

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 309 313**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)**A61K 31/496** (2006.01)**C07D 295/18** (2006.01)**C07D 295/22** (2006.01)**C07D 317/58** (2006.01)**C07D 239/42** (2006.01)**C07D 209/20** (2006.01)**C07D 333/60** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03722719 .6**(96) Fecha de presentación : **03.04.2003**(97) Número de publicación de la solicitud: **1492534**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**(54) Título: **Compuestos del ácido carbámico que comprenden un acoplamiento de piperacina como HDAC inhibidores.**(30) Prioridad: **03.04.2002 US 369337 P**(73) Titular/es: **TopoTarget UK Limited  
87A Milton Park  
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, GB**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**(72) Inventor/es: **Watkins, Clare, J.;  
Romero-Martin, Maria-Rosario;  
Ritchie, James;  
Finn, Paul, W.;  
Kalvinsh, Ivars;  
Loza, Einars;  
Dikovska, Klara;  
Starchenkov, Igor;  
Lolya, Daina y  
Gailite, Vija**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos del ácido carbámico que comprenden un acoplamiento de piperacina como HDAC inhibidores.

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, generalmente, al campo de los compuestos biológicamente activos, y más específicamente, a ciertos compuestos activos de ácido carbámico que inhiben la actividad de la HDAC (histona desacetilasa). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y a la utilización de dichos compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la HDAC, y, en el tratamiento de enfermedades mediadas por HDAC, cáncer, enfermedades proliferativas, psoriasis, etc.

### Antecedentes

15 A lo largo de esta memoria, que incluye cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas citados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

20 Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y cualquiera de las reivindicaciones que se acompañan, las formas de singular “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un portador farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de dichos portadores, y similares.

25 Los intervalos se expresan frecuentemente en la presente invención como desde “aproximadamente” un valor concreto, y/o hasta “aproximadamente” otros valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma otra realización.

30 El ADN en células eucarióticas está fuertemente complejado con proteínas (histonas) para formar cromatina. Las histonas son proteínas pequeñas cargadas positivamente que son ricas en aminoácidos básicos (cargados positivamente a pH fisiológico), que están en contacto con los grupos fosfato (cargados negativamente a pH fisiológico) del ADN. Existen cinco clases principales de histonas, H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las secuencias de aminoácidos de las 35 histonas H2A, H2B, H3, y H4 muestran una conservación destacable entre especies, mientras que H1 varía algo, y en algunos casos está sustituida por otra histona, por ejemplo, H5. Cuatro pares de cada una de H2A, H2B, H3, y H4 juntas forman un núcleo de proteína octomérica en forma de disco, alrededor del cual se enrolla el ADN (aproximadamente 140 pares de bases) para formar un nucleosoma. Los nucleosomas individuales están conectados por trozos cortos de ADN enlazador asociados con otra molécula de histona (por ejemplo, H1, o en ciertos casos, H5) para formar una 40 estructura que se parece a una cuerda incrustada, que se dispone ella misma en un apilamiento helicoidal, conocido como solenoide.

45 La mayoría de histonas se sintetizan durante la fase S del ciclo celular, y las histonas sintetizadas nuevamente entran rápidamente en el núcleo para asociarse con el ADN. A los pocos minutos de su síntesis, el nuevo ADN se asocia con histonas en estructuras nucleosomales.

Una pequeña fracción de histonas, más específicamente, las cadenas laterales amino de las mismas, son modificadas enzimáticamente por adición post-traduccional de grupos metilo, acetilo o fosfato, neutralizando la carga positiva de la cadena lateral, o convirtiéndola en carga negativa. Por ejemplo, los grupos lisina y arginina se pueden metilar, los grupos lisina se pueden acetilar, y los grupos serina se pueden fosforilar. Para la lisina, la cadena lateral -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> se puede acetilar, por ejemplo mediante una enzima acetiltransferasa, para obtener la amida -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NHC(=O)CH<sub>3</sub>. La metilación, acetilación y fosforilación de los extremos terminales amino de histonas que se extienden desde el núcleo nucleosomal afecta a la estructura de la cromatina y a la expresión de los genes. (Ver, por ejemplo, Spencer y Davie, 1999).

55 La acetilación y desacetilación de histonas están asociadas con los sucesos transcripcionales que conducen a la proliferación y/o diferenciación celular. La regulación de la función de factores de transcripción también está mediada a través de la acetilación. Entre las revisiones recientes de la desacetilación de histonas se incluye Kouzarides, 1999 y Pazin *et al.*, 1997.

60 La correlación entre el estado de la acetilación de histonas y la transcripción de genes se conoce desde hace 30 años (ver, por ejemplo, Howe *et al.*, 1999). En muchos organismos se han identificado ciertas enzimas, específicamente acetilasas (por ejemplo, histona acetiltransferasa, HAT) y desacetilasas (por ejemplo, la histona desacetilasa, HDAC), que regulan el estado de acetilación de las histonas y están implicados en la regulación de numerosos genes, confirmado la unión entre la acetilación y la transcripción. Ver, por ejemplo, Davie, 1998. En general, la acetilación de histonas se correlaciona con la activación transcripcional, mientras que la desacetilación de histonas está asociada con la represión de genes.

# ES 2 309 313 T3

Se ha identificado un número creciente de histona desacetilasas (HDACs) (véase, por ejemplo, Ng y Bird, 2000). La primera desacetilasa, HDAC1, se identificó en 1996 (ver, por ejemplo, Tauton *et al.*, 1996). Posteriormente, se encontraron otras dos desacetilasas nucleares de mamífero, HDAC2 y HDAC3 (ver, por ejemplo, Yang *et al.*, 1996, 1997, y Emiliani *et al.*, 1998). Ver también, Grozinger *et al.*, 1999; Kao *et al.*, 2000; y Van den Wyngaert *et al.*, 2000.

- 5 Hasta ahora se han clonado once (11) HDACs humanas:
- 10 HDAC1 (Adquisición del Banco de Genes No. NP\_004955)
- 15 HDAC2 (Adquisición del Banco de Genes No. NP\_001518)
- HDAC3 (Adquisición del Banco de Genes No. 015739)
- 20 HDAC4 (Adquisición del Banco de Genes No. AAD29046)
- 25 HDAC5 (Adquisición del Banco de Genes No. NP\_005465)
- HDAC6 (Adquisición del Banco de Genes No. NP\_006035)
- 30 HDAC7 (Adquisición del Banco de Genes No. AAF63491)
- HDAC8 (Adquisición del Banco de Genes No. AAF73428)
- 35 HDAC9 (Adquisición del Banco de Genes No. AAK66821)
- 40 HDAC10 (Adquisición del Banco de Genes No. AAK84023)
- 45 HDAC11 (Adquisición del Banco de Genes No. NM\_024827)

Estas once HDACs humanas se dividen en dos clases: HDACs 1, 2, 3 y 8 están en la clase I, y HDACs 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 11 están en la clase II.

Existe una serie de histona desacetilasas en la levadura, incluyendo las siguientes:

- 35 RPD3 (Adquisición del Banco de Genes No. NP\_014069)
- HDA1 (Adquisición del Banco de Genes No. P53973)
- 40 HOS1 (Adquisición del Banco de Genes No. Q12214)
- HOS2 (Adquisición del Banco de Genes No. P53096)
- 45 HOS3 (Adquisición del Banco de Genes No. Q02959)

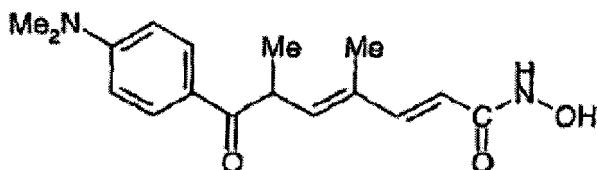
Existen también numerosas desacetilasas de plantas, por ejemplo, HD2, en Zea mays (Acceso del Banco de Genes No. AF254073\_1).

50 Las HDACs funcionan como parte de complejos de multiproteínas grandes, que están unidos al promotor y reprimen la transcripción. Los represores transcripcionales bien caracterizados, tales como Mad (Laherty *et al.*, 1997), pRb (Brehm *et al.*, 1998), receptores nucleares (Wong *et al.*, 1998) e YY1 (Yang *et al.*, 1997) se asocian con complejos de HDAC para ejercer su función represora.

55 El estudio de inhibidores de histona desacetilasas indica que estas enzimas juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación celular. El inhibidor Tricostatina A (TSA) (Yoshida *et al.*, 1990a) provoca la detención del ciclo celular en las fases G1 y G2 (Yoshida y Beppu, 1988), revierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares, e induce la diferenciación de las células de la leucemia de Friend y otras (Yoshida *et al.*, 1990b). Se ha descrito que la TSA (y el SAHA) inhiben el crecimiento celular, inducen la diferenciación terminal, y previenen la formación de tumores en ratones (Finnin *et al.*, 1999).

ES 2 309 313 T3

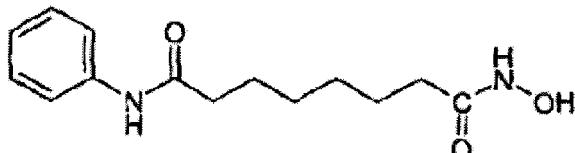
Tricostatina A (TSA)



10

Ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA)

15



20

La detención del ciclo celular por la TSA se correlaciona con un incremento en la expresión de gelsolina (Hoshikawa *et al.*, 1994), una proteína reguladora de actina que se subrregula en el cáncer de mama maligno (Mielnicki *et al.*, 1999). Se han observado efectos similares en el ciclo celular y la diferenciación celular con un número de inhibidores de desacetilasas (Kim *et al.*, 1999).

También se ha descrito que la tricostatina A es útil en el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo, la fibrosis hepática y la cirrosis hepática. Ver, por ejemplo, Geerts *et al.*, 1998.

30

Recientemente, se ha descrito que ciertos compuestos que inducen la diferenciación inhiben las histona desacetilasas. Se ha descrito que varios compuestos antitumorales experimentales, tales como la tricostatina A (TSA), trapoxina, ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), y fenilbutirato actúan por lo menos en parte, al inhibirse la histona desacetilasa (ver, por ejemplo, Yoshida *et al.*, 1990; Richon *et al.*, 1998; Kijima *et al.*, 1993). Adicionalmente, se ha descrito que el sulfuro de dialilo y las moléculas relacionadas (ver, por ejemplo, Lea *et al.*, 1999), oxamflatina (ver, por ejemplo, Kim *et al.*, 1999; Sonoda *et al.*, 1996), MS-27-275, un derivado sintético de benzamida (ver, por ejemplo, Saito *et al.*, 1999; Suzuki *et al.*, 1999; indicar que MS-27-275 se renombró posteriormente como MS-275), derivados de butirato (ver, por ejemplo, Lea y Tulsky, 1995), FR901228 (ver, por ejemplo, Nokajima *et al.*, 1998), depudecina (ver, por ejemplo, Kwon *et al.*, 1998), y bishidroxiamida del ácido m-carboxicinámico (ver, por ejemplo, Richon *et al.*, 1998), inhiben histona desacetilasas. Se ha descrito que *in vitro* algunos de estos compuestos inhiben el crecimiento de células de fibroblastos al provocarse la detención del ciclo celular en las fases G1 y G2, y puede conducir a la diferenciación terminal y la pérdida de potencial transformador de una variedad de líneas celulares transformadas (ver, por ejemplo, Richon *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1999; Yoshida *et al.*, 1995; Yoshida y Beppu, 1988). Se describe que *in vivo* el fenilbutirato es eficaz en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda junto con el ácido retinoico (ver, por ejemplo, Warren *et al.*, 1998). Se ha descrito que el SAHA es eficaz en la prevención de la formación de tumores mamarios en ratas, y tumores de pulmón en ratones (ver, por ejemplo, Desai *et al.*, 1999).

