

Ejemplo 10

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida se hizo reaccionar para obtener los compuestos descritos en la Tabla 3. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

Tabla 3



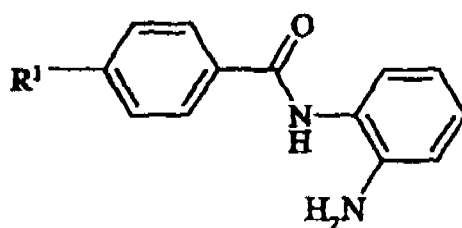
57
302
402

1	3-piridilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (s, 1H). 10.76 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 308.	Mét 44
---	------------	--	--------

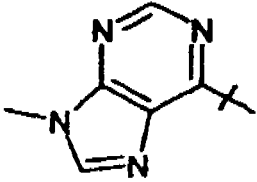
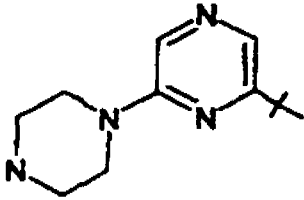
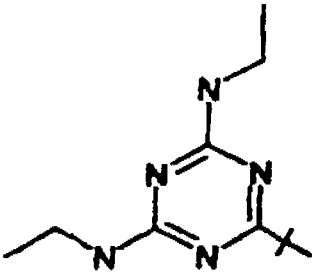
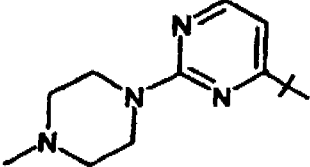
Ejemplo 11

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar el material de partida apropiado, sal de clorhidrato N-(2-aminofenil)-benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 4. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su base libre.

Tabla 4



Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.74 (m, 2H), 2.42 (brm, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 6.62 (t, 2H), 6.81 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.09 (m, 3H), 9.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 432.	Mét 46

2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 3.92 (s, 3H). 5.00 (brs, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.98 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 345.	Mét 47
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.84 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 375.	Mét 48
4		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆ @ 373K) 1.22 (t, 6H) 3.43 (qn, 4H), 4.72 (brs, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 9.44 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 49
5		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.26 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 389.	Mét 50

461
304
3011**Ejemplo 12****N-(2-aminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetilo)-1,3-tiazol-2-il]benzamida**

Se suspendió N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (Método 51, 271 mg, 0.54 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 17 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire para obtener el compuesto del título como su sal de clorhidrato. El sólido crudo se purificó empleando una columna Oasis MCX, se levigó con metanol / diclorometano (0-100%) luego con amonio 2M en metanol / metanol (0-20%) para obtener el compuesto del título como su base libre (119 mg, 56%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 9.78 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 402.

Ejemplo 13**N-(2-aminofenil)-4-[2-({3-[2- (dimetilamino) etoxi] propil} amino) pirimidin-4-il] benzamida**

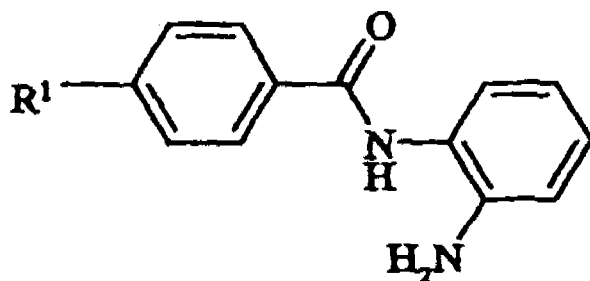
A una solución de dimetilaminoetoxipropilamina (2.02 mg, 12.5 µmol) en N,N-dimetilacetamida (125 µl), se agregó una solución de N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida (Método 62, 2.2 se calentó a 50°C y se agitó durante un periodo de 16 horas, antes de evaporarla hasta que quedara seca para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺ 435.

Ejemplo 14

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida (Método 62) con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 5.

305
305

Tabla 5

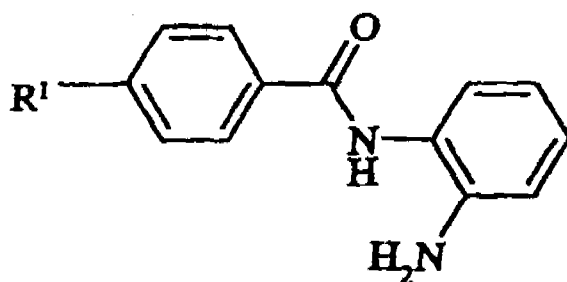


Nota	R¹	Datos Analíticos	SM
1	 <chem>CN(C)CCNc1ccnc1X</chem>	<u>Espectro de Masa:</u> M+H⁺ 453.	CAS 53485- 07-7
2	 <chem>CCN(CC)CCNc1ccnc1X</chem>	<u>Espectro de Masa:</u> M+H⁺ 461.	CAS 3529-09- 7

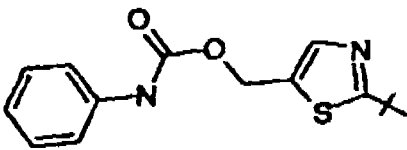
Ejemplo 15

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar el material de partida apropiado, sal de clorhidrato N-(2-aminofenil) benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 6. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su base libre.

Tabla 6



61
306
206

Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 4.93 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.10 (m, 5H), 9.78 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 445	Mét 70

Ejemplo 16

N-(2-aminofenil)-4-piperazin-1-ilbenzamida

A una solución de ácido benzoico 4-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il) (1.0 g, 3.3 mmol) y 1-(t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 0.68 g, 3.3 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (1.1 g, 4.0 mmol) (Método 18). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante una cromatografía instantánea (levigado con 4:1-1:1 isohexano / acetato de etilo). El producto se disolvió en 1,4-dioxano (2.5 ml) y se trató con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2.5 ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración, se trató con una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (176 mg, 92%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.89 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 9.48 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 297.

62

307
307**Ejemplo 17****(RS)-N-(2-aminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida**

A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-3-ilbenzamida (2.0 g, 5.1 mmol) (Método 3) en etanol (20 ml) se agregó PtO₂ (200 mg) y la mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de hidrógeno a 80 Bar durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró y se evaporó para obtener (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida (1.9 g, 94%).

A una solución de (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida (1.0 g, 2.5 mmol) en 1,4-dioxano (9.5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 9.5 ml, 38 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido formado se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío. Se trató con una solución 2M de hidróxido sódico acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el producto como un sólido incoloro (0.73 g, 99%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.71 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.61 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 296.

Ejemplo 18**N-(2-aminofenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida
diclorhidrato**

t-Butil 4-{4-[(2-[(t-butoxicarbonil) amino]fenil) amino] carbonil} fenil} -3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (Método 71, 62 mg, 0.13 mmol) se revolvió y disolvió en 1,4-dioxano (0.4 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0.4 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a 60°C para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (34 mg, 89%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.70 (m, 2H), 3.30

64
308
208

(m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 9.27 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 294.

Ejemplo 19

N-(2-aminofenil)-4-(1-{3-[(2-fluorofenil)amino]-3-oxopropil} piperidin-4-il)benzamida

N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 162 mg, 0.55 mmol), carbonato de potasio (153 mg, 1.1 mmol) y (2-fluorofenil)-3-bromopropionamida (149 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 ml) se revolvió a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (levigado con 0-25% metanol / diclorometano para obtener el producto como un sólido incoloro (76 mg, 30%); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.92 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.64 (m, 2H) 2.72 (t, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 11.39 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 461.

Ejemplo 20

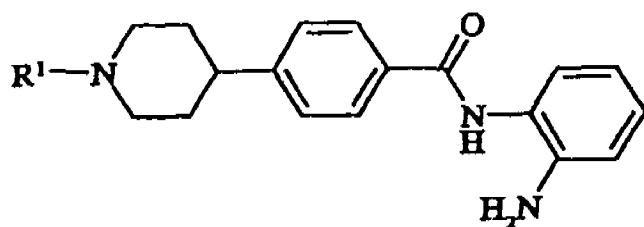
4-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(2-aminofenil)benzamida

N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 30 mg, 0.10 mmol) se revolvió y se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y se agregó anhídrido acético (0.011 ml, 0.11 mmol). La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (23 mg, 68%); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.48 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masa : $M+H^+$ 338.

64

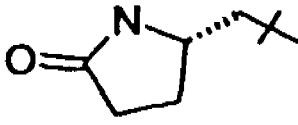
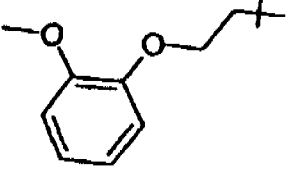
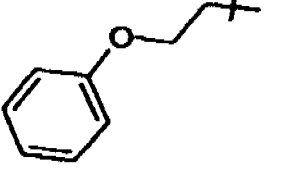
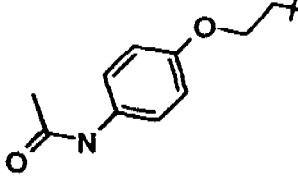
509
209**Ejemplo 21**

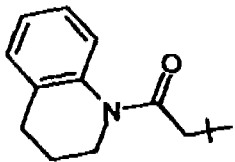
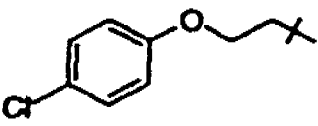
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5) para obtener los compuestos descritos en la Tabla 7.

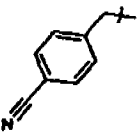
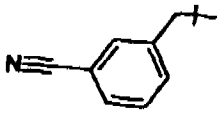
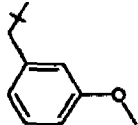
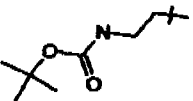
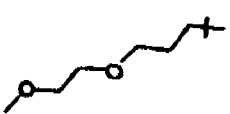
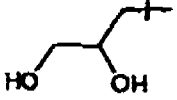
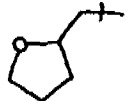
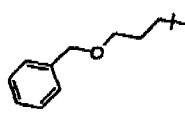
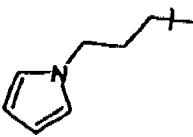
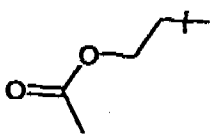
Tabla 7

Nota	R¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.39 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 453.	
2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (m, 7H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺	

310
310

		386.	
3		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.37 (m, 7H), 2.98 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 393.	
4		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 446.	
5		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 1.88 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.86 (d, 2H), 7.90 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 416.	
6		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.16 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 3.07 (m, 2H),	CAS no 57011- 90-2 Justus

		4.06 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 473.	Liebigs Ann. Chem. 1899, 287. DE 85988
7		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 470.	Método 73
8		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.73 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 450.	
9		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.75 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79	

		(d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.56(s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 388.	
10		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 411	
11		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 411	
12		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 416	
13		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 439	
14		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 412	
15		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 370	
16		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 380	
17		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 444	
18		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 403	
19		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 382	

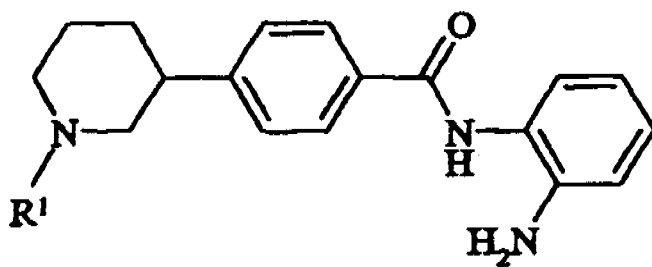
313

Ejemplo 22**N-(2-aminofenil)-4-[1-(4-bromobenzoil)piperidin-4-il]benzamida**

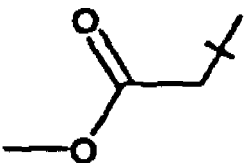
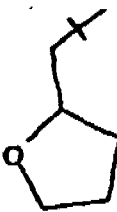
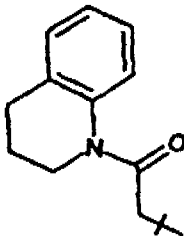
A una solución de 4-ácido bromobenzoico (1.0 g, 3.3 mmol) en DMF (5 ml) se agregó benzotriazoliloxitripirolidinofosfonio hexafluorofosfato (99 mg, 0.19 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5,50 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se revolvió durante otras 24 horas. La solución resultante se absorbió sobre una columna SCX-2, se lavó con metanol (volúmenes de 2 columnas) y se levigó con una solución 2M de amoníaco en metanol (volúmenes de 2 columnas) para obtener el producto. Esto se purificó por una cromatografía instantánea (se levigó con 0-20% metanol / diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (29 mg, 18%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (d, 4H), 7.67 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 478.