La clara implicación de las HDACs en el control de la proliferación y diferenciación celular sugiere que la actividad aberrante de la HDAC puede jugar un papel importante en el cáncer. La demostración más directa de que las desacetilasas contribuyen al desarrollo del cáncer proviene del análisis de diferentes leucemias promielocíticas agudas (APL). En la mayoría de los pacientes con APL, la translocación de los cromosomas 15 y 17 (t(15;17)) da lugar a la expresión de una proteína de fusión que contiene la parte N-terminal del producto genético PML unida a la mayor parte de RAR $\alpha$  (receptor de ácido retinoico). En algunos casos, una translocación diferente (t(11;17)) provoca la fusión entre la proteína con dedo de zinc PLZF y RAR $\alpha$ . En ausencia de ligando, el RAR $\alpha$  de tipo natural reprime los genes diana mediante la unión de los complejos del represor de HDAC al ADN promotor. Durante la hematopoyesis normal, el ácido retinoico (RA) se une al RAR $\alpha$  y desplaza el complejo represor, premitiendo la expresión de genes implicados en la diferenciación mieloide. Las proteínas de fusión con RAR $\alpha$  que aparecen en los pacientes con APL ya no responden a los niveles fisiológicos de RA e interfieren con la expresión de los genes inducibles de RA que desencadenan la diferenciación mieloide. Esto da lugar a una expansión clonal de células promielocíticas y el desarrollo de la leucemia. Los experimentos *in vitro* han mostrado que la TSA es capaz de restaurar la capacidad de respuesta de RA a las proteínas de fusión RAR $\alpha$  y de permitir la diferenciación mieloide. Estos resultados establecen una relación entre HDACs y la oncogénesis y sugieren que las HDACs son dianas potenciales para la intervención farmacéutica en pacientes con APL. (Ver, por ejemplo, Kitamura *et al.*, 2000; David *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1998).

65 Además, diferentes líneas de evidencia sugieren que las HDACs pueden ser agentes terapéuticos importantes en otros tipos de cáncer. Las líneas celulares derivadas de muchos cánceres diferentes (próstata, colorrectal, mama, neuronal, hepático) están inducidas para diferenciarse mediante inhibidores de HDAC (Yoshida y Horinouchi, 1999). Se ha estudiado un número de inhibidores de HDAC en modelos de animales con cáncer. Reducen el crecimiento tumoral

# ES 2 309 313 T3

y prolongan la esperanza de vida de ratones con diferentes tipos de tumores trasplantados, incluyendo melanoma, leucemia, colon, pulmón y carcinomas gástricos, etc. (Ueda *et al.*, 1994; Kim *et al.*, 1999).

La psoriasis es una enfermedad crónica habitual que desfigura la piel que está caracterizada por placas escamosas rojas endurecidas bien demarcadas: éstas pueden ser limitadas o se pueden extender. La tasa de prevalencia de la psoriasis es de, aproximadamente, el 2%, es decir, 12,5 millones de afectados en los países de la tríada (Estados Unidos/Europa/Japón). Aunque la enfermedad raramente es mortal, tiene claramente serios efectos perjudiciales en la calidad de vida del paciente; esto está además agravado por la falta de terapias eficaces. Los tratamientos actuales son ineficaces o inaceptables cosméticamente, o bien, poseen efectos secundarios indeseables. Existe por lo tanto una gran necesidad clínica no cubierta de fármacos eficaces y seguros para esta enfermedad.

La psoriasis es una enfermedad de etiología complicada. Aunque hay un componente claramente genético, con un número de locus génicos implicados, existen también impulsores ambientales no definidos. Cualquiera que sea la causa última de la psoriasis, a nivel celular, está caracterizada por una inflamación local mediada por células T, por la hiperproliferación de queratinocitos, y por una angiogénesis localizada. Todos éstos son procesos en los que están implicados las histona desacetilasas (ver, por ejemplo, Saunders *et al.*, 1999; Bernhard *et al.*, 1999; Takahashi *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 2001). Por lo tanto, los inhibidores de HDAC se pueden utilizar en la terapia de la psoriasis. Se pueden cribar fármacos candidatos, por ejemplo, utilizando ensayos de proliferación con células T y/o queratinocitos.

De este modo, un objetivo de la presente invención es el suministro de compuestos que sean potentes inhibidores de histona desacetilasas (HDACs). Existe una necesidad urgente por dichos compuestos, particularmente para usarse como antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerígenos, agentes para el tratamiento de la psoriasis, etc.

Dichas moléculas tienen deseablemente una o más de las siguientes propiedades y/o efectos:

- (a) conseguir fácilmente el acceso y actuar sobre células tumorales;
- (b) disminuir la actividad de la HDAC;
- (c) inhibir la formación de complejos de HDAC;
- (d) inhibir las interacciones de complejos de HDAC;
- (e) inhibir la proliferación de células tumorales;
- (f) activar la apoptosis de células tumorales;
- (g) inhibir el crecimiento tumoral; y,
- (h) complementar la actividad de los agentes quimioterapéuticos habituales.

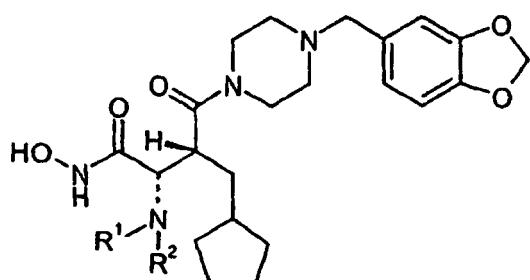
Se han descrito un conjunto de compuestos de ácido carbámico.

En Watkins *et al.*, 2002a, 2002b y 2002 c se describen ciertas clases de compuestos de ácido carbámico que inhiben HDAC.

## 50 Piperazino amidas

Alpegiani *et al.*, 1999, describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquileno; está  $\alpha$ -sustituido) que se proponen como útiles en el tratamiento de enfermedades que implican metaloproteasas de matriz (MMPs) y/o factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

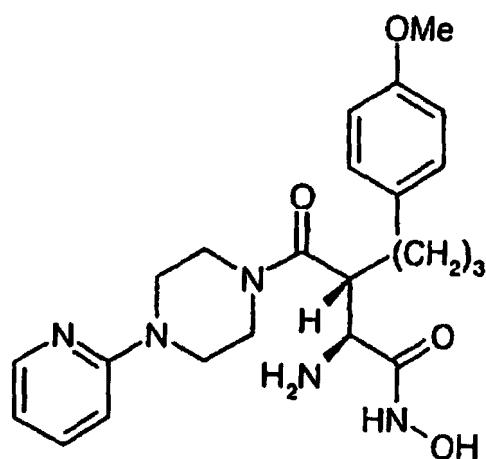
55



ES 2 309 313 T3

Alpegiani *et al.*, 1999, también describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido):

5



10

15

20

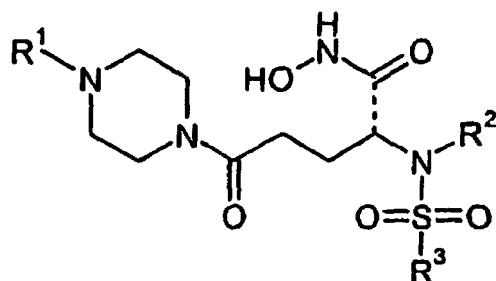
25

**Ejemplo 42 (página 15)**

Billedeau *et al.*, 2000, describe compuestos del siguiente tipo (en los que  $R^1$  es, por ejemplo, fenilo) ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 3; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido, que aparentemente inhiben la procolágeno C-proteínaasa y se proponen para su uso en el tratamiento de enfermedades fibróticas.

35

40



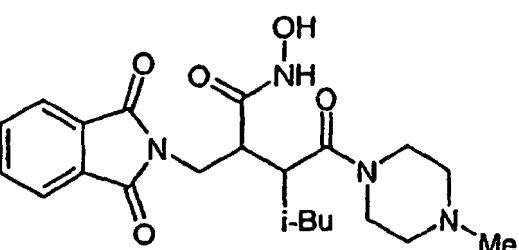
45

Broadhurst *et al.*, 1993, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido), que aparentemente inhibe la colagenasa.

50

55

60



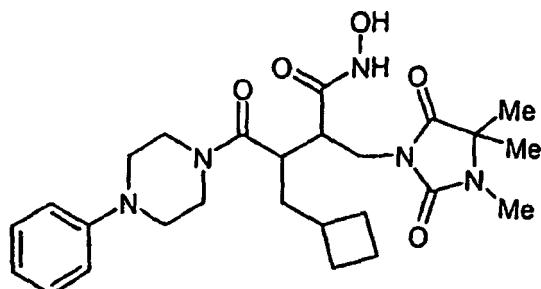
**Compuesto F (página 9)**

65

# ES 2 309 313 T3

Broadhurst *et al.*, 1995, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido), que aparentemente inhibe la colagenasa, y se proponen para su uso en el tratamiento del cáncer, la arteriosclerosis y la inflamación.

5



10

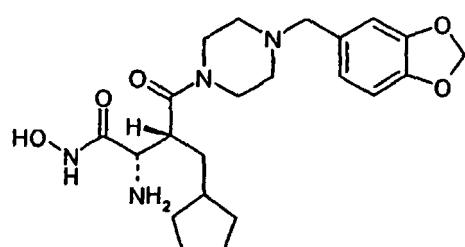
15

Ejemplo 18 (página 15)

20

Hou *et al.*, 2001, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido), que aparentemente inhibe la proteinasa gelatinasa-A.

25



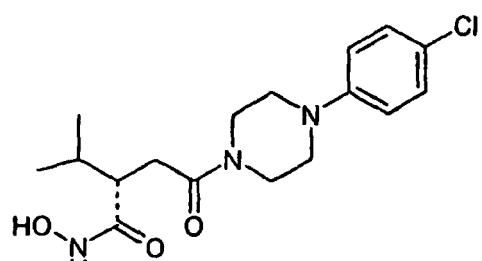
30

Compuesto a15 (página 5314)

35

Owen *et al.*, 2001, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno), que aparentemente inhibe ciertas MMPs y se propone para su uso en el tratamiento de la inflamación.

40



45

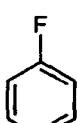
Ejemplo 4 (página 20)

50

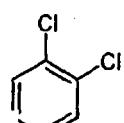
Pratt *et al.*, 2001, describen los siguientes compuestos ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno), que aparentemente tienen actividad antibacteriana.

55

Ejemplo 41 (página 47)

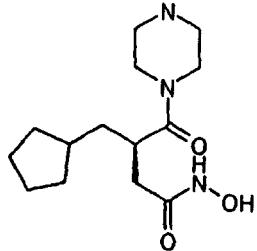
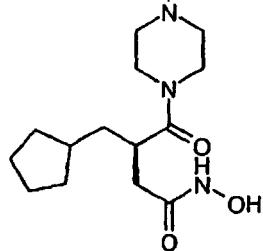


Ejemplo 42 (página 49)



60

65



# ES 2 309 313 T3

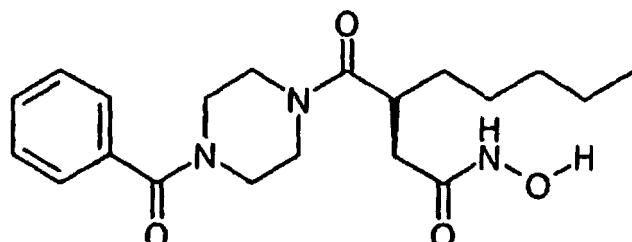
## *Piperazino bisamidas*

Se conocen una serie de ácidos hidroxámicos que comprenden un grupo piperazina con grupos carbonilos adyacentes a cada átomo de nitrógeno del grupo piperazina.

5

Chong *et al.*, 2002, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno), como inhibidor de péptido deformilasa para su uso como antibiótico.

10

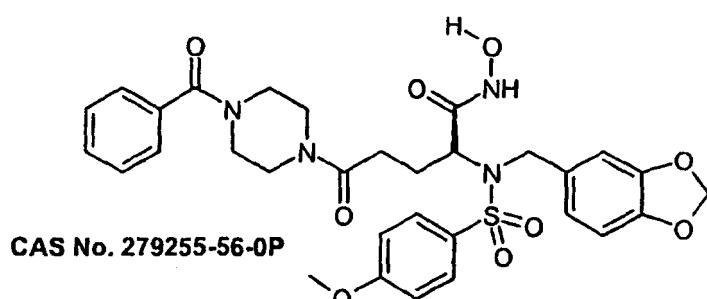


CAS No. 409129-96-0P

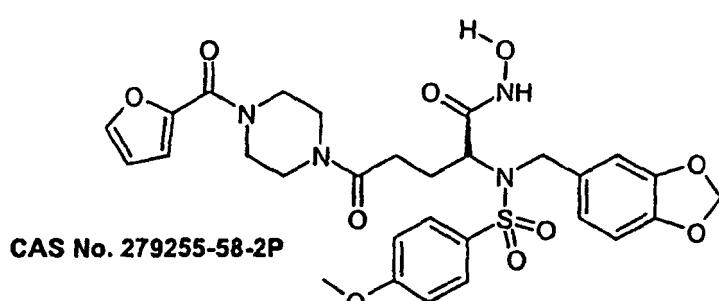
20

Billedeau *et al.*, 2000, describen los siguientes dos compuestos ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 3; es alquíleno; está  $\alpha$ -sustituido), como inhibidores de procolágeno C-proteinasa para su uso en el tratamiento de la fibrosis, la esclerosis, la artritis y el síndrome de distrés respiratorio agudo.