Ejemplo 23

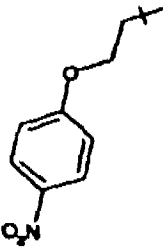
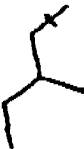
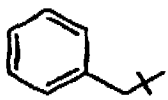
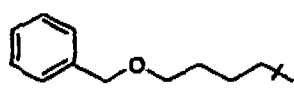
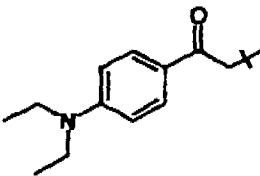
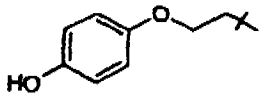
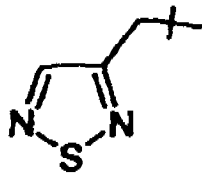
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar (RS)-N-(2-aminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 8.

Tabla 8

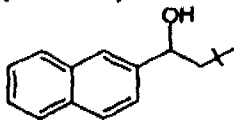
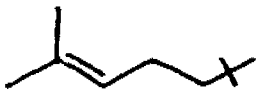
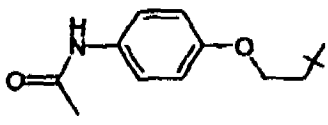
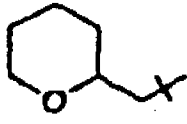
69
314
279

Nota	R ²	Datos Analíticos	SM
1	(racémico) 	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.92(d, 2H), 9.57 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 368.	
2	(racémico y 1:1 mezcla de diastereómeros) 	<u>Espectro NMR:</u> (CDCl ₃) 1.42 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.93 (m, 4H), 3.67 y 3.99 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d, 2H): <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 380.	
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.48 (m,2H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (t, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.22 (t, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 469.	Método 73

31570

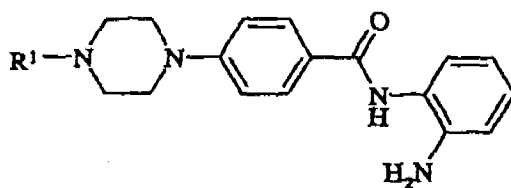
4	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 461</u>	CAS no. 13288- 06-7 J.Prakt Chem., 1881, 242
5		<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 366</u>	
6	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 386</u>	
7	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 458</u>	
8	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 485</u>	
9	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 432</u>	
10	(racémico) 	<u>Espectro de Masa: M+H⁺ 394</u>	CAS no. 53012- 70-7 J.Het. Chem. 1984, 1157

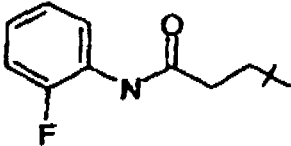
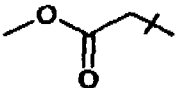
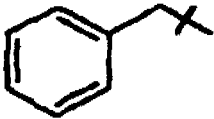
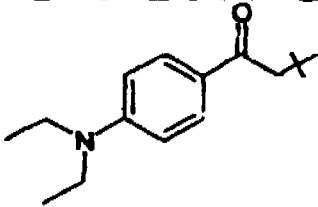
27
316
72

11	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 466	
12	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 378	
13	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 473	CAS no 57011- 90-2 Justus Liebig's Ann. Chem. 1899, 287 DE 85988
14	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 368	
15	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 394	

Ejemplo 24

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-piperazin-1-ilbenzamida (Ejemplo 16) para obtener los compuestos descritos en la Tabla 9.

Tabla 9

Nota	R ²	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.62 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 3.45 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.41 (t, 1H), 11.07 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 462.	
2		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.74 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.71 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 369.	
3		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.61 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 387.	
4		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 1.21 (t, 6H), 2.77 (4H), 3.43 (m, 10H), 3.78 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.93 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 486.	

318 317 315

Preparación de los materiales de partida

Los materiales de partida de los ejemplos descritos arriba están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente por medio de unos métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida empleados en las reacciones anteriores.

Método 1

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 136 mg, 0.33 mmol), piridina-4-ácido borónico (48 mg, 0.39 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (5 mg, 0.005 mmol), THF (2 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (2 ml) a 55°C bajo una atmósfera de argón durante 96 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, para obtener el compuesto del título (103 mg, 80%), el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

Método 2

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-quinolin-8-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 200 mg, 0.5 mmol), 8-quinolina ácido borónico (104 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (8 mg, 0.007 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de fraccionarla entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante

se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, se levigó con metanol / diclorometano (0-10%), para obtener el compuesto del título (201 mg, 84%); Espectro NMR: (DMSO- d_6): 1.47 (s, 9H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.91 (s, 1H), Espectro de Masa: $M+H^+$: 440.

Método 3

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-3-ilbenzamida

El compuesto del título se preparó empleando un procedimiento análogo al Método 2 y se empleó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

Método 4

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-2-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13; 132 mg, 0.3 mmol), 2-bromopiridina (40 mg, 0.25 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (4 mg, 0.004 mmol), 1,2-dimetioxietano (1.5 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (1.5 ml) a 80-85°C bajo una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de fraccionarla entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se separaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (86 mg, 74%) el cual se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

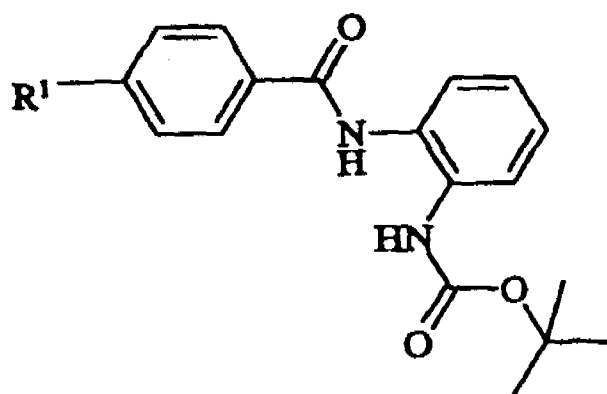
Método 5-12

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar el material de partida N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida con el compuesto de bromo apropiado para obtener los compuestos descritos en la Tabla 10. Cuando se requería, se purificaron los residuos crudos por medio de una

320

cromatografía instantánea en columna, levigado con metanol / diclorometano (1:10).

Tabla 10



Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
5	6-metoxipiridazin-3-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.44(s, 9H), 4.09 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.22 (d,2H), 8.26 (d, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 421.	Mét 13
6	furan-3-ilo	<u>Espectro de Masa:</u> (M+H ⁺ - tBu) 323.	Mét 13
7	2-metilpidrin-4-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (d, 2H). 8.10 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.92 (s. 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 404.	Mét 13
8	2-fluoropiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s. 9H), 7.20 (m, 2H),	Mét 13

76
321

		7.57 (m, 2H). 7.65 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.94(s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - Boc) 308.	
9	tiazol-2-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - tBu) 340.	Mét 13
10	2-amino-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+Na ⁺) 428.	Mét 13
11	pirimidin-6-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - tBu) 335.	Mét 13
12	2-cloro-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38(d, 2H), 8.73 (br, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ -tBu) 369.	Mét 13

Método 13

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)benzamida

Se agregó N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 3.0 g, 7.7 mmol) a una solución de bis-pinacolato diboron (2.3g, 9.2 mmol), 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio (II) cloruro (157 mg, 0.19 mmol) y acetato de potasio (2.3 g, 23 mmol) en DMF (48 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se retiró al vacío. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el compuesto del título (3.9 g, cuantitativo), el cual se utilizó sin ninguna

purificación posterior; Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.14 (s, 6H), 1.31 (8,9H), 1.43 (s, 6H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺-Boc) 383.

Método 14

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida

Se agregó 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18; 5.4 g, 19.4 mmol) a una solución de 4-ácido bromobenzoico (3.5 g, 17.4 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17; 4.3 g, 20.9 mmol) en DMF (100 ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se fraccionó entre agua y acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico, agua, ácido clorhídrico 1M acuoso, agua y solución salina, antes de secarlo sobre sulfato de magnesio. Luego se evaporaron los productos orgánicos para obtener el compuesto del título (7.1 g, cuantitativo), el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior. Espectro NMR: (DMSO-d₆): 1.45 (s, 9H), 7.18 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺ - Boc) 291.

Método 15

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)benzamida

Se agregó 1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 3.1 g, 14.7 mmol) a una solución mezclada de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)ácido benzoico (4.1 g, 13.4 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 4.45 g, 16.1 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La goma

323 78 72

resultante se purificó por cromatografía instantánea empleando 1% metanol / diclorometano para obtener el compuesto del título como una espuma (5.44 g, 82%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (br, 1H), 9.74 (br, 1H), Espectro de Masa: (M+H⁺-Boc) 396.

Método 16

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4-il)benzamida

Se disolvió 4-(1-Metilpiperazin-4-il) ácido benzoico (250 mg, 1.13 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 331 mg, 1.59 mmol) en DMF (3 ml). Se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 313 mg, 1.13 mmol) y la solución resultante se revolvió durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución se vertió sobre agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (levigado con 99:1 → 9:1 diclorometano:metanol) para obtener el compuesto del título como una goma incolora que se cristalizó cuando se trituro (240 mg, 52%); Espectro de Masa: M+H⁺ 411.

Método 17

1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método en la literatura descrito en Seto, C. T.; Matias, J. P.; Whitesides, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1321-1329.

Método 18

4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro

Se preparó 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro de acuerdo con el procedimiento en la literatura descrito en

Kunishima, M., Kawachi, C, Morita, J., Terao, K., Iwasaki, F., Tani, S.,
Tetrahedron, **1999**, 55, 13159-13170.

Método 19

N-(2-Aminofenil)-4-{2-[(3-morfolinopropil)amino]-pirimidin-6-il}benzamida triclorhidrato

Se suspendió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-[2-[(3-morfolinaminopropil)amino]-pirimidin-6-il]benzamida (Método 20, 64 mg, 0.120 mmol) en 1,4 dioxano (1.5 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con dietil éter y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire, para obtener el compuesto del título (como su sal de clorhidrato) como un sólido casi blanco (62 mg, 95%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 433.

Método 20

N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-{2-[(3-morfolinopropil)amino]-pirimidin-6-il}benzamida

Se disolvió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il) benzamida (Método 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (2 ml) y se agregó *N*-(3-aminopropil)morfolina (60 μ l, 0.411 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C y se revolvió durante 2 horas. Luego la mezcla de la reacción se enfrió y se extrajeron los solventes bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por levigado por medio de sílice con metanol en diclorometano al 5%, para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (65 mg, 92%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.40 (br, 2H), 3.59 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 534.

40

325 325

Método 21**N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il)benzamida**

Se disolvió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 22, 140 mg, 0.32 mmol) en metanol (8 ml) y una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguido por una solución de Oxone® (630 mg, 1.02 mmol) en agua (4 ml). La suspensión resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora antes de su fraccionamiento entre acetato de etilo y una mezcla de agua y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con otras alícuotas de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación hasta el secado produjo el compuesto del título como un polvo casi blanco (126 mg, 84%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.02 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺ -Boc) 369.

Método 22**N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6-il)benzamida**

Se hizo reaccionar 4-Iodo-2-metiltiopirimidina (Método 23, 360 mg, 1.43 mmol) con N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 631 mg, 1.44 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 4 para obtener el compuesto crudo del título. Esto se purificó por levigado con sílice con una solución de acetato de etilo en isohexano (25% a 50% (v/v)) para obtener el compuesto puro del título como una espuma de color amarillo pálido (306 mg, 49%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺ - tBu) 381.

Método 23**4-Iodo-2-metiltiopirimidina**

Se agregó en forma de gota 4-Cloro-2-metiltiopirimidina (5 g, 31.15

mmol) a una solución acuosa de ácido yodhídrico fría al 57% (0°C). Se continuó revolviendo a 0°C durante 30 minutos antes de calentarla a temperatura ambiente y revolviendo durante 24 horas. Luego cuidadosamente se agregó bicarbonato de sodio acuoso y la suspensión resultante se alcalinizó a pH 9 por la adición de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron por presión reducida. El sólido resultante se disolvió en isohexano hirviendo y se enfrió mediante refrigeración durante la noche. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como unas agujas incoloras (5.4 g, 69%); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 253.

Método 24

N-(2-Aminofenil)-4-{2-[(2-morfolinoetil)amino]-pirimidin-6-il}benzamida triclorhidrato

Se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-{2-[(2-morfolinoetil)amino]-pirimidin-6-il}benzamida (Método 25, 59 mg, 0.113 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 19 para obtener el compuesto del título (como su sal de clorhidrato) como un sólido beige (56 mg, 94%); Espectro de Masa: M+H⁺ 419.