25



30

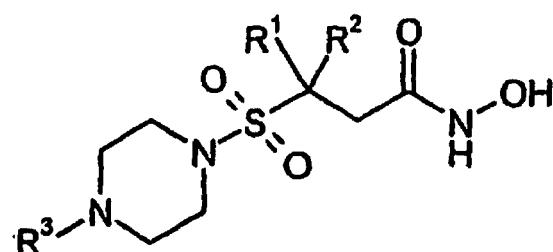


40

## *Piperazino sulfonamidas*

Barlaam *et al.*, 2000, describen compuestos del siguiente tipo (en los que  $R^3$  puede ser, por ejemplo, fenilo) ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está opcionalmente  $\alpha$ -sustituido), que aparentemente inhiben MMP-13,

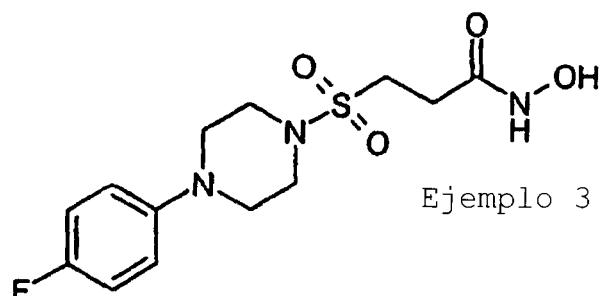
55



# ES 2 309 313 T3

Dos ejemplos de dichos compuestos ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) incluyen los siguientes.

5



Ejemplo 3 (página 29)

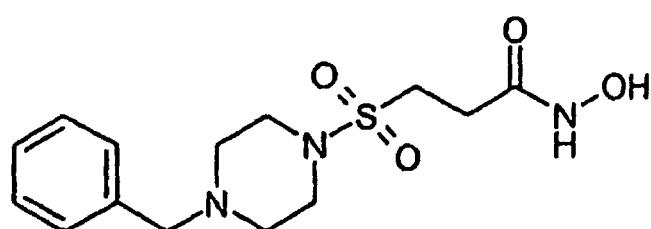
10

15

20

25

30



Ejemplo 4 (página 31)

35

40

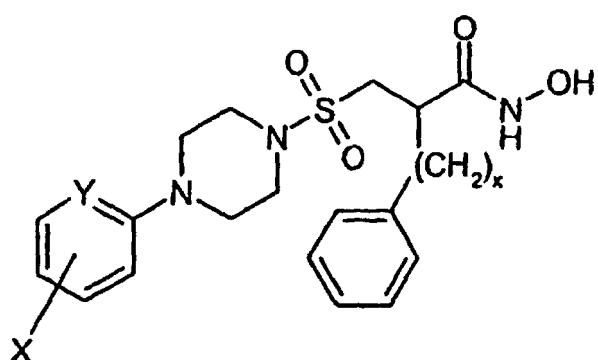
45

50

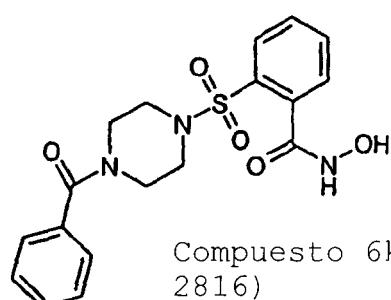
55

60

65



Barlaam *et al.*, 2001, describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) que aparentemente inhiben MMP-13 y colagenasa 3,

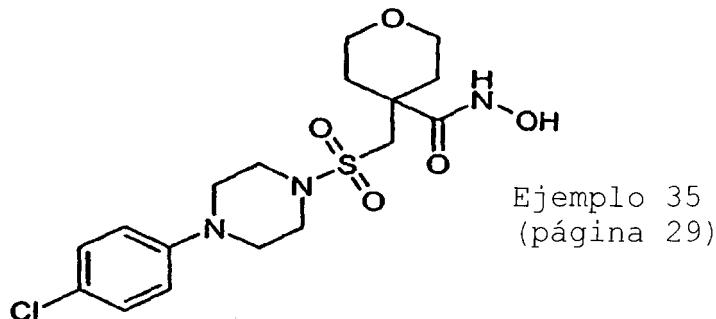


Compuesto 6k (página 2816)

ES 2 309 313 T3

Baxter *et al.*, 1999, (Darwin Discovery, UK) describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) que aparentemente inhibe ciertas MMPs.

5



Ejemplo 35  
(página 29)

10

15

20 Baxter *et al.*, 2000, (Darwin Discovery, UK) describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) que aparentemente inhibe ciertas MMPs.

25

30

35

40

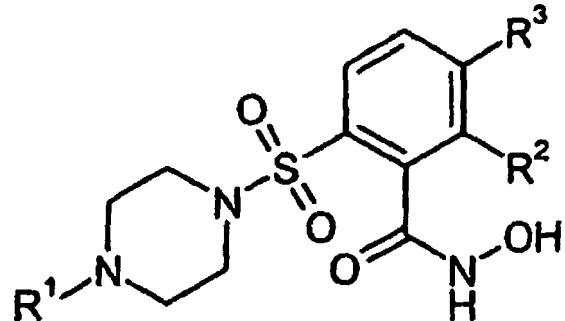
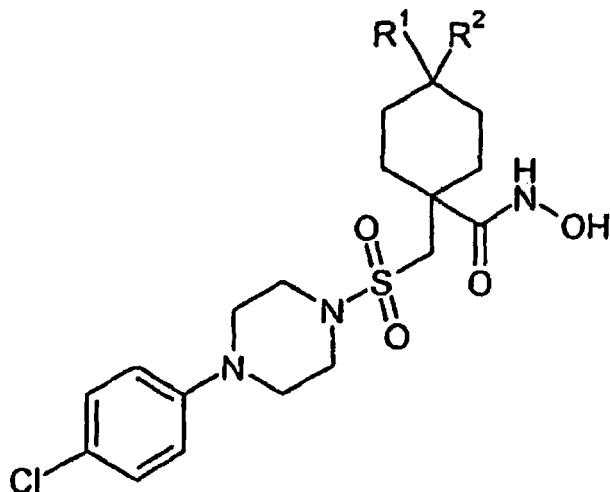
45

50

55

60

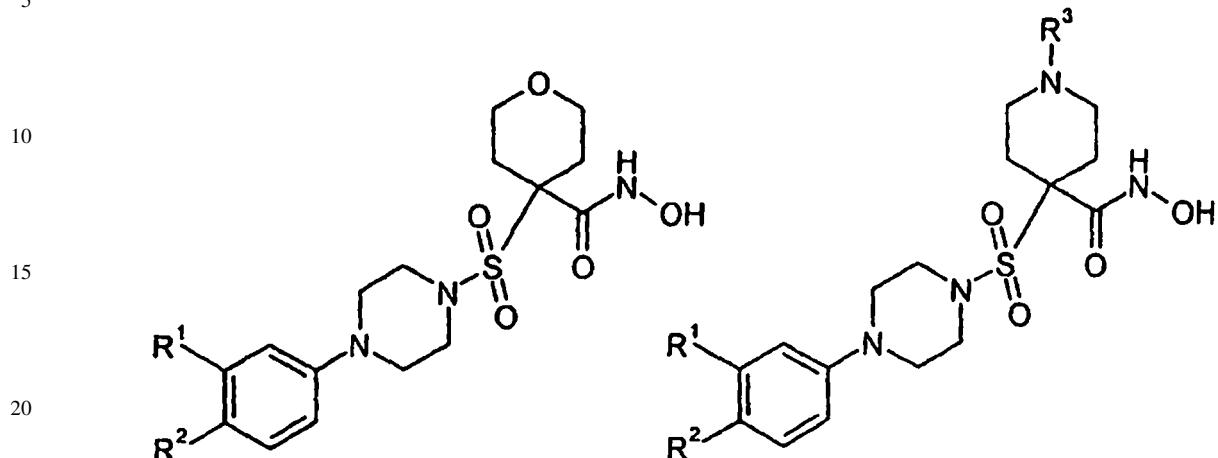
65



ES 2 309 313 T3

De Crescenzo *et al.*, 2000, describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) que aparentemente inhiben ciertas MMPs.

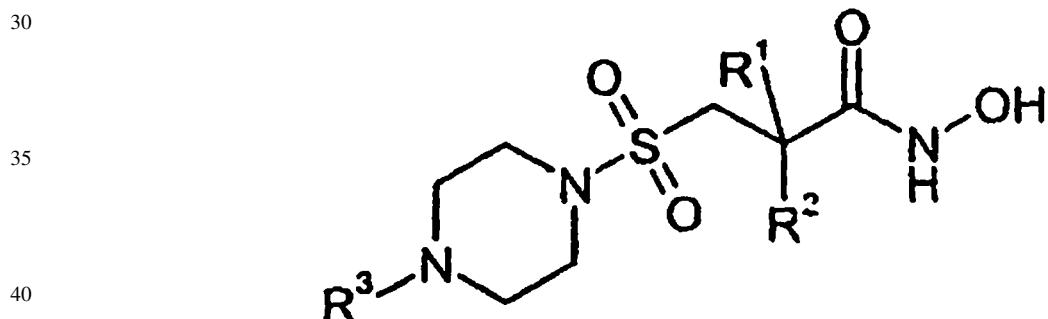
5



25

Hannah *et al.*, 2001, (Darwin Discovery, UK) describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno; está opcionalmente  $\alpha$ -sustituido) que aparentemente inhiben ciertas MMPs.

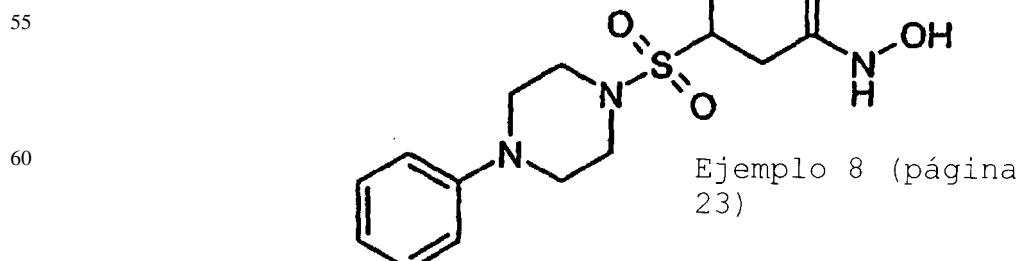
30



45

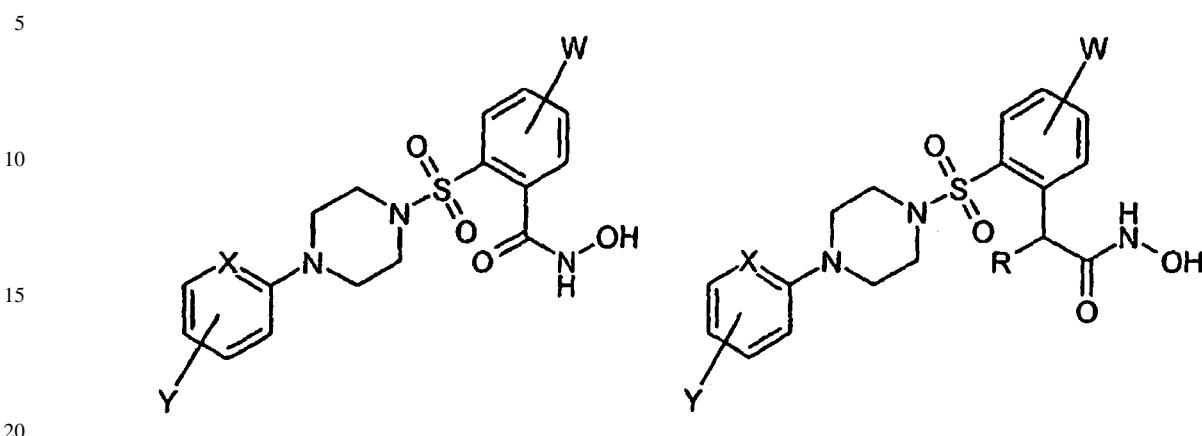
Martin *et al.*, 2000, describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es alquíleno) que aparentemente inhibe ciertas MMPs.

50



65

Owen *et al.*, 2000, (Darwin Discovery, UK), describen compuestos del siguiente tipo ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 2; es fenileno) que aparentemente inhiben ciertas MMPs.