Método 25

N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-{2-[(2-morfolinoetil)amino]-pirimidin-6-il}benzamida

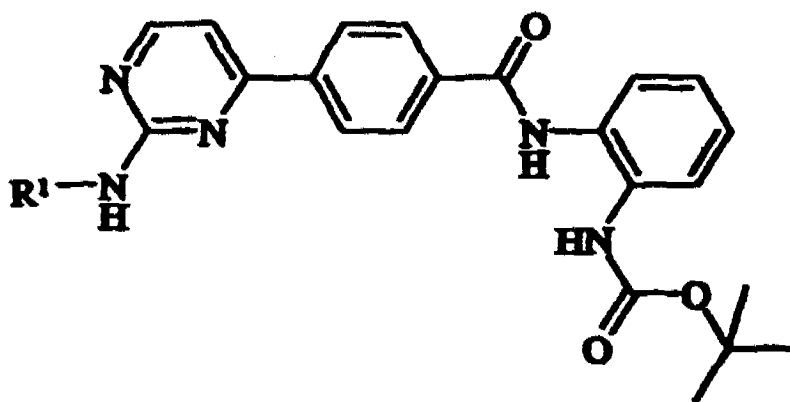
Se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) con N-(2-aminoetil)morfolina (60 µl, 0.457 mmol) en una forma análoga a la descrita en el método 20 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (66 mg, 96%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.46 (s, 9H), 2.45 (brm, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (brm, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 519.

82
327**Método 29*****N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-4-il}benzamida**

A un tubo en pirex de 24mm x 150mm cargado con 3-aminopropilpiperidina (73 mg, 0.51 mmol), se le agregó una solución de *N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52, 85 mg, 0.20 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4.6 ml). Luego la mezcla de la reacción se calentó a 50°C y se revolvió durante 16 horas antes de evaporarla hasta que se secase. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (5-15%), para obtener el compuesto del título (48 mg, 45%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 531.

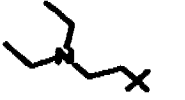
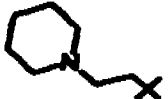
Método 30-36

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 29, el material de partida *N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52) se hizo reaccionar con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 11. Cuando se requería, los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice (10 g), levigado con metanol / diclororoetano (5-15%).

Tabla 11

467

328

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
30		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 514	
31		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 546.	
32		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 533.	
33		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 505.	
34		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 497.	
35		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 517.	
36		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 478.	Mét 52

Método 37

N-2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(3-morfolin-4-ilpropoxi) piridin-4-il]benzamida

A una suspensión de hidruro de sodio en tetrahidrofurano (1 ml) se agregó, en forma de gotas por medio de una jeringa, una solución de 3-N-morfolinpropanol (147 mg, 1.01 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió bajo una atmósfera de argón durante 30 minutos, luego se agregó una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-2-fluoropiridin-4-ilbenzamida (Método 8, 119 mg, 0.29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) por medio de una cánula. Después la mezcla se revolvió bajo una atmósfera de argón durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de calentarla a 50°C y se revolvió durante otras 5.5 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar antes de fraccionarla entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos

81
329

se separaron y el producto acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Luego se combinaron las capas orgánicas combinadas, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea, en sílice (20 g), levigado con metanol / diclorometano (0-10%), para obtener el compuesto del título (70 mg, 45%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 3.59 (t, 4H), 4.36 (t, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 533.

Método 38

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(6-metilpiridin-3-il)benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 1.20 g, 2.74 mmol) con 2-metil-5-bromopiridina (505 mg, 2.94 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (90 g), levigado con acetato de etilo / isohexano (40-100%) para obtener el compuesto del título (504 mg, 46%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.08 (d, 3H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 404.

Método 39

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo}benzamida

Se calentó una solución de 3-aminopropilpiperidina (60 μ l, 0.38 mmol) y N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonyl)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il] benzamida (Método 54, 81 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilacetamida primero a 50 °C durante 23 horas y luego se calentó más a 75°C durante un periodo de 16 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (0-15%)

85

330

320

para obtener el compuesto del título (23 mg, 26%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 587.

Método 40

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-tieno[3,2-*d*]-pirimidin-4-il]benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4 se hizo reaccionar 4, 4-clorotieno[3,2-*d*]pirimidina (538 mg, 3.15 mmol) con N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 1.53 g, 3.50 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con acetato de etilo / hexano (25-75%) para obtener el compuesto del título (1.08 g, 69%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 447.

Método 41

N-(2-aminofenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-5-yl}benzamida

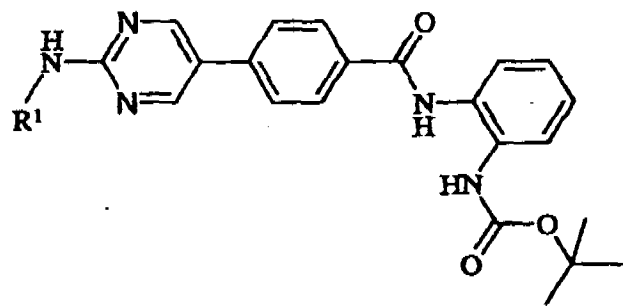
A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida (Método 53, 80 mg, 0.19 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3.5 ml) se agregó 3-aminopropilpiperidina (108 mg 0.76 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 50°C durante 20 horas, antes de dejarla enfriar. La mezcla de la reacción se fraccionó entre agua y acetato de etilo, antes de filtrarla por gravedad, por medio de una columna de tierra diatomita Varian Chem Elut (CE1010). Luego la solución resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, levigado con metanol / diclorometano (0-20%), para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 531.

Método 42-43

48
331
7-1

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el método 41, el N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida (Método 53) se hizo reaccionar con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 12. Cuando se requirió, los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (0-20%).

Tabla 12



Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
42		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 546.	
43		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 533.	

Método 44

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzamida

t-Butil 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoyl)amino]fenilcarbamato (Método 63, 205 mg, 0.5 mmol), 3-piridina ácido borónico (74 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (104 mg, 0.09 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 ml) se revolvió a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 48 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Se retiró la capa acuosa utilizando la columna Varian Chem Elut (CE1010) y luego la solución resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, levigado con acetato

de etilo / isohexano (25-75%), para obtener el compuesto del título (186 mg, 91%). Espectro de Masa: $M+H^+$ 408.

Método 45

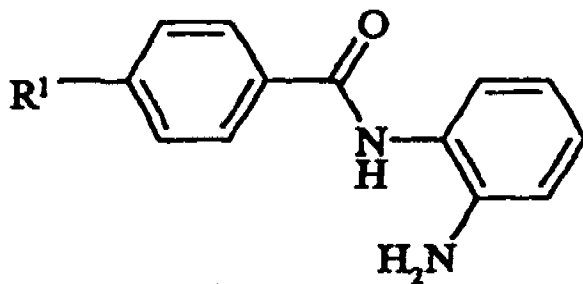
N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidin-5-il]benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 44, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidina (Método 64, 136 mg, 0.5 mmol) para obtener el compuesto del título (71 mg; 28%). Espectro de Masa: $M+H^+$ 504.

Método 46-50

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 13, como su sal de clorhidrato.

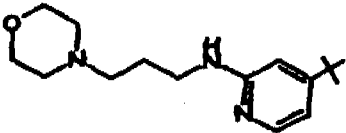
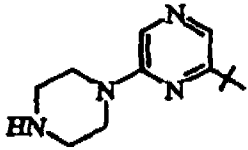
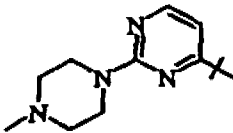
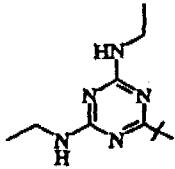
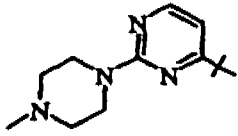
Tabla 13



42

333

333

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
46		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 432.	Mét 56
47		Empleado sin purificación adicional.	Mét 57
48		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 375.	Mét 58
49		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 59
50		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 389.	Mét 60

Método 51**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetilo)-1,3-tiazol-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 44, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidina (108 mg, 0.5 mmol) para obtener el compuesto del título (271 mg, >100%) el cual se llevó hasta el paso siguiente; Espectro de Masa: M+H⁺ 493.

Método 52**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida**

49
334
334

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 3.9 g, 8.9 mmol) con 2,4-dicloropirimidina (3.06 g, 20.5 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con acetato de etilo / isohexano (1:1) para obtener el compuesto del título (1.2 g, 32%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 423.

Método 53

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida

Se revolvió N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 4.0 g, 9.12 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (1.76 g, 9.12 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (527 mg, 0.46 mmol), 1,2-dimetoxietano (40 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (40 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla fría se concentró bajo presión reducida. Luego el residuo se revolvió con acetato de etilo durante 1 hora y el sólido resultante se recolectó por medio de una filtración por succión y se secó para obtener el compuesto del título (2.38 g; 61%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.47 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 10.93 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ - ^tBu 369.

Método 54

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida

A una solución fría (0°C) de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida (Método 55, 960 mg, 1.95mmol) en DMF (40 ml), se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (57%, 630 mg, 2.08 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió, permitiendo su

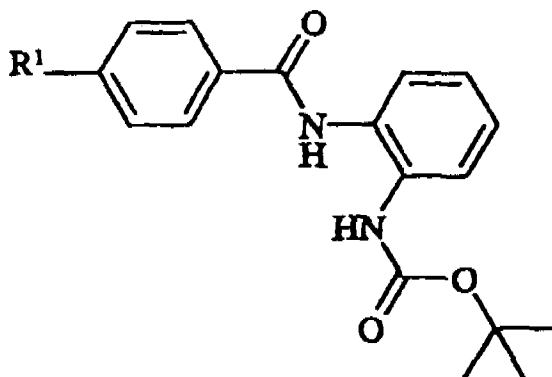
40
338
55

calentamiento a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó otra porción de ácido *meta*-cloroperbenzoico (70%, 589 mg, 2.40 mmol) y se revolvió durante 2 horas. Luego la mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa de metabisulfito sódico (0.25M, 100ml), antes de la adición de acetato de etilo (100ml). El material insoluble se extrajo por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (586 mg, 57%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.07 (s, 1H); Espectro de Masa.M: $M+Na^+$ 547.

Método 55-59

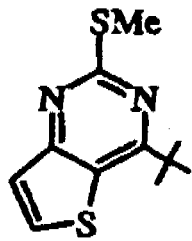
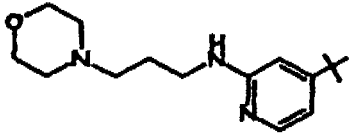
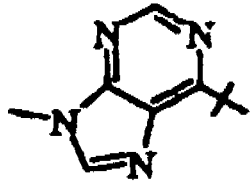
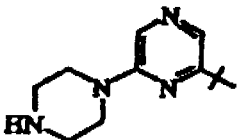
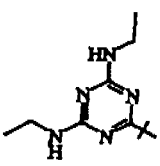
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13) con el haluro apropiado para obtener los compuestos descritos in Tabla 14. Cuando era apropiado, los compuestos se filtraron a partir de las mezclas de la reacción después del fraccionamiento, o si se requería los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice levigado con metanol / diclorometano (0-20%).

Tabla 14



46

336

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
55		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 7.17 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.75(brs, 1H), 10.03 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 493.	[CAS 176530-47-5]
56		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 6.62 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.07 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 532.	Mét 61
57		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.97 (brs, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 445.	[CAS 2346-74-9]
58		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ - Boc 376.	[CAS 61655-58-1]
59		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 479.	[CAS 122-34-9]

42

337
3/1**Método 60****N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 41, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il) benzamida (Método 52, 59 mg, 0.14 mmol) con 1-metilpiperazina (77 mg, 0.69 mmol) y el residuo se purificó por cromatografía instantánea levigado con metanol / diclorometano (0-20%) para obtener el compuesto del título (48 mg, 71%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 489.

Método 61**4-Iodo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-amina**

Una solución de 4-iodo-2-fluoropiridina (2.32 g, 10.00 mmol) y N-(3-aminopropil)morfolina (4.2 ml, 26.00 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 100°C durante 20 horas antes de su concentración al vacío, para obtener el crudo del compuesto del título que se utilizó sin ninguna otra purificación adicional; Espectro de Masa: $M+H^+$ 348.

Método 62**N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il] benzamida (Método 21, 1.097 g, 2.34 mmol) para obtener el compuesto del título como su sal de clorhidrato (1.01 g, 98%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 3.53 (s, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 369.

Método 63**t-Butil 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoyl)amino]fenilcarbamato**

Se hizo reaccionar 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno

43
~~338~~
710

(Método 17, 1.25 g, 6 mmol) con 4-bromo-3-ácido fluorobenzoico (1.1 g, 5.0 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 16 para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H⁺ - Boc) 311.

Método 64

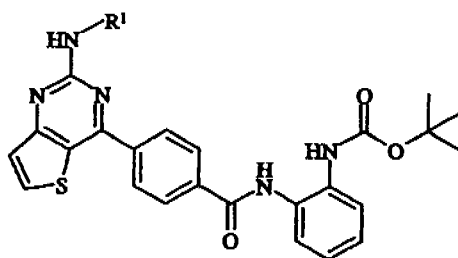
5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidina

A una solución de N-2-hidroxietilpirrolidina (0.9 ml, 7.71 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (1.2 g, 6.20 mmol) en DMF (7 ml), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.35 g, 8.75 mmol). La mezcla se revolvió, bajo argón, a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de calentarla a 90°C y se revolvió durante otra hora. Luego la mezcla de la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se separaron, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta el secado. El aceite resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con un gradiente incremental de metanol en diclorometano (que contenía una solución de amoníaco acuoso al 1% , 0.88 M) para obtener el compuesto del título (640 mg, 38%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.76 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 8.50 (s, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 272.