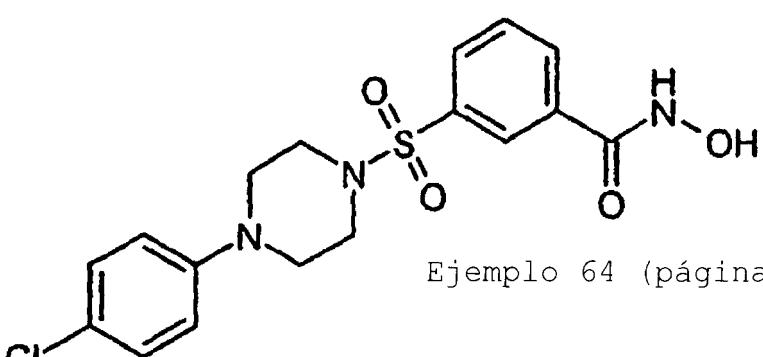
Owen *et al.*, 2000, (Darwin Discovery, Reino Unido) también describen el siguiente compuesto ( $Q^2$  tiene un esqueleto = 3; es fenileno).

25

30

35

40



Ejemplo 64 (página 32)

### Descripción resumida de la invención

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de ácido carbámico activos tal como se describen en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que inhiben la actividad de HDAC.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que tratan enfermedades que se sabe que son mediadas por HDAC, o que se sabe que son tratadas por inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A).

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) activan la apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de los mismos.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que son agentes anti-HDAC y que tratan una enfermedad mediada por HDAC.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que son agentes anticancerígenos y que tratan el cáncer.

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que son agentes antiproliferativos y que tratan una enfermedad proliferativa.

# ES 2 309 313 T3

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos activos, tal como se describen en la presente invención, que son agentes antipsoriasis y que tratan la psoriasis.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto, tal como se describe en la presente invención, y un portador.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto, tal como se describe en la presente invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para inhibir HDAC en una célula, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención, *in vitro*.

15 En la presente invención también se describen procedimientos para (a) regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular; (b) inhibir la progresión del ciclo celular; (c) activar la apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de los mismos, que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto activo, tal como se describen la presente invención, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

20 En la presente invención también se describen procedimientos para tratar una enfermedad que se sabe que es mediada por HDAC, o que se sabe que es tratada por inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A), que comprende la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención.

25 En la presente invención también se describen procedimientos para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención.

30 En la presente invención también se describen procedimientos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprende la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención.

35 En la presente invención también se describen procedimientos para el tratamiento de la psoriasis, que comprende la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC, una enfermedad que se sabe que se trata mediante inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A), cáncer, una enfermedad proliferativa, psoriasis u otra enfermedad tal como se describe en la presente invención.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende (a) el compuesto activo, preferiblemente dispuesto como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado, y (b) las instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas o cómo administrar el compuesto activo.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos *obtenibles* mediante un procedimiento de síntesis tal como se describe en la presente invención, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis tal como se describe en la presente invención.

55 Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos *obtenibles* mediante un procedimiento de síntesis tal como se describe en la presente invención, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis tal como se describe en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a nuevos intermedios, tal como se describen en la presente invención, que son adecuados para su uso en los procedimientos de síntesis descritos en la presente invención.

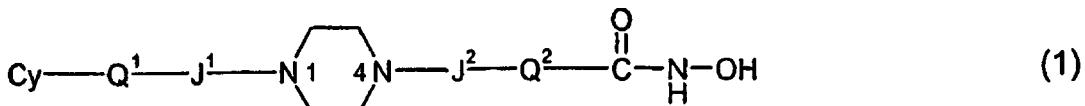
60 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de dichos nuevos intermedios, tal como se describen en la presente invención, en los procedimientos de síntesis descritos en la presente invención.

Tal como entenderá un experto en la materia, las características y las realizaciones preferidas de un aspecto de la presente invención también se referirán a otros aspectos de la presente invención.

**Descripción detallada de la invención**

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de ácido carbámico de la fórmula:

5



10

en la que:

Cy es independientemente un grupo ciclico;

15

Q¹ es independientemente un enlace covalente o un grupo ciclico principal;

el grupo piperazin-1,4-diilo está opcionalmente sustituido;

20

J¹ es independientemente un enlace covalente o -C(=O)-;

J² es independientemente -C(=O)- o -S(=O)₂-;

25

Q² es independientemente un grupo ácido principal;

en los que

Cy es independientemente:

30

carbociclico C<sub>3-20</sub>,

heterociclico C<sub>3-20</sub>, o

35

arilo C<sub>5-20</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

Q¹ es independientemente:

40

un enlace covalente;

alquileno C<sub>1-7</sub>; o

45

alquileno C<sub>1-7</sub>-X-alquileno C<sub>1-7</sub>, -X-alquileno C<sub>1-7</sub>; o alquileno C<sub>1-7</sub>-X,

en los que X es -O- o -S-;

y está opcionalmente sustituido

50

Q² es independientemente:

alquileno C<sub>4-8</sub>;

55

y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos;

o;

60

Q² es independientemente:

arileno C<sub>5-20</sub>;

65

arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>,

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o,

# ES 2 309 313 T3

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

5 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos;

y sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 En realizaciones preferidas, el grupo ácido carbámico, -C(=O)NHOH, está no modificado (por ejemplo, no es un éster).

15 Cabe indicar que cada uno de los grupos -J<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>-Cy y -J<sup>2</sup>-Q<sup>2</sup>-C(=O)NHOH es una especie monovalente y mono-dentada; y que *no* se pretende que estos grupos estén unidos de manera diferente que a través de los átomos N-1 y N-4, respectivamente, del grupo piperazin-1,4-diilo.

## *El grupo piperazin-1,4-diilo*

20 El grupo piperazin-1,4-diilo está opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido o sustituido.

En una realización, el grupo piperazin-1,4-diilo está no sustituido (es decir, no sustituido en las posiciones 2, 3, 5 y 6).

25 En una realización, el grupo piperazin-1,4-diilo está sustituido (es decir, sustituido en una o más de las posiciones 2, 3, 5 y 6).

30 Por ejemplo, en una realización, el grupo piperazin-1,4-diilo está sustituido (es decir, sustituido en una o más de las posiciones 2, 3, 5 y 6 con alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, -Me o -Et).

Por ejemplo, en una realización, el grupo piperazin-1,4-diilo es:

35 piperazin-1,4-diilo o 2-metil-piperazin-1,4-diilo no sustituidos.

El grupo piperazin-1,4-diilo puede estar en cualquier conformación, incluyendo, pero sin limitarse a las formas de silla, barco, tipo torcido (“twist”).

## 40 *Los enlazadores J<sup>1</sup> y J<sup>2</sup>*

En una realización, J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente.

En una realización, J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-.

45 En una realización, J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.

En una realización, J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.

50 En una realización:

J<sup>1</sup> es un enlace covalente y J<sup>2</sup> es -C(=O)-; o:

55 J<sup>1</sup> es -C(=O)- y J<sup>2</sup> es -C(=O)-; o:

J<sup>1</sup> es un enlace covalente y J<sup>2</sup> es -S(=O)<sub>2</sub>-.

60 En una realización:

J<sup>1</sup> es un enlace covalente y J<sup>2</sup> es -C(=O)-; o:

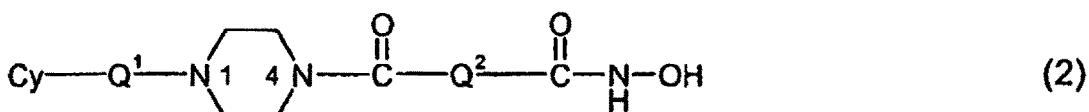
J<sup>1</sup> es -C(=O)- y J<sup>2</sup> es -C(=O)-.

65

# ES 2 309 313 T3

En una realización, J<sup>1</sup> es un enlace covalente y J<sup>2</sup> es -C(=O)- (y los compuestos se pueden referir como “piperazino-amidas”):

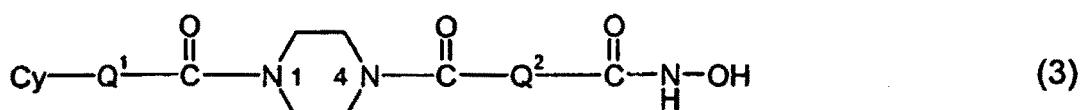
5



10

En una realización, J<sup>1</sup> es -C(=O)- y J<sup>2</sup> es -C(=O)- (y los compuestos se pueden referir como “piperazino-bisamidas”):

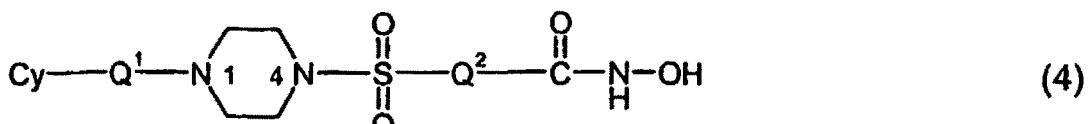
15



20

En una realización, J<sup>1</sup> es un enlace covalente y J<sup>2</sup> es -S(=O)<sub>2</sub>- (y los compuestos se pueden referir como “piperazino-sulfonamidas”):

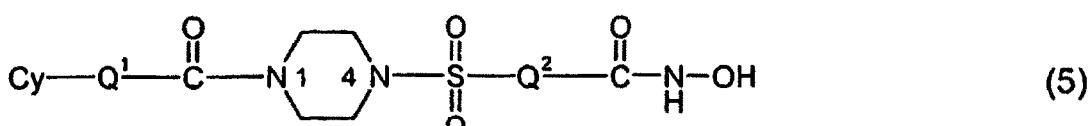
25



30

En una realización, J<sup>1</sup> es -C(=O)- y J<sup>2</sup> es -S(=O)<sub>2</sub>- (y los compuestos se pueden referir como “piperazino-amida-sulfonamidas”):

35



45

Para evitar dudas, se pretende que, si existe un grupo -C(=O)- inmediatamente adyacente al átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo, entonces ese grupo -C(=O)- *debe* asignarse como J<sup>1</sup> (es decir, J<sup>1</sup> es -C(=O)-) y *no* como parte de Q<sup>1</sup> (por ejemplo, como parte de un grupo Q<sup>1</sup> oxo sustituido). Por ejemplo, si el grupo Cy-Q<sup>1</sup>-J<sup>1</sup>- es Ph-CH<sub>2</sub>-C(=O)-, entonces Cy es Ph-, Q<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>- y J<sup>1</sup> es -C(=O)-.

50

## *Asignación del grupo ciclico, Cy*

55

Si en el grupo -J<sup>1</sup>-Q<sup>1</sup>-Cy existen una serie de grupos candidatos que satisfacen la definición de Cy (referidos como grupos Cy candidatos), entonces el grupo Cy candidato que está más lejos del átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo se identifica como Cy (y se hace referencia como “el grupo Cy relevante”).

En este contexto, la distancia (por ejemplo, más lejos, lo más lejos) se mide como el número de átomos de cadena en la cadena continua más corta que une los grupos (es decir, el átomo N-1 y Cy).

60

Si existe una serie de grupos Cy candidatos más lejos, entonces aquel con el peso molecular más grande (incluyendo cualquier sustituyente) es el relevante.

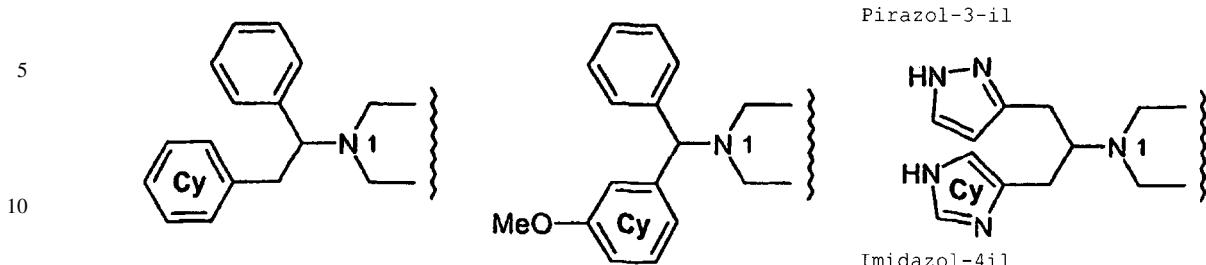
Si existe una serie de grupos Cy candidatos más lejos y más pesados, entonces el que tiene más heteroátomos en el anillo (excluyendo cualquier sustituyente) es el relevante.

65

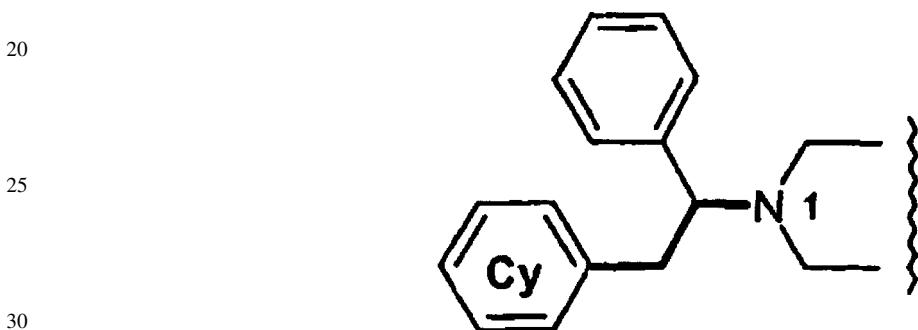
Si existe una serie de grupos Cy candidatos más lejos y más pesados con el máximo de heteroátomos en el anillo, entonces aquel con un nombre IUPAC que alfabéticamente precede al otro u otros, es el relevante.

# ES 2 309 313 T3

Algunos ejemplos ilustrativos se muestran a continuación.



Si el grupo Q<sup>1</sup> es un grupo ciclico principal (es decir, no un enlace covalente) y/o J1 es -C(=O)-, el grupo -Q<sup>1</sup>-J<sup>1</sup>- tiene una longitud de cadena, determinada por el número de átomos de cadena en la cadena continua más corta de átomos que unen el grupo ciclico relevante, Cy, y el átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo. En el siguiente ejemplo, -Q<sup>1</sup>-J<sup>1</sup>- tiene una longitud de cadena de 2,



## *El grupo ciclico, Cy*

Cy es independientemente: carbociclico C<sub>3-20</sub>, heterociclico C<sub>3-20</sub> o arilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carbociclico C<sub>3-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carbociclico C<sub>3-7</sub> monocíclico, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carbociclico C<sub>5-6</sub> monocíclico, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carbociclico C<sub>3-20</sub> derivado de uno de los siguientes: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, norbornano, adamantanano, ciclopantanona y ciclohexanona; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente heterociclico C<sub>3-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente heterociclico C<sub>3-7</sub> monocíclico, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente heterociclico C<sub>5-6</sub> monocíclico, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente heterociclico C<sub>3-20</sub> derivado de uno de los siguientes: piperidina, azepina, tetrahidropirano, morfolina, azetidina, piperazina, imidazolina, piperazinadiona, y oxazolinona; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente arilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carboarilo C<sub>5-20</sub> o heteroarilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente heteroarilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Cy es heteroarilo C<sub>5-20</sub> monocíclico; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Cy es heteroarilo C<sub>5-6</sub> monocíclico; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Cy es independientemente carboarilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Cy es carboarilo C<sub>5-20</sub> monocíclico; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Cy es carboarilo C<sub>5-6</sub> monocíclico; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Cy es fenilo; y está opcionalmente sustituido.

# ES 2 309 313 T3

En una realización, Cy es independientemente arilo C<sub>5-20</sub> derivado de uno de los siguientes: benceno, piridina, furano, indol, pirrol, imidazol, pirimidina, pirazina, piridazina, naftaleno, quinolina, indol, benzimidazol, benzotiofurano, fluoreno, acridina y carbazol; y está opcionalmente sustituido.

- 5 Entre los ejemplos de sustituyentes en Cy se incluyen, pero sin limitarse a los descritos bajo el encabezamiento “sustituyentes” siguiente.

En una realización, los sustituyentes opcionales en Cy se definen bajo el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.

10

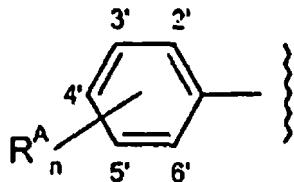
*El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido*

En una realización, Cy es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

15

En una realización, Cy es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido de la fórmula:

20



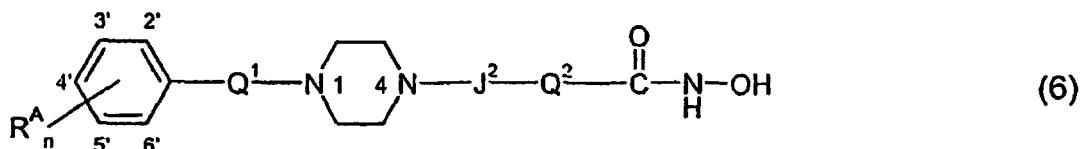
25

En la que n es independientemente un número entero de 0 a 5, y cada R<sup>A</sup> es independientemente un sustituyente tal como se define en la presente invención.

30

En una realización, Cy es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, Q<sup>1</sup> es un enlace covalente o un grupo ciclico principal, J<sup>1</sup> es un enlace covalente, y los compuestos tienen la siguiente fórmula:

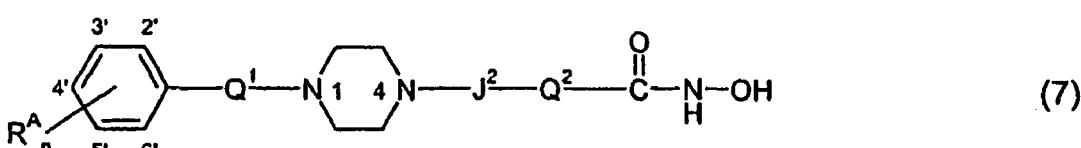
35



40

En una realización, Cy es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, Q<sup>1</sup> es un grupo ciclico principal, J<sup>1</sup> es un enlace covalente, y los compuestos tienen la siguiente fórmula:

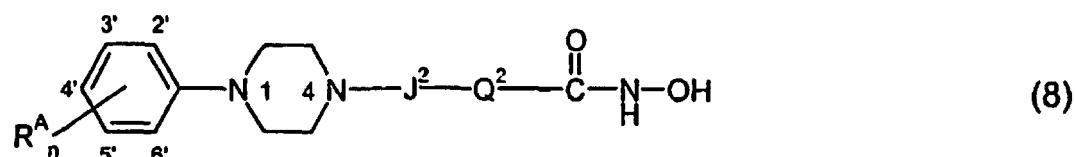
45



50

En una realización, Cy es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, Q<sup>1</sup> es un enlace covalente, J<sup>1</sup> es un enlace covalente, y los compuestos tienen la siguiente fórmula:

55



60

En una realización, n es un número entero de 0 a 5.

En una realización, n es un número entero de 0 a 4.

65

En una realización, n es un número entero de 0 a 3.

En una realización, n es un número entero de 0 a 2.

En una realización, n es 0 ó 1.

## ES 2 309 313 T3

En una realización, n es un número entero de 1 a 5.

En una realización, n es un número entero de 1 a 4.

5 En una realización, n es un número entero de 1 a 3.

En una realización, n es 1 ó 2.

10 En una realización, n es 5.

En una realización, n es 4.

En una realización, n es 3.

15 En una realización, n es 2.

En una realización, n es 1.

20 En una realización, n es 0.

Si el grupo fenilo tiene menos que el complemento total de sustituyentes de anillo, R<sup>A</sup>, se puede disponer en cualquier combinación. Por ejemplo, si n es 1, R<sup>A</sup> puede estar en la posición 2', 3', 4', 5' ó 6'. De manera similar, si n es 2, los dos grupos R<sup>A</sup> pueden estar en, por ejemplo, las posiciones 2',3'; 2',4'; 2',5'; 2',6'; 3',4' ó 3',5'. Si n es 3, los tres grupos R<sup>A</sup> pueden estar en, por ejemplo, las posiciones 2',3',4'; 2',3',5'; 2',3',6' ó 3',4',5'.

En una realización n es 0.

30 En una realización n es 1, y el grupo R<sup>A</sup> está en la posición 4'.

En una realización n es 2, y un grupo R<sup>A</sup> está en la posición 4', y el otro grupo R<sup>A</sup> está en la posición 2'.

En una realización n es 2, y un grupo R<sup>A</sup> está en la posición 4', y el otro grupo R<sup>A</sup> está en la posición 3'.

35 *El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes*

Entre los ejemplos de sustituyentes en Cy (por ejemplo, R<sup>A</sup>) se incluyen, pero sin limitarse a los descritos bajo el encabezamiento "sustituyentes" siguiente.

40 Entre los ejemplos adicionales de sustituyentes en Cy (por ejemplo, R<sup>A</sup>) se incluyen, pero sin limitarse a los descritos a continuación.

45 En una realización, cada uno de los sustituyentes en Cy (por ejemplo, cada R<sup>A</sup>) se selecciona independientemente de:

(1) éster;

(2) amido;

50 (3) acilo;

(4) halógeno;

55 (5) hidroxilo;

(6) éter;

60 (7) alquilo C<sub>1-7</sub>, incluyendo alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido,

(8) arilo C<sub>5-20</sub>, incluyendo alquilo C<sub>5-20</sub> sustituido,

(9) sulfonilo;

65 (10) sulfonamido;

(11) amino;

# ES 2 309 313 T3

(12) morfolino;

(13) nitro;

5 (14) ciano.

En una realización, cada uno de los sustituyentes en Cy (por ejemplo, cada R<sup>A</sup>), se selecciona independientemente de:

10 (1) -C(=O)OR<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7);

(2) -C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en el que cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7);

15 (3) -C(=O)R<sub>4</sub>, en el que R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7) o arilo C<sub>5-20</sub> tal como se define en (8);

20 (4) -F, -Cl, -Br, -I;

(5) -OH;

25 (6) -OR<sup>5</sup>, en el que R<sup>5</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7) o arilo C<sub>5-20</sub> tal como se define en (8);

(7) alquilo C<sub>1-7</sub>, incluyendo alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido, por ejemplo,

halo-alquilo C<sub>1-7</sub> ;

30 amino-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-amino);

carboxi-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-COOH);

hidroxi-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH);

35 alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub>);

arilo C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> ;

en los que w es 1, 2, 3, ó 4;

40 (8) arilo C<sub>5-20</sub>, incluyendo arilo C<sub>5-20</sub> sustituido;

(9) -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, en el que R<sub>7</sub> es independientemente alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7) o arilo C<sub>5-20</sub> tal como se define en (8);

45 (10) -SO<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, en el que cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7)

(11) -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, en el que cada uno de R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-7</sub> tal como se define en (7);

50 (12) morfolino;

(13) nitro;

(14) ciano.

55 En una realización, cada uno de los sustituyentes en Cy (por ejemplo, cada R<sup>A</sup>), se selecciona independientemente de:

60 (1) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(Pr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(nBu), -C(=O)O(sBu), -C(=O)O(iBu), -C(=O)O(tBu), -C(=O)O(nPe);

-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;

65 (2) -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NMe<sub>2</sub>, -(C=O)NEt<sub>2</sub>, -(C=O)N(iPr)<sub>2</sub>, -(C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>;

(3) -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)-cHex, -(C=O)Ph;

# ES 2 309 313 T3

- (4) -F, -Cl, -Br, -I;  
(5) -OH;  
5 (6) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh;  
-OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;  
10 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;  
-OPh, -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, O-Ph-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;  
15 (7) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;  
-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;  
20 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;  
-CH<sub>2</sub>-Ph;  
25 (8) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;  
(9) -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Ph;  
30 (10) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>;  
(11) -NMe<sub>2</sub>, -NET<sub>2</sub>;  
(12) morfolino;  
35 (13) -NO<sub>2</sub>;  
(14) -CN.

En una realización, cada uno de los sustituyentes en Cy (por ejemplo, cada R<sup>A</sup>), se selecciona independientemente  
40 de:

- C(=O)OMe, -C(=O)O(Pr), -C(=O)NHMe, -C(=O)Et, C(=O)Ph,  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OMe, -OPh,  
45 -nPr, iPr, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>,  
-Ph, -Ph-F, -Ph-Cl,  
50 -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>,  
-F, -Cl, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -CH<sub>2</sub>-Ph, -O-CH<sub>2</sub>-Ph.

55 En una realización, cada uno de los sustituyentes en Cy (por ejemplo, cada R<sup>A</sup>), se selecciona independientemente  
de:

- F, -Cl, -Me, -Et, -OMe, -OEt, -Ph, -OPh, -CH<sub>2</sub>-Ph, -O-CH<sub>2</sub>-Ph.

60 Entre los ejemplos de los sustituyentes más preferidos en Cy (por ejemplo, R<sup>A</sup>) se incluyen, pero sin limitarse a  
los siguientes: fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi,  
epoxi, isopropoxi, trofluorometoxi, fenoxi, metiltio, trifluorometiltio, hidroximetilo, amino, dimetilamino, morfolino,  
65 amido (no sustituido, es decir, -CONH<sub>2</sub>), acetamido, acetilo, nitro, sulfonamido (no sustituido, es decir, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), y  
fenilo.