Método 65-66

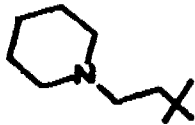
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 39, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2(metilsulfonil)tieno [3,2,d]pirimidin-4-il] benzamida (Método 54) con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 15. Los residuos resultantes, cuando se requería, se purificaron por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-15%).

Tabla 15



44

339

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
65		Utilizado sin ninguna otra purificación adicional.	
66		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 573.	

Método 67**[2-(4-[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-5-il] metilo ciclohexilcarbamato**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo ciclohexilcarbamato (138 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo durante 16 horas antes de su filtración, se mezcló con agua y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-30%) para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺ 551.

Método 68**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-{5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tien-2-ilo}benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Método 4, N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 4-(5-bromotien-2-il)-2-(metiltio)pirimidina (145 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo / agua durante 1 hora antes de filtrarlo, y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se recrystalizó de metanol para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺-Boc 463.

95
340
340

Método 69

[2-(4-{[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo fenilcarbamato

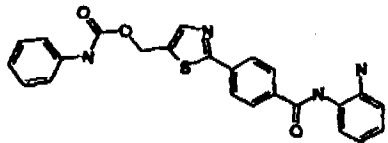
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo N-fenilcarbamato (136 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo / agua durante 16 horas antes de filtrarlo, y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-30%) para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺-Boc 489.

Método 70

[2-(4-{[(2-aminofenil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo fenilcarbamato

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12, el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida se hizo reaccionar para obtener el compuesto descrito en la Tabla 16, como su sal de clorhidrato.

Tabla 16

Estructura	Datos Analíticos	SM
	<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 445.	Mét 69 ₅

Método 71

t-Butil 4-{4-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil} fenil}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Se agregó una solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3

96

341
3.41

ml) a una solución mezclada de t-butil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (Método 72, 200 mg, 0.60 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). Se agregó N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13) (318 mg, 0.72 mmol) seguido por *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (100 mg, 0.09 mmol) y la mezcla se revolvió a 80°C durante 18 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna (levigado con 0-15% metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del título (220 mg, 74%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.42 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.48 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 494.

Método 72

t-Butil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

A una solución 1.6 M de n-butilitio en hexanos (6.9 ml, 11 mmol) se agregó a una solución mezclada de diisopropilamina (1.5 ml, 11 mmol) en THF a -78°C y la mezcla se revolvió durante 30 minutos. Se agregó una solución de t-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (2.0 g, 10 mmol) en THF y después de 20 minutos se agregó una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (3.9 g, 11 mmol) en THF. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó. El residuo resultante se fraccionó entre dietil éter y una solución 2M de hidróxido sódico acuoso, la capa orgánica se separó, se lavó una vez con solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (3.01 g, 83%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.48 (s, 9H), 2.44 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 5.76 (s, 1H).

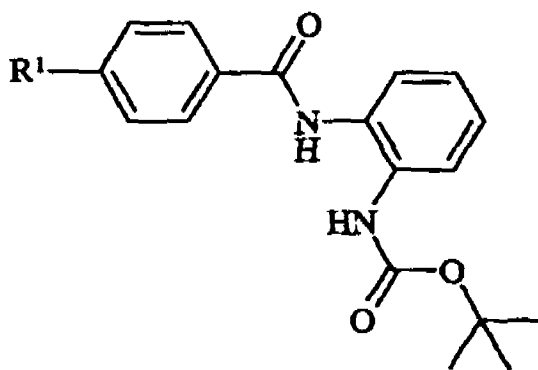
Método 73

48
342**1-Bromoacetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina**

Se disolvió 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (10 g, 75 mmol) en benceno (40 ml) y se enfrió a 10 °C. Se agregó una solución de bromuro de bromoacetilo (16 g, 80 mmol) en benceno (40 ml) en forma de gotas durante 1 hora. La mezcla se revolvió durante otros 15 minutos. Se agregó una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el producto crudo como un aceite. Esto se purificó por destilación bajo presión reducida seguido por recristalización de 60-80 éter de petróleo para obtener el producto como un sólido incoloro (12.5 g, 66%). Anal. Calc. durante $C_{11}H_{12}ONBr$ produce C 52.0%, H 4.8%, N 5.5%, Br 31.4%; encontró C 51.9%, 4.8%, N 5.6%, Br 30.9%.

Método 74-75

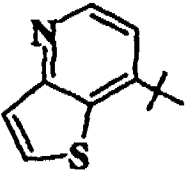
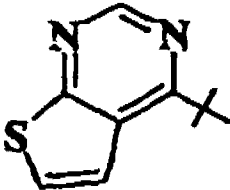
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13) con el cloroeterociclo correcto para obtener los compuestos descritos en la Tabla 17.

Tabla 17

48

343

34

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
74		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 446.	
75		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (m, 4H), 8.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 347.	

Método 76

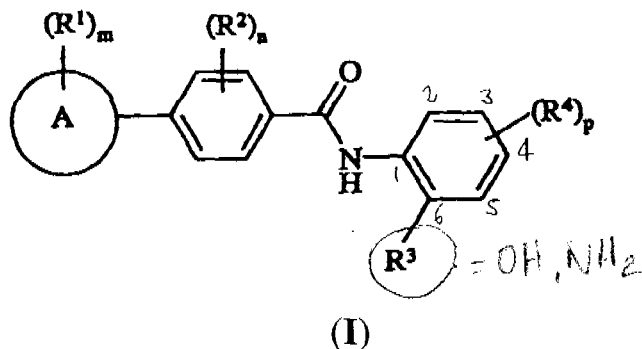
7-clorotieno[3,2-b]piridina

Se agregó tieno[3,2,b]piridin-7-ol (200 mg; 1.32 mmol) a cloruro de tionilo (1.57 g; 13.2 mmol), seguido por una gota de DMF. La solución se revolvió a 80°C durante 4 horas. La solución fría se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó al pH 7 con una solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (112 mg; 50%); Espectro de Masa: M+H⁺ 170.

9/1

344
344Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

El Anillo A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfonilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo, donde si el citado Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo K;

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonil N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂

100

345
3/15

sulfamoilo, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, C₁₋₈alquilSulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, benziloxycarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilo C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alcoxi, o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el

10

346

346

carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, S(O)_r-, SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o más F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino, C₁₋₆ alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² es halo;

n es 0, 1 o 2; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R³ es amino o hidroxilo,

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₁₋₃alquinilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alcanoilo, C₁₋₃alcanoiloxi, N-(C₁₋₃alquil) amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂ amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂carbamoilo, C₁₋₃alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₃ alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂ sulfamoilo;

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; y donde:

(i) un "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 o 6 átomos de nitrógeno, donde al menos uno se selecciona de azufre u oxígeno o un anillo bicíclico

102
347
H

de 8-10 miembros que, a menos que se especifique lo contrario, está enlazado con carbono o nitrógeno, donde un átomo de azufre del anillo está oxidado opcionalmente para formar S-óxido(s); y

(ii) un grupo arilo es un grupo seleccionado de fenilo, indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b]pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo K.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-8-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo, donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo K.

R^1 es un sustituyente de carbono y se selecciona entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoil, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoil, C_{1-6} alquilS(O) $_a$, donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

107
348

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, C₁₋₈alquilSulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, benziloxycarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilo C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alcoxi, o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el

104
349
2.11

grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, fenilo o fenil C₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r, -SO₂N(R^a)- N(R^a)SO₂-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o más F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino, C₁₋₆ alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo;

m es 0, 1, o 2; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

n es 0

R³ es amino; y

p es 0

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono

105
350
350

por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o C₁₋₆acanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenoilo, C₁₋₈alcanoilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, arilo, arilo o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinoilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, fenilo o fenil C₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^b)-, -N(R^a)C(O)O-, OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r, -SO₂N(R^a)- -N(R^a)SO₂-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o más F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino.

106
351
351

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde m es 1.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R² es flúor y n es 0 o 1.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R³ es amino.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde p es 0.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-) se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o C₁₋₆alcanoilamino;

107
352
352

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoiloxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -OC(O)N(R^a)-, -C(O)N(R^a)-, -S(O)_r, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o más F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o N,N-(C₁₋₆alkil)₂amino;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R² es flúor o cloro;

n es 0, 1 o 2, donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R³ es amino o hidroxilo;

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi o carbamoilo;

p es 0, 1 o 2, donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes;

10r
353

o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10.) Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, pirimidin-6-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperazin-4-ilo, piridazin-5-ilo, pirazin-6-ilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, tieno[3,2d]pirimidinilo, tieno[3,2b] pirimidinilo, tieno[3,2b]piridinilo, purin-6-ilo o triazin-6-ilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-butilamino, fenil naftiletilo, piperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iloetilo, piperidin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, N,N-(dietil)amino, N,N-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, metoxi, N,N-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propil o pirrolidin-2-ona-(5S)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

109
354
1511

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, metoxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenil o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolineto, 2-pirrolidin-1-iletulo, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletulo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropil; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)-NHC(O)-, N(R^a)C(O)O-; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o más F;

D y F se seleccionan independientemente entre flúor, metoxi o etoxi; m es 0, 1, o 2; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes;

R² es fluoro;

n es 0 o 1;

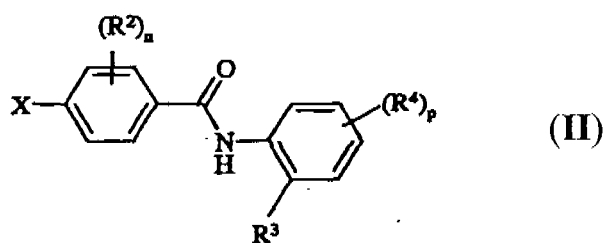
R³ es amino;

R⁴ es halo;

p es 0, 1 o 2, donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

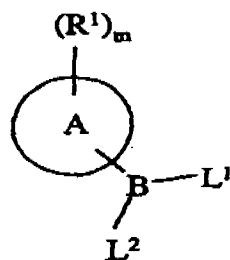
11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula la (I) o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que comprende:

(a) La reacción de un compuesto de la fórmula (II)



110
355
355

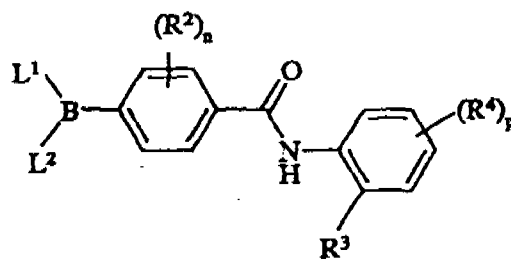
donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

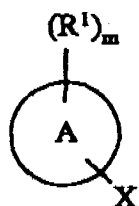
donde L¹ y L² son ligandos;

(b) La reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

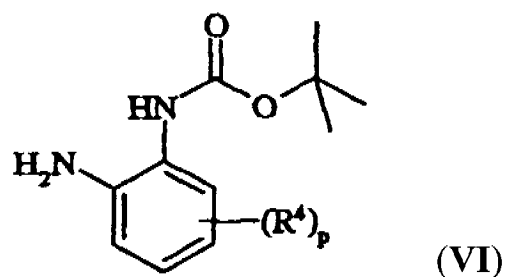
donde L¹ y L² son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)



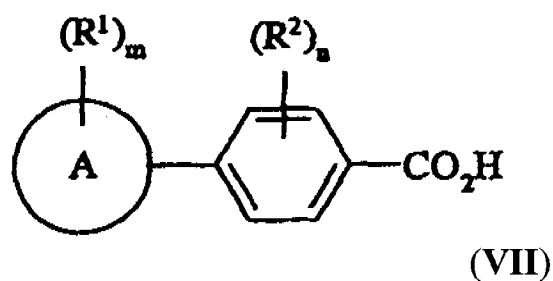
(V)

donde X es un grupo reactivo; o

(c) La reacción, en presencia de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-cloruro de metilmorfolina, de un compuesto de la fórmula (VI)

111
356
356

con un compuesto de la fórmula (VII)



y posteriormente, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y / o
- ii) extraer cualquier grupo de protección.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 en asocio con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

257
D₁ 051**HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR****Publication number:** JP11302173²(A)**Publication date:** 1999-11-02**Inventor(s):** SUZUKI TSUNESHI; ANDO TOMOYUKI; TSUCHIYA KATSUTOSHI; NAKANISHI OSAMU; SAITO AKIKO; YAMASHITA TAKASHI**Applicant(s):** MITSUI CHEMICALS INC**Classification:**

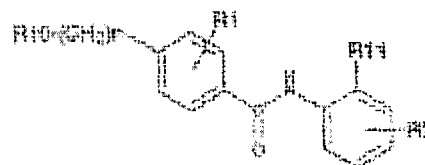
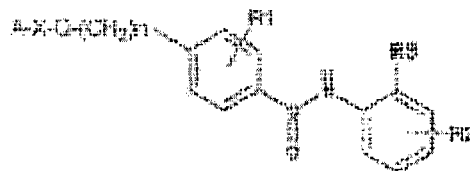
- international: **A61K48/00; A61K31/44; A61P9/00; A61P17/00; A61P31/04; A61P35/00; A61P37/00; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00; A61K48/00; A61K48/00; A61K31/44; A61P9/00; A61P17/00; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; A61K48/00; (IPC1-7): A61K48/00; A61K31/44; A61K31/44**

- European:

Application number: JP19980106742 19980416**Priority number(s):** JP19980106742 19980416**Abstract of JP 11302173 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor having histone deacetylase inhibitory action and improved in problems associated with safety, toxicity, pharmacokinetics, activity intensity and the like, by including a specific benzamide derivative (salt) as active ingredient.