*El grupo ciclilo principal, Q<sup>1</sup>*

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 5        un enlace covalente; o  
      un grupo ciclilo principal;  
      y está opcionalmente sustituido.  
10

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

15        un enlace covalente.

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 20        un grupo ciclilo principal;  
      y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 25        un enlace covalente;  
      alquileno C<sub>1-7</sub>; o  
30        alquileno C<sub>1-7</sub>-X-alquileno C<sub>1-7</sub>, -X-alquileno C<sub>1-7</sub>, o alquileno C<sub>1-7</sub>-X;  
      en los que X es -O- o -S-;  
      y está opcionalmente sustituido.  
35

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 40        un enlace covalente; o  
      un grupo alquileno C<sub>1-7</sub>;  
      y está opcionalmente sustituido.

45        En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 50        un grupo alquileno C<sub>1-7</sub>;  
      y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>1</sup> es independientemente:

- 55        alquileno C<sub>1-7</sub>-X-alquileno C<sub>1-7</sub>, -X-alquileno C<sub>1-7</sub>, o alquileno C<sub>1-7</sub>-X;  
      en los que X es -O- o -S-;  
      y está opcionalmente sustituido.  
60

En una realización, en los grupos alquileno anteriores, cada grupo alquileno es independientemente:

- 65        (a) un grupo alquileno C<sub>1-7</sub> saturado; o  
          (b) un grupo alquileno C<sub>2-7</sub> parcialmente insaturado; o  
          (c) un grupo alquileno C<sub>1-7</sub> alifático; o

# ES 2 309 313 T3

- (d) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> lineal; o  
(e) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado; o  
5 (f) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> alifático saturado; o  
(g) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> lineal saturado; o  
10 (h) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado saturado; o  
(i) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> alifático parcialmente insaturado; o  
(j) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> lineal parcialmente insaturado; o  
15 (k) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado parcialmente insaturado;

y está opcionalmente sustituido.

En una realización, los grupos alquíleno anteriores tienen un número máximo de átomos de carbono de 4, por  
20 ejemplo, alquíleno C<sub>1-4</sub>, alquíleno C<sub>2-4</sub>.

En una realización, los grupos alquíleno anteriores tienen un número máximo de átomos de carbono de 3, por  
ejemplo, alquíleno C<sub>1-3</sub>, alquíleno C<sub>2-3</sub>.

25 En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona de manera que el átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo no esté conectado  
a un átomo de carbono que está conectado a otro átomo de carbono a través de un doble enlace carbono-carbono no  
aromático (es decir, C=C). Es decir, el átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo no está adyacente a un doble enlace  
carbono-carbono no aromático (es decir, C=C). De esta manera, se excluyen de Q<sup>1</sup> grupos tales como -CH=CH- y  
30 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, pero no los grupos tales como -CH=CH-CH<sub>2</sub>- . Realizaciones adicionales incluyen otras realizacio-  
nes descritas en la presente invención (por ejemplo, las descritas anteriormente) limitadas adicionalmente por esta  
restricción sobre Q<sup>1</sup>.

## *El grupo ciclico principal Q1: Enlace covalente*

35 En una realización:

Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

40 J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.

En una realización:

45 Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;

50 J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.

En una realización:

55 Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

60 J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.

En una realización:

65 Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;

J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.

# ES 2 309 313 T3

## *El grupo ciclico principal Q1: Longitud de cadena*

El grupo  $-J^1-Q^1$  tiene una longitud de cadena, determinada por el número de átomos de la cadena en la cadena continua más corta de átomos que unen el grupo Cy relevante y el átomo N-1 del grupo de piperazin-1,4-diilo.

5 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de:

de 1 a 7 átomos;

10 de 1 a 6 átomos;

de 1 a 5 átomos;

15 de 1 a 4 átomos; o,

de 1 a 3 átomos.

20 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$  tiene una cadena de por lo menos 2 átomos. De este modo, se excluyen grupos tales como metileno ( $-CH_2-$ ) y metileno sustituido ( $-CR_2-$  y  $-CHR-$ ).

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$  tiene una cadena de por lo menos 3 átomos.

25 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$  tiene una cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$  tiene una cadena de por lo menos 5 átomos.

30 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de:

de 2 a 7 átomos;

35 de 2 a 6 átomos; o,

de 2 a 5 átomos.

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de:

40 de 3 a 7 átomos;

de 3 a 6 átomos; o,

45 de 3 a 5 átomos.

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de:

50 de 4 a 7 átomos;

de 4 a 6 átomos; o,

de 4 a 5 átomos.

55 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de 1 átomo.

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de 2 átomos.

60 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de 3 átomos.

En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de 4 átomos.

65 En una realización, el grupo  $-J^1-Q^1$ - tiene una cadena de 5 átomos.

En una realización, la cadena de “átomos” es una cadena de “átomos de carbono”.

# ES 2 309 313 T3

Cabe indicar que, para realizaciones que se caracterizan por, o adicionalmente se caracterizan por, una limitación en la longitud de cadena. Los cambios correspondientes en la descripción de esa realización pueden estar implícitos. Por ejemplo, para una realización en la que (a)  $Q^1$  es un grupo alquileno  $C_{2-7}$  parcialmente insaturado y (b)  $Q^1$  tiene una cadena de 4 átomos de carbono, el término grupo “alquileno  $C_{2-7}$ ” se interpreta necesariamente, e implícitamente, como “alquileno  $C_{4-7}$ ”.

## *El grupo ciclico principal $Q^1$ : Sustituyentes*

- 10 En una realización,  $Q^1$ , si es diferente de un enlace covalente, no está sustituido.  
En una realización,  $Q^1$ , si es diferente de un enlace covalente, está opcionalmente sustituido.  
En una realización,  $Q^1$ , si es diferente de un enlace covalente, está sustituido.
- 15 Entre los ejemplos de sustituyentes en  $Q^1$  se incluyen, pero sin limitarse a, los descritos bajo el encabezamiento “Sustituyentes” siguiente.
- 20 En una realización, los sustituyentes en  $Q^1$ , si están presentes, son tal como se definen en el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.
- En una realización, los sustituyentes en  $Q^1$ , si están presentes, son independientemente: halógeno, hidroxilo, éter (por ejemplo, alcoxi  $C_{1-7}$ ), arilo  $C_{5-20}$ , acilo, amino, amido, acilamido u oxo.
- 25 En una realización, los sustituyentes en  $Q^1$ , si están presentes, son independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub> u =O.
- En una realización, los sustituyentes en  $Q^1$ , si están presentes, son independientemente -OH o -Ph.
- 30 En una realización, los sustituyentes en  $Q^1$ , si están presentes, son independientemente -Ph.
- Por ejemplo, en una realización,  $Q^1$  es metileno no sustituido y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; en una realización,  $Q^1$  es metileno sustituido con fenilo (-Ph) y es -CH(Ph)-.
- 35 Por ejemplo, en una realización,  $Q^1$  es etileno no sustituido y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; en una realización,  $Q^1$  es etileno sustituido por oxo (=O) y es -C(=O)-CH<sub>2</sub>-; en una realización,  $Q^1$  es etileno sustituido por hidroxilo (-OH) y es -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-; en una realización,  $Q^1$  es etileno sustituido con fenilo (-Ph) y es -CH<sub>2</sub>CH(Ph)-.
- 40 De nuevo, para evitar dudas, se pretende que, si existe un grupo -C(=O)- inmediatamente adyacente al átomo N-1 del grupo piperazin-1,4-diilo, entonces ese grupo -C(=O)- *debe* asignarse como  $J^1$  (es decir,  $J^1$  es -C(=O)-) y *no* como parte de  $Q^1$  (por ejemplo, como parte de un grupo  $Q^1$  oxo sustituido). Por ejemplo, si el grupo Cy- $Q^1$ - $J^1$ - es Ph-CH<sub>2</sub>-C(=O)-, entonces Cy es Ph-,  $Q^1$  es -CH<sub>2</sub>- y  $J^1$  es -C(=O)-.

## *45 El grupo ciclico principal $Q1$ : alquileno: Ciertas realizaciones*

- Cabe indicar que, para realizaciones que excluyen, por ejemplo, un enlace covalente, ciertas longitudes de cadena, la ausencia de dobles enlaces carbono-carbono adyacentes, etc., debe entenderse que las especies correspondientes indicadas a continuación se excluyen de manera similar de las respectivas realizaciones descritas a continuación.
- 50 En una realización,  $Q^1$  se selecciona independientemente de los siguientes:  
un enlace covalente;  
-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-,  
-CH(CH<sub>3</sub>)-;
- 55 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- 60 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;
- 65 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

# ES 2 309 313 T3

-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
 5 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
 10 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;  
  
 15 -CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 20 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 25 -C(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 30 -CH(CH<sub>3</sub>)CH=CH-; -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
  
 -CH=CHCH=CH-;  
 35 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-;  
 40 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-; -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
  
 45 -C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>C≡C-; -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-; -CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 50 -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -C≡CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)C≡CCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C≡C-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;  
 55 -C≡CCH=CH-; -CH=CHC≡C-; -C≡CC≡C-;  
 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 60 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;  
 -C≡CCH=CHCH=CH-; -CH=CHC≡C-CH=CH-; -CH=CHCH=CHC≡C-;  
 65 -C(CH<sub>3</sub>)=CHC≡C-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)C≡C-; -C≡CC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -C≡CCH=C(CH<sub>3</sub>)-.

# ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona de:

un enlace covalente;

- 5 -CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-;  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
10 -CH=CH-;  
-CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-;  
-CH=CH-CH=CH-;  
15 -CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
20 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-; -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona de:

25 un enlace covalente;

-CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

30 -CH=CH-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-;

-CH=CH-CH=CH-;

35 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-; -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;  
-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-.

40 En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de:

un enlace covalente;

45 -CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>-;

-CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-; y,

50 -CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-.

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de:

55 un enlace covalente;

-CH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

60 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>-;

65 -CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-; y,

-CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-.

## ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de:

un enlace covalente;

5 -CH<sub>2</sub>-;

-CH(\*Ph)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

10 -CH(\*Ph)CH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>CH(\*Ph)-;

15 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>-;

20 -CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-; y,

25 -CH=CH-CH=CHCH<sub>2</sub>-;

donde \* indica que el grupo (por ejemplo, Ph) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se ha definido anteriormente bajo el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.

25

### *El grupo ciclico principal Q<sup>1</sup>: Éteres y tioéteres: Ciertas realizaciones*

Cabe indicar que, para realizaciones que excluyen, por ejemplo, un enlace covalente, ciertas longitudes de cadena, la ausencia de dobles enlaces carbono-carbono adyacentes, etc., debe entenderse que las especies correspondientes indicadas a continuación se excluyen de manera similar de las respectivas realizaciones descritas a continuación.

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente del siguiente:

35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-

en el que

40 X es -O- o -S-

a y b son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

45 y a + b es por lo menos 1,

45

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de los siguientes:

50 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-

-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-

-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-O-

55 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-S-

-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-

60 -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>

en los que a y b son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

60

En una realización, Q<sup>1</sup> se selecciona independientemente de los siguientes:

65

-O-CH<sub>2</sub>-; -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

-S-CH<sub>2</sub>-; -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

# ES 2 309 313 T3

-CH<sub>2</sub>-O-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-;

-CH<sub>2</sub>-S-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-;

5 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-; y  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

## 10 *El grupo -Q<sup>1</sup>-J<sup>1</sup>-: ciertas realizaciones*

En una realización, -Q<sup>1</sup>-J<sup>1</sup>- tiene una fórmula selecciona de:

15 -CH<sub>2</sub>-;  
-CH(\*Ph)-;

20 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
-CH<sub>2</sub>CH(\*Ph)-;  
-CH(\*Ph)CH<sub>2</sub>-;

25 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

-C(=O)-;  
30 -CH<sub>2</sub>-C(=O)-;  
-CH(\*Ph)-C(=O)-;

35 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(=O)-;  
-OCH<sub>2</sub>-;  
40 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
-CHO-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-; y,

45 -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-,

donde \* indica que el grupo (por ejemplo, Ph) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se ha definido anteriormente bajo el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.