SOLUTION: This inhibitor is obtained by including, as active ingredient, a benzamide derivative (salt) of formula I A is a (substituted) pyridine ring or condensed pyridine ring; X is a directed bond, a group of formula II, formula III ((e) is 1-4; (g) is 0-4) or the like; (n) is 1-4; Q is a group of formula IV [R7 is H or a (substituted) 1-4C alkyl] or the like; R1 and R2 are each H, a halogen, amino, a 1-4C alkyl or the like; R3 is amino or OH; The compound of formula I is obtained, for example, by condensation reaction between a compound of the formula A-X-R9 [R9 is NH₂ or C(=G)OH (G is O or S)] and a compound of formula V [R10 is NH₂ when R9 is C(=G)OH, while being C(=G)OH when R9 is NH₂; R11 is a (protected) amino or (protected) OH].

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-302178

(43) 公開日 平成11年(1999)11月2日

(51) Int.Cl.⁵

A 6 1 K 31/44

識別記号

A E D

A B A

A B C

A B F

A B N

F I

A 6 1 K 31/44

A E D

A B A

A B C

A B F

A B N

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-106742

(22) 出願日

平成10年(1998)4月16日

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 安藤 知行

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 土屋 克敏

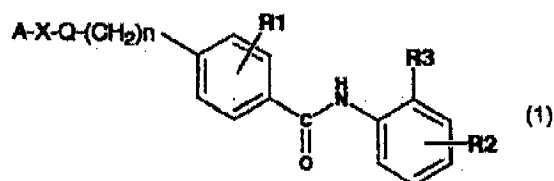
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

最終頁に続く

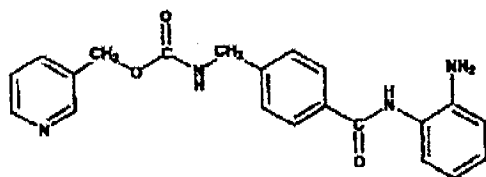
(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。



化合物の具体的一例を示すと、



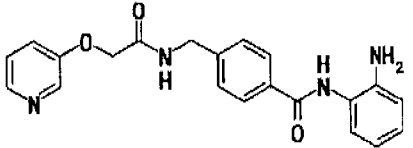
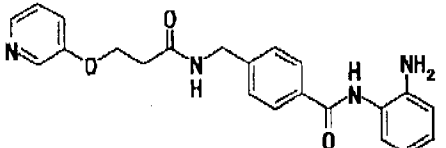
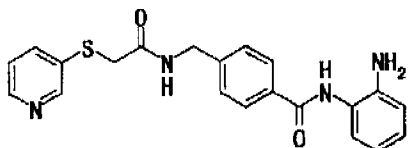
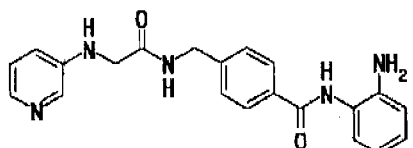
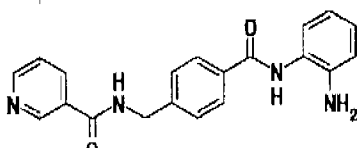
になる。

【効果】 上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および／または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬ま

たは免疫抑制剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

359
359

表-1

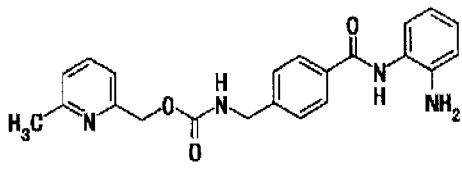
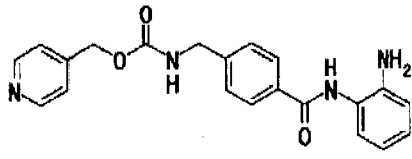
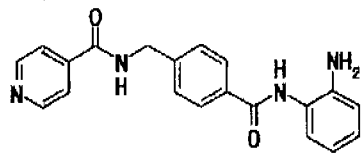
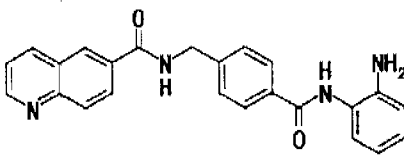
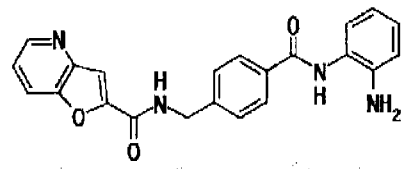
化合物番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

【0030】

【表2】

360
360

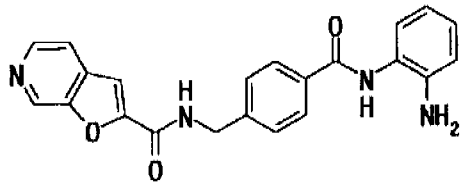
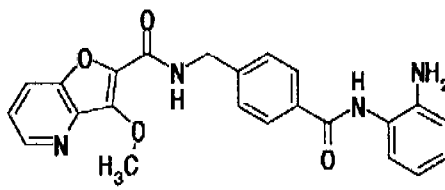
表-1

化合物番号	構造式
61	
62	
63	
64	
65	

【0042】

【表14】

表-1

化合物番号	構造式
66	
67	

本発明の式(1)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩の製造は、特願平09-260277に記載の方法によって行うことができるが、例えば下記のような方法により製造することができる。

(a) 式(8) [化15]

【0043】

【化15】

A-X-R9 (8)

[式中、AおよびXは前記と同義。R9は-C(=G)]



US005232937A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** 5,232,937**Makovec et al.**[45] **Date of Patent:** Aug. 3, 1993D₂
364
367[54] **DERIVATIVES OF N-PHENYLBENZAMIDE
WITH ANTI-ULCER AND ANTI-ALLERGY**[75] **Inventors:** Francesco Makovec, Monza; Walter
Peris, Milan; Angelo L. Rovati,
Monza, all of Italy[73] **Assignee:** Rotta Research Laboratorium SpA.,
Milan, Italy[21] **Appl. No.:** 752,435[22] **PCT Filed:** Feb. 19, 1990[86] **PCT No.:** PCT/EP90/00270

§ 371 Date: Aug. 19, 1991

§ 102(e) Date: Aug. 19, 1991

[87] **PCT Pub. No.:** WO90/09989**PCT Pub. Date:** Sep. 7, 1990[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 22, 1989 [IT] Italy 67119 A/89

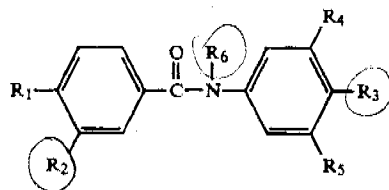
[51] **Int. Cl.⁵** C07D 257/04; A61K 31/185;
C07C 233/81; C07C 235/56[52] **U.S. Cl.** 514/381; 514/522;
514/563; 558/393; 562/435; 562/450; 548/253;
564/153[58] **Field of Search** 558/393; 562/435, 450;
548/253; 514/381, 522, 563[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**4,703,110 10/1987 Shudo 534/566
4,927,928 5/1990 Shroot 544/154*Primary Examiner*—Robert Gersil*Attorney, Agent, or Firm*—Sughrue, Mion, Zinn,
Macpeak & Seas[57] **ABSTRACT**

Derivatives of N-phenylbenzamide with general formula (1) in which R₁ is a cyano, nitro, halogen, hydroxy, C₁–C₄ alkyl methyl, methoxy or tetrazol-5-yl group, R₂ is hydrogen, hydroxy, or methoxy, R₃ is a tetrazol-5-yl group or hydrogen, R₄ and R₅ are hydrogen if R₃ is tetrazolyl but are independently selected from the group consisting of carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and carbamoyl if R₃ is hydrogen, and R₆ is hydrogen or methyl. The derivatives have an anti-ulcer and anti-allergy activity.

8 Claims, No Drawings

DERIVATIVES OF N-PHENYLBENZAMIDE WITH ANTI-ULCER AND ANTI-ALLERGY

The subject of the present invention is original derivatives of N-phenylbenzamide which can be represented by the general formula indicated below:



in which

R₁ is a cyano, nitro, halogen, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, methoxy or tetrazol-5-yl group

R₂ is hydrogen, hydroxy, or methoxy

R₃ is a tetrazol-5-yl group or hydrogen

R₄ and R₅ are hydrogen if R₃ is tetrazolyl or R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and the carbamoyl if R₃ is hydrogen, and R₆ is hydrogen or methyl and their pharmaceutically acceptable salts.

These compounds show interesting pharmacological properties in mammals. One of these properties consists of a high degree of regulatory activity on gastric secretion, particularly activity against the secretion of acid when the secretion is stimulated by various agents such as histamine, carbachol and pentagastrin. Another property consists of a protective and healing activity in relation to the gastro-enteric mucous membrane. A further property is that of inhibiting the release of chemical mediators responsible for allergic or immunological reactions. These compounds can thus be used to advantage in the treatment of various disorders in man such as disorders of the digestive system, such as those resulting from gastro-secretory disorders or lesions, that is peptic ulcers, gastro-duodenitis or colitis; or may be used to treat various pathological conditions which can be attributed to hypersensitivity to allergens such as, for example, bronchial asthma, rhinitis, or allergic conjunctivitis or other pathological conditions of other organs or areas.

The method for the preparation of the N-phenylbenzamide derivatives of the invention is characterised by various steps which can be represented as follows:

a) in the case of compounds in which the R₄ and R₅ substituents are independently selected from carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and carbamoyl groups and the R₃ substituent is hydrogen, reacting 1-R₄-3-R₅-5-amino-phenyl wherein R₄ and R₅ have the above meaning in an equimolar ratio with the chloride of the suitably-R₁, R₂-substituted benzoic acid, in which R₁ and R₂ have the meanings given above, at a temperature of between about -5° C. and about +20° C., preferably about +5° C., in the presence of an alkali metal or alkaline-earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate (which serves both to salify the carboxyl functions of the 5-amino-isophthalic acid and as an acceptor of hydrochloric acid) or in the presence of a tertiary organic base. The acid chloride can be added as it is or dissolved in a solvent miscible with water (e.g. dioxan, acetone, tetrahydrofuran). The reaction time may vary from about half an hour to

24 hours; the reaction can generally be considered to be complete after 12 hours. At this point the reaction mixture is acidified and the desired products are isolated by filtration and purified by crystallisation.

b) in the case of compounds in which the R₄ and R₅ substituents are both hydrogen, the R₃ substituent is the tetrazol-5-yl group and in which R₁ and R₂ have the meanings given above, except in the case in which R₁ is the tetrazol-5-yl group, reacting 5-(p-amino-phenyl)-tetrazole with the stoichiometric quantity of the chloride of the suitably-substituted benzoic acid dissolved in a solvent miscible with water, preferably tetrahydrofuran, between about -5° C. and about 20° C., preferably at about +5° C. in the presence of a tertiary organic base. The reaction time may vary from about half an hour to 24 hours; in this case also, the reaction can generally be considered to be complete after 12 hours. The solvent is then evaporated under vacuum, the residue taken up with H₂O and acidified with dilute HCl. The desired products are isolated by filtration, washed until neutral and purified by crystallisation.

c) alternatively, for compounds in which the R₄ and R₅ substituents are independently selected from carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and carbamoyl groups, R₃ is hydrogen, R₂ has the meaning given above and R₁ is a tetrazol-5-yl group, the corresponding compound having the cyano group at R₁ and produced as described in point a) is converted by reaction under hot conditions with sodium azide and ammonium chloride in a high-boiling solvent, preferably dimethylformamide, at a temperature of between 60° and 140° C. (preferably 100° C.). The reaction time varies between 8-36 h but, on average, 24 hours are sufficient to complete the reaction. When the reaction has finished, the reaction mixture is diluted with H₂O and acidified. The precipitate is filtered, washed until neutral and possibly crystallised.

d) in the case of compounds in which the R₁ and R₃ substituents are both the tetrazol-5-yl group, the R₄ and R₅ substituents are both hydrogen and the R₂ substituent has the meaning given above, 4-cyanoaniline is reacted with a stoichiometric quantity of the chloride of the suitably substituted benzoic acid preferably dissolved in tetrahydrofuran, in the presence of a tertiary base such as, for example, triethylamine which acts as an acceptor of hydrochloric acid, at a temperature of between 0° and 20° C., preferably about 10° C. for a time which may vary from about one hour to 24 hours; the reaction can generally be considered to be complete after 12 h. The solvent is evaporated under vacuum, the residue is taken up with H₂O, filtered, washed until neutral and dried.

The compound is then converted into the di-tetrazolyl derivative by reaction with sodium azide and ammonium chloride by a method similar to that described above.

The following examples are given further to illustrate the invention.

362

EXAMPLE 1

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-cyanobenzamide
(compound 1)

To a solution of 60 g (0.33 moles) of 5-amino-isophthalic acid in 660 ml of 1N NaOH kept at 5° C. are added simultaneously a further 330 ml of 1N NaOH and 54.6 g (0.33 moles) of 4-cyanobenzoyl chloride dissolved in 150 ml of acetone. The mixture was left to react under agitation for 12 hours. The mixture was acidified with dilute HCl and the precipitate was filtered and washed with H₂O. Purification was carried out by crystallisation from dimethylformamide (DMF)-H₂O.

Quantity produced 76 g.

Yield 74%.

Melting point: 324° C. (The melting points were determined by differential thermal analysis).

EXAMPLE 2

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-nitrobenzamide (compound 2)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 4-chlorobenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 79%.

Melting point: 325° C.

EXAMPLE 3

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-chlorobenzamide
(compound 4)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 4-chlorobenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 75%.

Melting point: 347° C.

EXAMPLE 4

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-methylbenzamide
(compound 4)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 4-methylbenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 83%.

Melting point: 340° C.

EXAMPLE 5

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-methoxybenzamide
(compound 5)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 4-methoxybenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 72%.

Melting point: 329° C.

EXAMPLE 6

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-3-hydroxy-4-nitrobenzamide
(compound 6)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 3-hydroxy-4-nitrobenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 79%.

Melting point: 320° C.

EXAMPLE 7

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-3,4-di-hydroxybenzamide
(compound 7)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 3,4 diacetoxybenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride. The crude diacetyl derivative thus obtained was dissolved in tetrahydrofuran with the addition of 2 moles of 2N NaOH, left to react for 12 h at 20° C., acidified with dilute HCl, filtered, washed until neutral and crystallised from DMF-H₂O.

Yield 73%.

Melting point: 322° C.

EXAMPLE 8

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-3,4-dimethoxybenzamide
(compound 8)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 3,4-dimethoxybenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 78%.

Melting point 333° C.

EXAMPLE 9

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-3-methoxy-4-nitrobenzamide
(compound 9)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 3-methoxy-4-nitrobenzoyl chloride instead of 4-cyanobenzoyl chloride.

Yield 80%.

Melting point: 332° C.

EXAMPLE 10

N-4-(5-tetrazolyl)-phenyl-4-cyanobenzamide
(compound 10)

The method was carried out as in Example 1 with the use of 5-(p-aminophenyl)-tetrazole (prepared as described by Van Straaten et al, —Rec. des Trav. Chim. Paybas-77 (1958), 1129-1134) instead of 5-amino-isophthalic acid.

Yield 70%.

Melting point: 284° C.

EXAMPLE 11

N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-(5-tetrazolyl)-benzamide
(compound 11)

9.7 g (0.18 moles) of ammonium chloride and 10.9 g (0.17 moles) of sodium azide were added to a suspension of 26 g (0.0838 moles) of N-(3,5-dicarboxy)phenyl-4-cyanobenzamide (compound 1) in 300 ml of dimethylformamide. The mixture was left to react at 100° C. under agitation for 24 h. The mixture was diluted with water, acidified with dilute hydrochloric acid and the preparation formed was filtered and washed with H₂O. Purification was carried out by crystallisation from dimethylformamide-H₂O.

Quantity produced: 24.3 g.

Yield 82%.

Melting point: 303° C.

EXAMPLE 12

N-(4-cyanophenyl)-4-cyanobenzamide

13.1 g (0.13 moles) of triethylamine were added to a solution of 14.2 g (0.12 moles) of 4-aminobenzonitrile in 100 ml of tetrahydrofuran and the temperature was then

363
363

kept at about 5° C. and 20 g (0.12 moles) of 4-cyanobenzoyl chloride were added dropwise. The mixture was left to react for 12 h under agitation. The solvent was evaporated, the residue was taken up with H₂O and the precipitate formed was filtered. The precipitate was washed with dilute HCl, a 10% solution of bicarbonate and again with H₂O.

Product 27 g.

Yield 91%.

Melting point: 265° C.

EXAMPLE 13

N-4-(5-tetrazolyl)phenyl-4-(5-tetrazolyl)-benzamide (compound 12)

g (0.32 moles) of sodium azide and 18.7 g (0.35 moles) of ammonium chloride were added to a suspension of 20 g (0.08 moles) of N-(4-cyano)-phenyl-4-cyano-benzamide (Example 12) in 300 ml of dimethylformamide. The method of Example 11 was then used.

Product 19.2 g.

Yield 72%.

Melting point: 301° C.

EXAMPLE 14

N-(3-carboxy-5-carbamoyl)phenyl-4-cyanobenzamide (compound 13)

33.1 g (0.2 moles) of 4-cyanobenzoyl chloride dissolved in 100 ml of acetone and 18.5 g (0.22 moles) of sodium bicarbonate dissolved in 100 ml of H₂O were added simultaneously to a solution of 39.4 g (0.2 moles) of the ammonium salt of 5-amino-3-carbamoyl benzoic acid in 200 ml of water kept at 5° C. The mixture was left to react under agitation for 12 h. The mixture was acidified with dilute HCl and the precipitate was filtered and washed with H₂O. Purification was carried out by crystallisation from DMF-H₂O.

Product 43.9 g.

Yield 71%.

Melting point 341° C.

5-amino-3-carbamoyl benzoic acid was prepared by the reduction of 3-carbomethoxy-5-nitro-benzoic acid dissolved in ethanol under a pressure of 4 atmospheres of hydrogen, in the presence of platinum oxide as a catalyst, to give 3-carbomethoxy-5-aminobenzoic acid (melting point 236° C. as the hydrochloride) which was converted into the corresponding 3-carbamoyl derivative by treatment with excess concentrated ammonia at 5° C. The compound was isolated as the ammonium salt (melting point 130° C.) by the precipitation of the reaction mass with acetone.

EXAMPLE 15

N-(3-carboxy-5-carbamoyl)phenyl-4-(5-tetrazolyl)-benzamide (compound 14)

The method was carried out as in Example 11 with the use of compound 13 instead of compound 1.

Yield 77%.

Melting point 314° C.

The antisecretive activities of the products of the invention and their protective activity as regards the mucous membranes were determined by various experimental models as described below.

The anti-secretive activities were determined in rats with the use of male animals weighing approximately 200 g, anaesthetised with urethane. Gastric secretion was stimulated with pentagastrin, histamine or caba-

chol. The method of K. S. Lai *Gut 5, (1964), 327-341é, slightly modified, was used.

After tracheotomy, cannulae were inserted in the oesophagus and the duodenum. These were perfused with a tepid solution (37° C.) which was passed through the stomach at a constant flow rate of 1 ml/minute by means of a peristaltic pump. After stabilisation for 20 minutes, the stimulant, dissolved in a physiological solution, was perfused for 120 minutes at the dose indicated in Table 1 in a volume of 0.95 ml/hour. After 60 minutes of perfusion (base stimulation) the product under test was administered intravenously (I.V.) in a bolus and the perfusion of the stimulant was continued for a further 60 minutes. The acid secretion was recorded continuously as a function of time.

The activity of the product was evaluated as a percentage reduction in the acid secreted after the administration of the product against the base acidity measured in the first 60 minutes of collection which was in the presence of the stimulant alone.

The antagonistic compounds tested were administered at different doses so as to enable ED₅₀ values to be calculated, that is, the dose (in mg/kg I.V.) which can reduce the effect of the various secretion stimulants by 50%.

The results obtained are given in the following table in which the activities of the compounds are expressed as ED₅₀ values in the three different situations studied, that is, under the stimulus of pentagastrin, histamine and carbachol in the doses indicated in the Table.

TABLE 1

COM- POUND	Antagonistic activity (ED ₅₀ mg/kg I.V.) towards secretion induced by various agents in rats.		
	ED ₅₀ mg/kg		
	Pentagastrin (30 mcg/kg/h)	Histamine (2.3 mg/kg/h)	Carbachol (30 mcg/kg/h)
1	50	47	33
2	91	109	68
3	115	108	104
4	189	IN (>250)	216
5	223	240	IN (>250)
6	210	205	186
7	97	102	90
8	208	222	188
9	88	100	88
10	42	45	39
11	33	41	50
12	26	32	30
13	68	73	65
14	51	48	48

The anti-secretive activity appears particularly noteworthy in the compounds in which R₁ is a strongly electron-attractive substituent such as, for example, nitro, cyano and tetrazol-5-yl. This activity is even more interesting when the low toxicity of the compounds themselves is taken into account. For example compound 1 has an LD₅₀ IV in mice of 2400 mg/kg. The toxic dose in this case is thus about 50 times greater than the antacid-secretion dose (calculated on the ED₅₀ of pentagastrin).

Some of the compounds of the invention, which had particularly high anti-secretive activities in the Lai test described above, were examined for their gastro-protective (or cytoprotective) activities in various experimental ulcer models.

364

a) Alcohol and sodium chloride ulcer

Male rats weighing approximately 150 g which had been starved for 24 hours were given oral doses of 1.5 ml/animal of ethanol or alternatively, 1.5 ml of a hypertonic NaCl 25% solution. The drugs under test were administered intravenously 15 minutes before the irritant. One hour after the administration of the alcohol or of the sodium chloride, the animals were killed, the stomachs removed, opened and cut along the major curvature and examined under a microscope (10 times magnification) for necrotic lesions which were counted and classified in accordance with the method given below, which is a modification of that described in Med. Exp. 4, 284-292 (1961). It consists of the assignment of arbitrary points according to the number and gravity of the lesions in accordance with the following criterion:

- 1 if the length of the necrotic area is 2 mm
- 2 if the length of the necrotic area is between 2 and 4 mm
- 3 if the length of the necrotic area is 4 mm
- 5 if the length of the area is 4 mm with a perforated ulcer.

A lesion index is then obtained by adding the number of lesions multiplied by their respective points.

The compounds were administered intravenously (I.V.) in various doses so as to enable protective ED50 values to be calculated, that is, the dose in mg/kg IV) which is capable of reducing the gastric muscular damage induced by the lesive agent by 50%.

b) Stress ulcer

Male rats weighing approximately 150 g which had been starved for 24 hours were imprisoned in individual cylindrical cages and immersed up to the xiphoid process in cool water kept thermostatically at 19° C. The compounds were administered intramuscularly (I.M.) 15 minutes before the start of the test.

5 hours after the start of their containment, the animals were killed, their stomachs were removed and a quantitative evaluation was then carried out as described above.

In this case the compounds were again administered in different doses so as to enable protective ED50 values to be calculated, that is, the dose in mg/kg (I.M.) capable of reducing the damage caused by the stress of containment by 50%.

The results obtained are shown in Table 2, in which the protective activities of the compounds are expressed as ED50 values in mg/kg for the different experimental conditions investigated.

TABLE 2

CYTOPROTECTIVE ACTIVITY IN VARIOUS EXPERIMENTAL MODELS OF ULCERS IN RATS

	ULCER CAUSED BY ETHANOL ED50 mg/kg I.V.	ULCER CAUSED BY 25% NaCl ED50 mg/kg I.V.	ULCER CAUSED BY STRESS ED50 mg/kg I.M.
COMPOUND 1	45	42	135
COMPOUND 11	7	29	65
COMPOUND 12	3	12	56
CLIMETIDINE	INACTIVE (>50)	INACTIVE (>50)	INACTIVE (>75)
PIRENZEPINE	INACTIVE (>50)	INACTIVE (>50)	INACTIVE (>75)

The data given in Table 2 show that the protective activity of the compounds claimed is very high even though very severe experimental conditions were used.

The two compounds used for comparison, cimetidine, which is an H₂ antagonistic drug, and pirenzepine, which is anticholinergic, were both inactive under the experimental conditions used.

The compounds which are the subjects of the invention, as already stated, also have interesting antagonistic activity to the release of mediators responsible for allergic reactions.

For example they show antagonism to the development of a cutaneous anaphylaxis reaction induced passively in a sensitised rat.

The method is a modification of the Goose and Blair method (Immunology 16 (1969), 749-760). Male rats weighing approximately 400 g were treated with 10 mg/kg of grade V egg albumen dissolved in 1 ml of a physiological solution by I.M. and intraperitoneal (I.P.) routes. With one mg of Freund's complete adjuvant solution. 13 days after sensitisation, the animals were killed under external anaesthesia, the blood was taken and the serum was kept at -70° C. after its titre of IgE specific to egg albumen had been assayed. On the basis of type, 2 intradermal injections (i.d.) of 0.1 ml of the antiserum, titrated and suitably diluted were given into the shaved backs of 200 g male rats at a time -24h.