50

## *El grupo Cy-Q<sup>1</sup>-: Ciertas realizaciones*

En una realización, -Cy-Q<sup>1</sup>- tiene una fórmula selecciona de:

55 \*Ph-;

\*Ph-CH<sub>2</sub>-;

60 (\*Ph)<sub>2</sub>CH-;

\*Ph-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

65 (\*Ph)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

\*Ph-CH<sub>2</sub>CH(\*Ph)-;

\*Ph-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

# ES 2 309 313 T3

\*Ph-CH=CHCH<sub>2</sub>-;

\*Ph-CH=C(Me)CH<sub>2</sub>-;

5 \*Ph-CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-;

(\*pirid-3-il)-CH=CHCHx-; y,

10 (\*ciclohexil)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

donde \* indica que el grupo (por ejemplo, Ph, 3-piridilo, ciclohexilo) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se ha definido anteriormente bajo el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.

15 En una realización, \* indica que el grupo (por ejemplo, Ph, 3-piridilo, ciclohexilo) está opcionalmente sustituido con uno o más de: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, -NH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

## El grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>

20 El grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

alquíleno C<sub>4-8</sub>;

25 y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos;

o;

30 arileno C<sub>5-20</sub>;

arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>,

35 alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o,

alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>;

40 y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

45 En una realización, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

alquíleno C<sub>4-8</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

50 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

55 arileno C<sub>5-20</sub>;

arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>,

60 alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>;

alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>; o

y está opcionalmente sustituido;

65 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

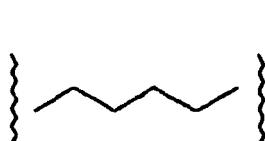
ES 2 309 313 T3

### *El grupo ácido principal, $Q^2$ : Longitud de cadena*

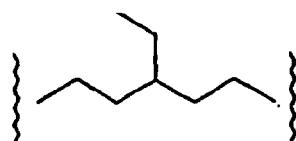
El grupo ácido principal Q<sup>2</sup> tiene una longitud de cadena, determinada por el número de átomos de cadena en la cadena continua más corta que unen el átomo N-4 del grupo piperazin-1,4-diilo y el grupo ácido carbámico, -C(=O)NHOH.

Todos los grupos alqueno tienen necesariamente una cadena de por lo menos 1 átomo. A continuación se muestran algunos ejemplos.

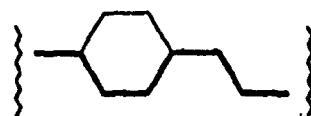
10



longitud de cadena = 4



longitud de cadena = 5

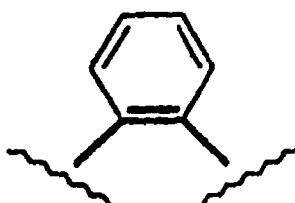


longitud de cadena = 6

20

Todos los grupos arileno, arileno-alquieno, alquieno-arileno y alquileno-arileno-alquieno tienen necesariamente una cadena de por lo menos 2 átomos. A continuación se muestran algunos ejemplos.

25



longitud de cadena = 2



longitud de cadena = 8

40 Sin desear estar unido a ninguna teoría en concreto, se cree que Q<sup>2</sup> con longitudes de cadena más cortas evitan o reducen la interacción del grupo ácido carbámico (-C=O)NHOH) con HDAC (o sus complejos) y, de este modo reducen la actividad del compuesto como inhibidor de HDAC.

En una realización,  $O^2$  tiene una cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de por lo menos 5 átomos.

En una realización, O<sup>2</sup> tiene una cadena de por lo menos 6 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de:

de 4 a 8 átomos;

de 4 a 7 átomos:

55 1466

1 4 5 6

ES 2 309 313 T3

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 5 a 6 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 4 átomos.

5 En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 5 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 6 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 7 átomos.

En una realización,  $Q^2$  tiene una cadena de 8 átomos.

En una realización, la cadena de “átomos” es una cadena de “átomos de carbono”.

15 Cabe indicar que, para realizaciones que se caracterizan por, o adicionalmente se caracterizan por, una limitación en la longitud de cadena. Los cambios correspondientes en la descripción de esa realización pueden estar implícitos. Por ejemplo, para una realización en la que (a)  $Q^2$  es un grupo alquileno  $C_{2-8}$  parcialmente insaturado y (b)  $Q^2$  tiene una cadena de 4 átomos de carbono, el término grupo “alquileno  $C_{2-8}$ ” se interpreta necesariamente, e implícitamente, como “alquileno  $C_{4-8}$ ”.

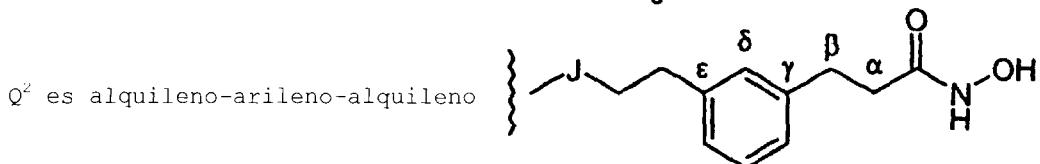
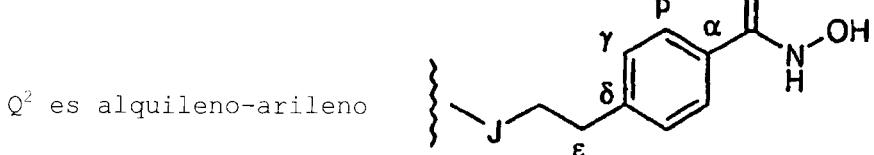
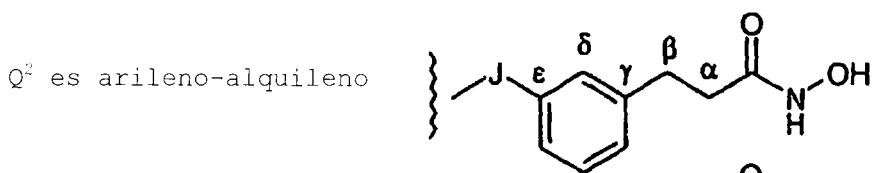
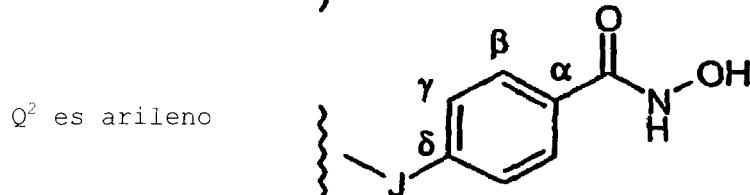
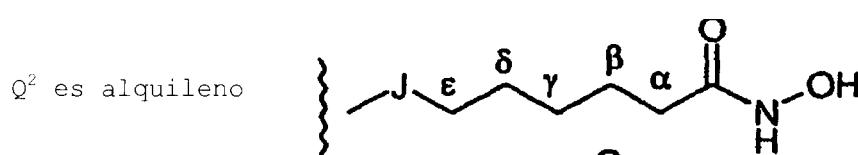
## *El grupo ácido principal $Q^2$ : Sustitución*

25 En una realización,  $Q^2$  no está sustituido.

En una realización,  $Q^2$  está opcionalmente sustituido.

En una realización,  $Q^2$  está sustituido.

30 Los átomos de la cadena del grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>, que unen J y el grupo de ácido carbámico (-C(=O)NHOH), se denominan  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , etc., empezando por el átomo de la cadena adyacente al grupo ácido carbámico. A continuación se ilustran algunos ejemplos.



# ES 2 309 313 T3

Sin desear estar unido a ninguna teoría en concreto, se cree que los grupos (por ejemplo, sustituyentes), particularmente grupos voluminosos (por ejemplo, sustituyentes), en la posición  $\alpha$ , o en cualquiera o ambas de las posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ , evitan o reducen la interacción del grupo ácido carbámico ( $-C=O)NHOH$ ) con HDAC (o sus complejos) y, de este modo reducen la actividad del compuesto como inhibidor de HDAC.

5

En una realización,  $Q^2$  está adicionalmente no sustituido en la posición  $\alpha$ .

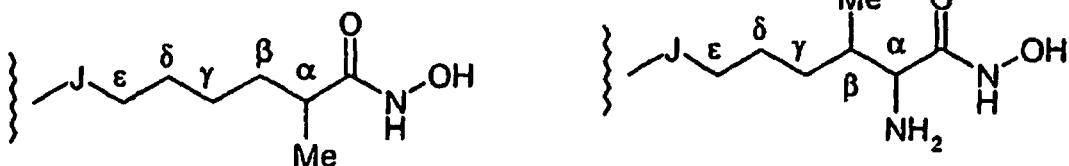
En una realización,  $Q^2$  está adicionalmente no sustituido en la posición  $\alpha$  y no sustituido en la posición  $\beta$ .

10

Cabe indicar que, en algunas realizaciones,  $Q^2$  puede tener un grupo alquíleno no lineal (por ejemplo, un alquíleno ramificado) adyacente al grupo ácido carbámico. A continuación, se muestra un ejemplo, en el que  $Q^2$  es un alquíleno C<sub>6</sub> saturado ramificado que tiene un grupo metilo en la posición  $\alpha$ . Aunque exista un grupo (es decir, un grupo metilo) en la posición  $\alpha$ , dichos compuestos son no sustituidos en la posición  $\alpha$ , ya que el grupo  $\alpha$ -metilo en sí mismo se considera parte del  $Q^2$  no sustituido. A continuación, se muestra otro ejemplo, en el que  $Q^2$  es un alquíleno C<sub>6</sub> saturado ramificado que tiene un grupo amino en la posición  $\alpha$  y un grupo metilo en la posición  $\beta$ ; dichos compuestos son  $\alpha$ -sustituidos,  $\beta$ -sustituidos.

15

20



25

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico,  $Q^2$  adicionalmente no está sustituido en la posición  $\alpha$ .

30

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH<sub>2</sub>- o =CH- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha$ ).

35

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH<sub>2</sub>- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha$ ).

40

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo =CH- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha$ ).

45

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico,  $Q^2$  adicionalmente no está sustituido en la posición  $\alpha$  y no está sustituido en la posición  $\beta$ .

50

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, o -C≡C- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha,\beta$ ).

55

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH=CH- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha,\beta$ ).

60

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha,\beta$ ).

65

En una realización, en la que  $Q^2$  es un grupo tal como se define en la presente invención (por ejemplo, alquíleno C<sub>4-8</sub>, arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>, alquíleno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>) que tiene un grupo alquíleno adyacente al grupo ácido carbámico, ese grupo alquíleno adyacente tiene un grupo -CH=CH- adyacente al grupo ácido carbámico (es decir, en la posición  $\alpha,\beta$ ).

## ES 2 309 313 T3

Entre los ejemplos de sustituyentes en Q<sup>2</sup> se incluyen, pero sin limitarse a los descritos bajo el encabezamiento “sustituyentes” siguiente.

En una realización, los sustituyentes opcionales en Q<sup>2</sup> se definen bajo el encabezamiento “El grupo ciclico, Cy: 5 fenilo opcionalmente sustituido: sustituyentes”.

### *El grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>: Alquíleno*

En una realización, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es alquíleno C<sub>4-8</sub> y está opcionalmente sustituido y tiene una 10 longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> saturado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> parcialmente insaturado. 15

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alifático.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> lineal.

20 En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> ramificado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alicíclico.

25 En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alifático saturado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> lineal saturado.

30 En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> ramificado saturado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alicíclico saturado.

35 En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alifático parcialmente insaturado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> lineal parcialmente insaturado.

35 En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> ramificado parcialmente insaturado.

En una realización Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquíleno C<sub>4-8</sub> alílico parcialmente insaturado.

40 Cabe indicar que, para realizaciones que excluyen, por ejemplo, ciertas longitudes de cadena, la ausencia de dobles enlaces carbono-carbono adyacentes, etc., debe entenderse que las especies correspondientes indicadas a continuación se excluyen de manera similar de las respectivas realizaciones descritas a continuación.