At the time 0, 5 mg/kg of physiological solution containing 25 mg/kg of antigen and 3 mg/kg of Evans blue were injected I.V.

The products under test were administered I.V. 20 minutes of the antigen. The animals were killed 30 minutes after the challenge, the skin of the back was turned inside out and the larger and smaller diameters of each blemish were measured. In practice the response of each animal was evaluated as the average of four diameters. The compounds were administered in different doses (generally 5 animals per dose per group) so as to enable a 50 effective dose (ED50) to be calculated, that is the dose which is capable of reducing the passive cutaneous anaphylaxis reaction (PCA) in the animals treated by 50% compared with the controls.

The results thus obtained are given in Table 3.

TABLE 3

EFFECT ON A PASSIVE CUTANEOUS ANAPHYLAXIS (PCA) IN RATS

COMPOUND	DOSE (mg/kg I.V.)	% inhibition	ED50
COMPOUND 1	50	20.0	127.9
	100	37.2	
	150	58.2	
COMPOUND 11	50	53.3	42.6
	100	66	
	150	74.7	
COMPOUND 12	10	39.0	30.9

30 45.3
100 67.6

365
365

TABLE 3-continued

EFFECT ON A PASSIVE CUTANEOUS ANAPHYLAXIS (PCA) IN RATS			
COMPOUND	DOSE (mg/kg I.V.)	% inhibition	ED50
Di-sodium chromoglycate (DSCG)	50	16.0	153.3
	100	22.1	
	150	57.5	

From the results obtained it can be seen that the most active compounds of the invention had antiallergic activities in the PCA test approximately 4 times greater than that of DSCG which was taken as the reference drug.

The results obtained from the PCA test were confirmed by an anaphylaxis test carried out in vitro on actively sensitised guinea-pig lung fragments.

The method is a modification of the W. E. Brok-lehurst method 'J. Physiol. 151 (1960), 416-435. Male guinea pigs weighing approximately 250 g were sensitised with 100 mg/ml of grade V egg albumen dissolved in 1 ml of physiological solution and administered (1 ml/kg) I.P. and subcutaneously (S.C.). After three weeks the animals were killed under etheral anaesthesia by bleeding. The lungs were removed and immersed in Tyrode solution at 4° C. Homogeneous fragments approximately 2 mm long were cut and divided into test pieces containing approximately 400 mg of tissue and 0.8 mg of Tyrode. The samples were preincubated at 37° C. for 15 minutes with the compounds under test dissolved in 0.1 of Tyrode and incubated for a further 20 minutes at 37° C. The reaction was stopped by cooling in ice.

The histamine released by the anaphylactic reaction was extracted by the method of Shire et al. 'J. Pharmacol. Exp. Ther. 127 (1959), 182. 0.8 ml of the supernatant liquid were treated with perchloric acid and centrifuged to remove the proteins. The supernatant liquid was then made alkaline with 5N NaOH, the histamine was extracted with n-butanol and, after suitable dilution with n-heptane, was extracted again in dilute HCl.

O-phthalaldehyde was added to the samples and their fluorescence was measured with a fluorimeter at 450 mu after activation at 360 mu.

The histamine concentration in the samples was obtained from a standard straight-line graph in the range 50-800 ng/ml of histamine.

The compounds were tested at various concentrations so as to enable a 50% effective concentration (EC50) to be calculated, that is a concentration capable of reducing the release of histamine induced by the addition of egg albumen to previously-sensitised guinea-pig lung samples by 50% in comparison with the control group.

The results obtained are given in Table 4.

TABLE 4

EFFECTS ON ANAPHYLAXIS "IN VITRO" WITH ACTIVELY-SENSITISED GUINEA-PIG LUNG FRAGMENTS.			
COMPOUNDS	Concentrations (mcg/ml)	% inhibition	EC50 (mcg/ml)
COMPOUND 11	10	11.8	216
	30	27.2	
	100	42.4	
	300	53.3	
	10	22.8	93
COMPOUND 12	30	28.4	

TABLE 4-continued

EFFECTS ON ANAPHYLAXIS "IN VITRO" WITH ACTIVELY-SENSITISED GUINEA-PIG LUNG FRAGMENTS.			
COMPOUNDS	Concentrations (mcg/ml)	% inhibition	EC50 (mcg/ml)
Di-sodium chromoglycate (DSCG)	100	56.2	
	300	65.4	
	10	6.8	1455
	30	19.7	
	100	17.8	
	300	41.2	

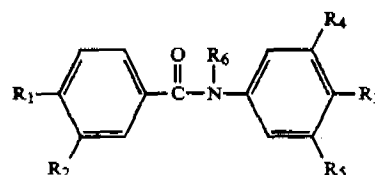
It can be seen from the results shown in Table 4 that some of the compounds of the invention, that is compounds 11 and 12, were 10-15 times more active in this in vitro anaphylaxis model than the reference drug, DSCG, whose activity seems to be poorly dose-related and whose effect at all doses tested never exceeded a 50% inhibitory effect on the release of histamine.

The experimental data set out above show that the compounds of the invention may be considered as a considerable therapeutic innovation for the treatment of some pathological conditions of the gastro-duodenal tract such as, for example, gastric and duodenal ulcers, ulcerative colitis, etc. In fact they combine low toxicity with considerable antagonistic activity towards gastric acid secretion induced by various antagonists such as pentagastrin, histamine and carbachol and an equally powerful cytoprotective effect. The therapeutic activity seems to be displayed through a dual protective mechanism by inhibiting the formation of excess gastric acid under the stimulus of different agents and by protecting the mucous membrane either directly, as in the case of aggressive agents such as ethanol or hypertonic NaCl solution, or by means of an indirect defense mechanism as in the case of the ulcer resulting from containment which is considered a typical ulcer of psychogenic origin.

Moreover, if this cytoprotective activity and the antiallergic activity displayed in the experimental anaphylaxis tests in vitro and in vivo are considered, one can foresee the favourable use of the compounds of the invention for the treatment of pathological conditions sustained by an allergic component such as, for example, bronchial asthma or rhinitis or allergic conjunctivitis. Pathological conditions in which the compounds of the invention could act by a mechanism similar to the cytoprotective mechanism, by the stabilisation of the cell membranes, the stabilisation preventing the release of chemical mediators which, at the muscular level terminate in an inflammatory process, and at pulmonary level in a bronchospastic reaction.

We claim:

1. Pharmaceutically active derivatives of N-phenylbenzamide having the formula (I)



in which R₁ is a cyano, nitro, halogen, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, methoxy or tetrazol-5-yl group,

R₂ is a hydrogen, hydroxy, or methoxy group,

R₃ is a tetrazol-5-yl group or hydrogen, R₄ and R₅ are hydrogen if R₃ is tetrazolyl or R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of carboxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and carbamoyl if R₃ is hydrogen, and R₆ is hydrogen or methyl, and their pharmaceutically acceptable salts.

2. Derivatives of N-phenylbenzamide according to claim 1, of formula (I) in which R₁ is selected from the cyano group and the tetrazol-5-yl group, in which R₂ is hydrogen, R₃ is a tetrazol-5-yl group if R₄ and R₅ are hydrogen or R₃ is hydrogen if R₄ and R₅ are both carboxy groups.

3. A derivative of N-phenylbenzamide according to claim 1, of formula (I), in which R₁ is the cyano group, R₂, R₄ and R₅ are hydrogen and R₃ is the tetrazolyl group.

4. A derivative of N-phenylbenzamide according to claim 1, of formula (I), in which R₁ is the cyano group,

R₂ and R₃ are hydrogen and R₄ and R₅ are both carboxy groups.

5. A derivative of N-phenylbenzamide according to claim 1, of formula (I) in which R₁ and R₃ are both the tetrazol-5-yl group and R₂, R₄ and R₅ are hydrogen.

6. Pharmaceutical compositions including a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A method comprising administering to a patient in need of treatment of a gastrointestinal disorder characterized by excessive secretion, a therapeutically effective amount of an N-phenylbenzamide derivative of claim 1.

8. A method comprising administering to a patient in need of treatment of allergic disorders resulting from antigen-antibody reactions or from mediators of an immune response, a therapeutically effective amount of an N-phenylbenzamide derivative of claim 1.

* * * * *

367

17

25

30

35

40

45

50

55

60

65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 06/11/2008

Abogado
Juan Pablo Cadena Sarmiento
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 97165
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	1068
	Folios	008

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 53 a 143
Folios: 253 a 343 Memorial de 30/05/2008
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 144 a 155
Folios: 344 a 356 Memorial de 30/05/2008
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/GB03/01442
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 02/04/2003
Publicación. Internacional: WO03/087057
Fecha Pub. Internacional: 23/10/2003
Fecha Inicio Fase Nacional: 05/11/2004
Fecha Sol. Nacional: 29/09/2004
- 1.4. Prioridad: GB 0207863.2 de 05/04/2002
GB 0229930.3 de 21/12/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 246 a 356 Memorial de 30/05/2008

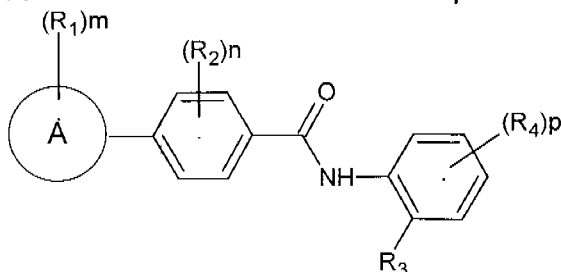
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de la benzamida útiles como inhibidores de la histona deacetilasa

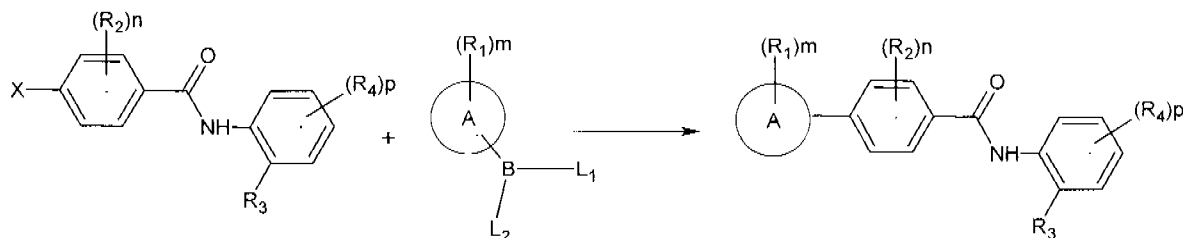
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 10: Se reivindica un compuesto de fórmula (I):

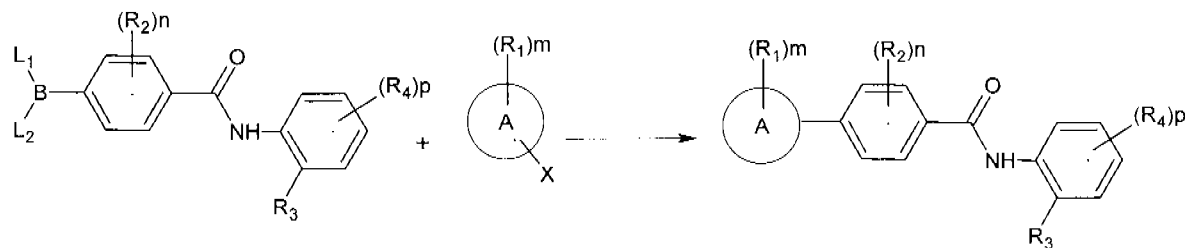


Reivindicación 11: Se reivindica un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o éster hidrolizable *in vivo* que consiste en:

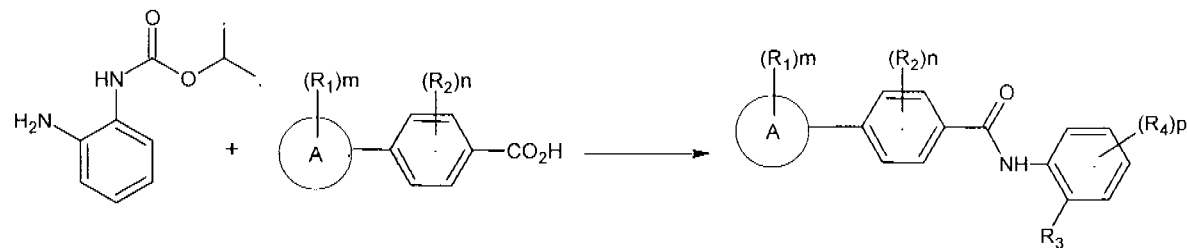
a) La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



b) La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



c) La reacción en presencia de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-cloruro de metil-morfolina de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).



Y posteriormente si es necesario i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y ii) extraer cualquier grupo de protección

Reivindicación 12: Se reivindican las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I).

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con derivados de la benzamida o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres hidrolizables *in vivo* o unas amidas de los mismos. Los derivados de la benzamida poseen la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC) y por tanto son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer, fibrosis quística, corea de Huntington.

En general, puede señalarse que las histonas rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman el nucleosoma, la unidad fundamental de la cromatina y las colas terminales de N de las histonas contienen lisinas que son sitios para la acetilación posterior a la transcripción. Las histonas deacetilasas son enzimas que contiene zinc y catalizan la extracción de los grupos acetilo del terminal ϵ -amino de los residuos de lisina agrupados cerca al terminal amino de las histonas nucleosomales. A la fecha solo conocen unos pocos inhibidores de HDAC en el estado de la técnica y por lo tanto es necesario identificar otra variedad de compuestos con dicha actividad.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹I₁₆₆** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Unidad de Invención (artículo 25 D. 486)

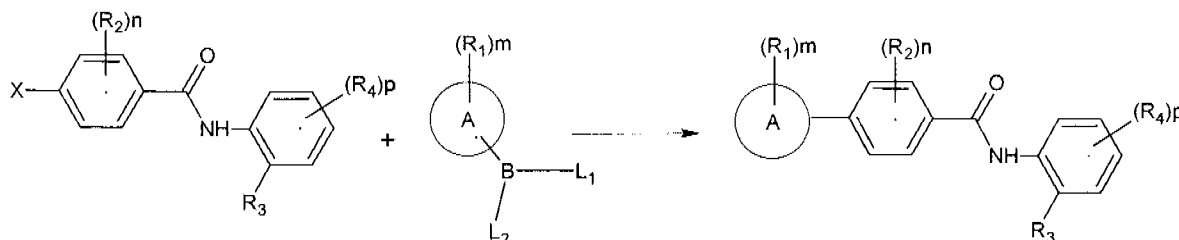
Tal y como se señaló en la oportunidad jurídica anterior, los tres procesos reivindicados no pueden coexistir bajo la misma solicitud de patente toda vez que el concepto común de la fórmula (I) no cumple con el requisito de altura inventiva, tal y como se evidencia en la valoración del estado del arte y el análisis estructural efectuado en virtud de las enseñanzas de los antecedentes **D1** y **D2**.

La evaluación *a posteriori* de unidad de invención permite concluir que entre el producto de interés y los tres procesos no existe un grupo de características comunes, dado que cada proceso presenta un conjunto específico de sustancias de partida, cuyas condiciones de reacción resultan disímiles en razón a las características funcionales y químicas de los reactivos. Y como quiera que los procesos de síntesis no son el resultado de la extrapolación de condiciones, es necesario que el solicitante tome en cuenta la objeción de unidad de invención señalada por esta Dependencia.

En suma existen tres invenciones particulares definidas en la cláusula (11), a saber:

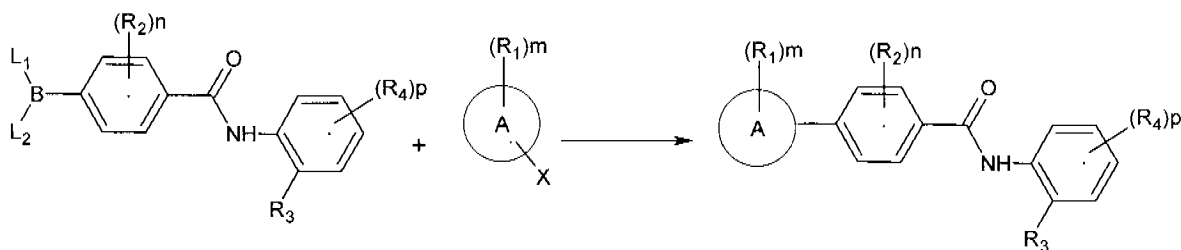
La primera derivada de la reacción definida en el literal a):

La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



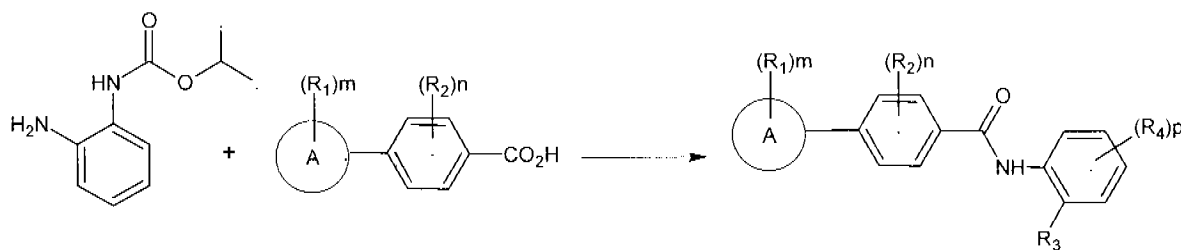
La segunda definida en el literal b):

La reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).



La tercera definida en el literal c)

La reacción en presencia de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-cloruro de metil-morfolina de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII).



Y posteriormente si es necesario i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) y ii) extraer cualquier grupo de protección.

En consecuencia se indica la falta de unidad de invención del contenido de la cláusula 11 con respecto a la definición de las estructuras de interés y por ende el incumplimiento de las disposiciones normativas señaladas por el artículo 25 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	JP11302173	"Histone deacetylase inhibitor"	02/11/1999
D2	US5232937	"Derivatives of N-phenylbenzamide with anti-ulcer and anti-allergy"	03/08/1993

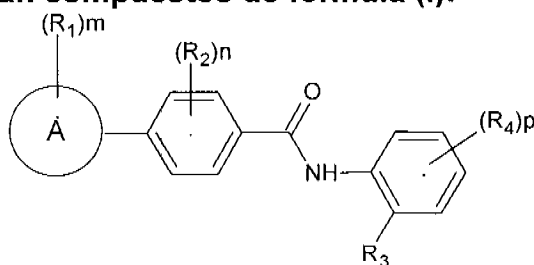
Anterioridades D1 y D2 en los folios

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos de fórmula (I) y las estructuras relacionadas en el estado del arte.

- Se reivindican compuestos de fórmula (I):



Para los cuales:

A es un anillo de piridilo, quinolilo, Indolilo, pirimidinilo, mofolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo.

R¹ es un radial halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, entre otros.

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoilo C₁₋₆, entre otros.

Y y **Z** se elige entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, entre otros.

G, **J** y **K** se elige entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alcanilo C₁₋₈, alquilsulfonilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-carbonilo, carbamoilo, entre otros.

Q es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆.

B, **B'** y **B''** se elige independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, entre otros.

E, **E'**, **E''** se elige entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, entre otros.

D y **F** se eligen entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, entre otros.

m es un número elegido desde 0 hasta 4

R² es halo

n es un número elegido desde 0 hasta 2

R³ es amino o hidroxilo

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C₁₋₃, entre otros.

p es un número elegido desde 0 hasta 2

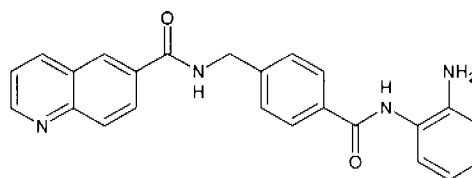
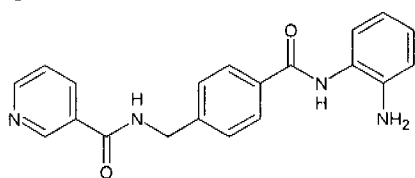
m es 0, 1, 2, 3 ó 4; **n** es 0, 1 ó 2 y **p** es 0, 1 ó 2

Y procesos para prepararlos.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

El documento japonés JP11302173 hace referencia a inhibidores de histona deacetilasa, en especial, los ejemplos del folio 7 y 19 del antecedente presentan las siguientes especies químicas:

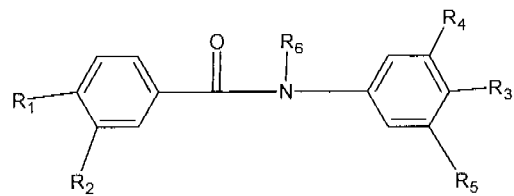


De acuerdo con el antecedente **D1** los inhibidores de histona deacetilasa que

presentan estas características resuelven los problemas de seguridad, toxicidad e intensa actividad de las estructuras convencionales utilizadas para el tratamiento del cáncer.

Anterioridad D2:

El antecedente **D2** señala la existencia de N-fenil-benzamidas de fórmula general (I):



Para las cuales:

- R₁** es ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-4, metoxi o tetrazol-5-il
- R₂** es H, hidroxilo y metoxi
- R₃** es H o un grupo tetrazol-5-il
- R₄** y **R₅** son H si **R₃** es tetrazol o **R₄** y **R₅** son elegidos independientemente entre un grupo carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y carbamoilo si **R₃** es H
- R₆** es H o metilo

En especial, el ejemplo 15 de la columna 5 (folio 364) se presenta la modalidad en la que **R₁** es un anillo de tetrazol.

Evaluación de las Diferencias Técnicas

Al evaluar los elementos característicos de los compuestos revelados por el estado del arte es posible establecer las siguientes diferencias técnicas con respecto a la materia reivindicada:

Tabla 1.

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, mofolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, tiazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo		R₁ es tetrazol-5-il

Con relación al antecedente **D1** la diferencia estriba en la incorporación de un segundo puente carbamoilo para enlazar el anillo de benzamida con las estructuras de piridina o quinolina.

Con relación al antecedente **D2** la diferencia estriba en que el anillo que se enlaza a la estructura de benzamida por la posición 3 respecto del grupo carbamoilo es de tipo tetrazol-5-il.

Del Problema técnico y el Efecto técnico atribuido

De acuerdo con el solicitante existía la necesidad de diseñar derivados de benzamida con actividad inhibidora de la histona deacetilasa y por ende valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados al cáncer.

Así las cosas, fue la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer la que motivó la investigación de estructuras derivadas del anillo de benzamida y al respecto es claro que el antecedente **D1** ya había motivado a un experto en la materia a estudiar la actividad de derivados dobles de carboxamida que incluyeran dos anillos de fenilo y estructuras heterocíclicas en el extremo izquierdo.

Y aunque las estructuras del antecedente se diferencian de la materia objeto de estudio en que presentan un doble puente carboxamido, dichos compuestos presentan la misma actividad terapéutica, situación que permite concluir que se trata de series bioisósteras con capacidad para ligarse a la enzima histona deacetilasa.

Por otra parte, las diferencias encontradas con el antecedente **D1** se subsanan con las enseñanzas reveladas por el estado del arte en el documento **D2**, que se relacionan con derivados de benzamida con un único puente carboxamido y sustituciones heterocíclicas de tipo tetrazol en el extremo izquierdo de la molécula.

Si bien es cierto, el núcleo de tetrazol no forma parte de la definición que el solicitante indica para el radical **A** dentro de la estructura de fórmula (I), sí señala la posibilidad de que **A** sea un núcleo heterocíclico de cinco miembros como tiofeno, furano u oxazol, razón ésta que le permite concluir a un experto en la materia que las enseñanzas del antecedente resultan válidas para encaminar la investigación de estructuras con actividad sobre la histona deacetilasa como quiera que los conocimientos básicos sobre relación estructura –actividad permiten aseverar que incluso series con anillos tipo quinolina y piridina en dicho extremo conservan la actividad farmacológica.

En general, se ha admitido que los fármacos ejercen sus acciones biológicas como resultado de su interacción con estructuras celulares denominadas receptores, por tal razón, resulta evidente que para que dos compuestos se consideren bioequivalentes es preciso que exista la máxima relación de analogía en cuanto a sus propiedades estéricas, polares y químicas, tal y como ocurre entre la serie que revela el antecedente **D1** y la serie reivindicada por el solicitante.

De acuerdo con los conocimientos básicos sobre equivalencias bioisósteras, en sistemas cíclicos se cumple la regla de equivalencia cuando se sustituye un anillo de fenilo por tiofeno, no obstante se produzca un cambio en el número de átomos que componen el anillo y se consideren no isoelectrónicos. Esta misma situación ocurre con el anillo de piridina y el anillo de tiazol, razón por la cual la serie reivindicada por el solicitante presenta analogía con la serie que revela el antecedente **D1**, dado que sin importar la presencia de quinolina o piridina en la estructura se conserva la actividad.

Y esta situación se ratifica cuando se estudian los ejemplos y realizaciones preferidas de la invención, en particular, el método de síntesis para la obtención de las estructuras 30 a 36 que corresponden a los derivados dobles de carboxamida con anillo heterocíclico de pirimidina.

En consecuencia, en razón a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** un experto

en la materia se encontraba en capacidad de anticipar alternativas terapéuticas para la inhibición de la histona deacetilasa con el fin de conseguir un tratamiento adicional para el manejo del cáncer.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

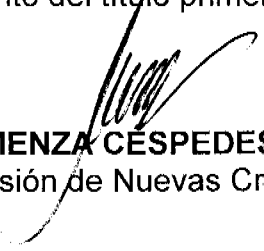
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	JP11302173	1 a 12	Nivel Inventivo
D2	US5232937	1 a 12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

CONCEPTO TÉCNICO No. 211	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---