45 En una realización, Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-;

50 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

55 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

55 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

60 -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-;

65 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;

-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-

65 -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-

# ES 2 309 313 T3

-CH=CHCH=CH-;

-CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-;

5 -CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH=CH-;

10 -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH-; -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -CH=CHCH=C(CH<sub>3</sub>)-;

-C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;

15 -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -C≡CCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)C≡CCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-;

-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C≡C-; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)C≡C-;

20 -C≡CCH=CH-; -CH=CHC≡C-; -C≡CC≡C-;

-C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;

25 -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-;

-C≡CCH=CHCH=CH-; -CH=CHC≡C-CH=CH-; -CH=CHCH=CHC≡C-;

-C(CH<sub>3</sub>)=CHC≡C-; -CH=C(CH<sub>3</sub>)C≡C-; -C≡CC(CH<sub>3</sub>)=CH-; -C≡CCH=C(CH<sub>3</sub>)-;

30

(1, 4-ciclohexileno)

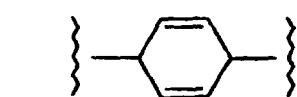


(2-ciclohexen-1,4-ileno)

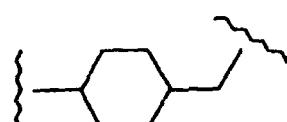


40

(2, 5-ciclohexadien-1, 4-ileno)

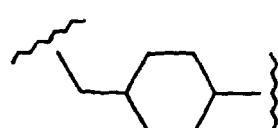


(1, 4-ciclohexileno-metileno)



50

(metileno-1, 4-ciclohexileno)



60

En una realización preferida, Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:

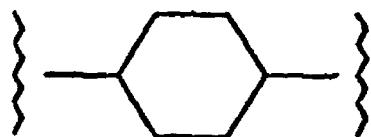
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;

65 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-;

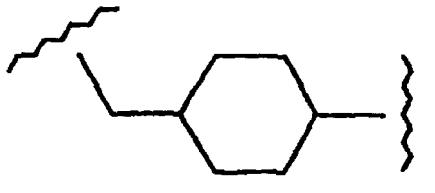
-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 10 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-;

15



20

25



30

35 En una realización preferida, Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-;  
 40 -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-;  
 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 45 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; y  
 50 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-.

En una realización preferida, Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:

55 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-; y -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-.

#### *El grupo ácido principal Q<sup>2</sup>: Arileno*

60 En una realización, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente.  
 arileno C<sub>5-20</sub> (denominado -Ar-)  
 65 y está opcionalmente sustituido,  
 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

## ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> es arileno C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>2</sup> es arileno C<sub>5-6</sub>; y está opcionalmente sustituido.

- 5 En una realización, Q<sup>2</sup> es fenileno; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>2</sup> adicionalmente tiene una longitud de cadena tal como se describe anteriormente bajo el encabezamiento “El grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>: Longitud de cadena”.

10

*El grupo ácido principal Q<sup>2</sup>*

Alquileno-arileno, arileno-alquileno y alquileno-arylano-alquileno

15

En una realización preferida, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

20

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

25

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización preferida, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

30

arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

35

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización preferida, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

40

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o

y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

45

En una realización preferida, el grupo ácido principal Q<sup>2</sup> es independientemente:

50

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

55

En una realización preferida, Q<sup>2</sup> es independientemente:

arileno C<sub>5-6</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

60

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-6</sub>; o

alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-6</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

65

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

# ES 2 309 313 T3

En una realización preferida, Q<sup>2</sup> es independientemente:

fenileno-alquíleno C<sub>1-7</sub>;

5 alquíleno C<sub>1-7</sub>-fenileno; o

alquíleno C<sub>1-7</sub>-fenileno-alquíleno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

10 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización, Q<sup>2</sup> es alquíleno C<sub>1-7</sub>-aríleno C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Q<sup>2</sup> es 15 alquíleno C<sub>1-7</sub>-aríleno C<sub>5-6</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente alquíleno C<sub>1-7</sub>-fenileno; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>2</sup> es aríleno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Q<sup>2</sup> es 20 aríleno C<sub>5-6</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido. En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente fenileno-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>2</sup> es alquíleno C<sub>1-7</sub>-aríleno C<sub>5-20</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido.

En una realización, Q<sup>2</sup> es alquíleno C<sub>1-7</sub>-aríleno C<sub>5-6</sub>-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido.

25 En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente alquíleno C<sub>1-7</sub>-fenileno-alquíleno C<sub>1-7</sub>; y está opcionalmente sustituido.

30 En los grupos anteriores aríleno-alquíleno (denominado -Ar-R<sup>Q22</sup>-), alquíleno-aríleno (denominado -R<sup>Q21</sup>-Ar-), y alquíleno-aríleno-alquíleno (denominado -R<sup>Q21</sup>-Ar-R<sup>Q22</sup>-), cada uno de R<sup>Q21</sup> y R<sup>Q22</sup> es independientemente alquíleno C<sub>1-7</sub>.

35 En una realización, en los grupos aríleno-alquíleno, alquíleno-aríleno y alquíleno-aríleno-alquíleno, cada grupo alquíleno es independientemente:

(a) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> saturado; o

40 (b) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> parcialmente insaturado; o

(c) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> alifático; o

(d) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> lineal; o

45 (e) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado; o

(f) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> alifático saturado; o

(g) un grupo alquíleno C<sub>1-7</sub> lineal saturado; o

50 (h) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado saturado; o

(i) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> alifático parcialmente insaturado; o

55 (j) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> lineal parcialmente insaturado; o

(k) un grupo alquíleno C<sub>2-7</sub> ramificado parcialmente insaturado;

y está opcionalmente sustituido.

60 En una realización, Q<sup>2</sup> adicionalmente tiene una longitud de cadena tal como se describe anteriormente bajo el encabezamiento “El grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>: Longitud de cadena”.

## Grupos alquíleno R<sup>Q21</sup> y R<sup>Q22</sup>: Ciertas realizaciones

65 Cabe indicar que, para realizaciones que excluyen, por ejemplo, ciertas longitudes de cadena, la ausencia de dobles enlaces carbono-carbono adyacentes, etc., debe entenderse que las especies correspondientes indicadas a continuación se excluyen de manera similar de las respectivas realizaciones descritas a continuación.

## ES 2 309 313 T3

En una realización, cada uno de  $R^{Q21}$  y  $R^{Q22}$  es independientemente tal como se ha definido para  $Q^1$  bajo el encabezamiento “El grupo ciclilo principal,  $Q^1$ : Alquileno: Ciertas realizaciones”.

En una realización,  $R^{Q21}$  se selecciona independientemente de:

- 5      - $\text{CH}_2-$ , -( $\text{CH}_2)_2-$ , -( $\text{CH}_2)_3-$ , -( $\text{CH}_2)_4-$ , -( $\text{CH}_2)_5-$ , -( $\text{CH}_2)_6-$ ,  
- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ ; y  
10     - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$ .

En una realización,  $R^{Q21}$  se selecciona independientemente de:

- 15     - $\text{CH}_2-$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ .

En una realización,  $R^{Q21}$  se selecciona independientemente de:

- 20     - $\text{CH}_2-$  y - $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En una realización,  $R^{Q21}$  es independientemente - $\text{CH}_2-$ .

- 25     En una realización,  $R^{Q21}$  es independientemente - $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

En una realización,  $R^{Q21}$  es independientemente - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ .

- 30     En una realización,  $R^{Q21}$  es independientemente cis - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ .  
En una realización,  $R^{Q21}$  es independientemente trans - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ .

35     En una realización,  $R^{Q21}$  se selecciona independientemente de:

- $\text{CH}_2-$ , -( $\text{CH}_2)_2-$ , -( $\text{CH}_2)_3-$ , -( $\text{CH}_2)_4-$ , -( $\text{CH}_2)_5-$ , -( $\text{CH}_2)_6-$ ;  
- $\text{CH=CH-}$ ;  
40     - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ ;  
- $\text{CH=CH-CH=CH-}$ ; y  
- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-}$ .

- 45     En una realización,  $R^{Q22}$  se selecciona independientemente de:

- 50     - $\text{CH}_2-$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , - $\text{CH=CH-}$  y - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ .

En una realización,  $R^{Q22}$  se selecciona independientemente de:

- 55     - $\text{CH}_2-$ , - $\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y - $\text{CH=CH-}$ .

*El grupo ácido principal,  $Q^2$ : Ciertas realizaciones que contienen fenileno*

En una realización,  $Q^2$  es independientemente:

- 60     fenileno;  
y está opcionalmente sustituido;  
65     y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente:

metileno-fenileno;

5 etileno-fenileno;

y está opcionalmente sustituido;

10 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente:

fenileno-metileno;

15 fenileno-etileno; o,

fenileno-etenileno (también conocido como fenileno-vinileno);

20 y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

25 En una realización, Q<sup>2</sup> es independientemente:

metileno-fenileno-metileno;

metileno-fenileno-etileno;

30 metileno-fenileno-etenileno;

etileno-fenileno-metileno;

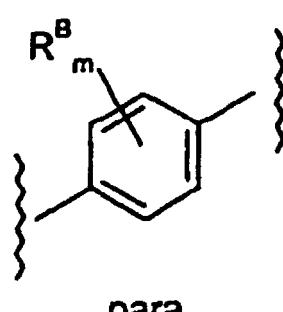
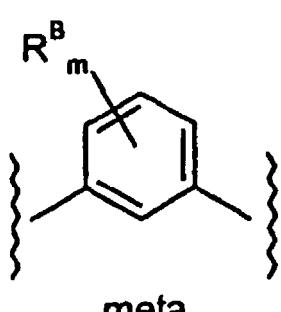
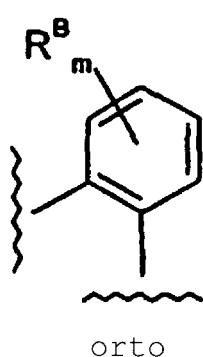
35 etileno-fenileno-etileno;

etileno-fenileno-etenileno;

40 y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

45 En los grupos anteriores fenileno, fenileno-alquileno, alquileno-fenileno y alquileno-fenileno-alquileno, la unión fenileno puede ser en orto (es decir, 1,2-), meta (es decir, 1,3-) o para (es decir, 1,4-) y el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, R<sup>B</sup>:



65 En una realización, la unión fenileno es meta o para.

En una realización, la unión fenileno es meta.

En una realización, la unión fenileno es para.

# ES 2 309 313 T3

En una realización, m es un número entero de 0 a 4.

En una realización, m es un número entero de 0 a 3.

5 En una realización, m es un número entero de 0 a 2.

En una realización, m es 0 ó 1.

10 En una realización, m es un número entero de 1 a 4.

10 En una realización, m es un número entero de 1 a 3.

15 En una realización m es 1 ó 2.

15 En una realización m es 4.

En una realización m es 3.

20 En una realización m es 2.

En una realización m es 1.

En una realización m es 0.

25 En una realización, el grupo fenileno no está sustituido.

30 En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido.

30 En una realización, el grupo fenileno está sustituido.

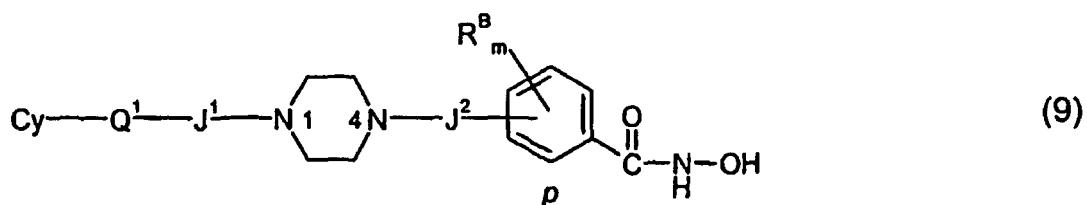
35 Entre los ejemplos de sustituyentes, R<sup>B</sup>, se incluyen, pero sin limitarse a, los descritos bajo el encabezamiento “Sustituyentes” siguiente.

En una realización, los sustituyentes, R<sup>B</sup>, son tal como se definen bajo el encabezamiento “El grupo ciclilo, Cy: Fenilo opcionalmente sustituidos: Sustituyentes”.

40 Entre los ejemplos de sustituyentes preferidos, R<sup>B</sup>, se incluyen, pero sin limitarse a, los siguientes: fluoro, cloro, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, epoxi, isopropoxi, metilito, amino, dimetilamino, dietilamino, morfolino, acetamido, nitro y fenilo.

45 En una realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula, en la que Q<sup>2</sup> es para-arileno:

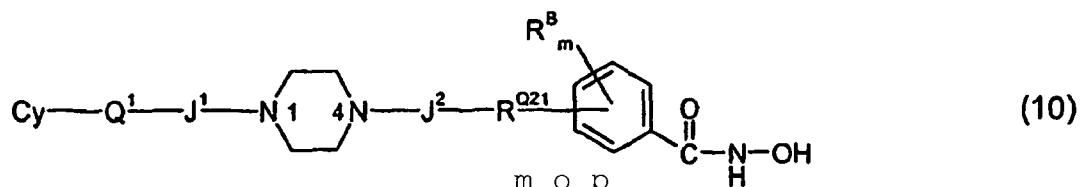
45



55

En una realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula, en la que Q<sup>2</sup> es alquileno-meta/para-arileno:

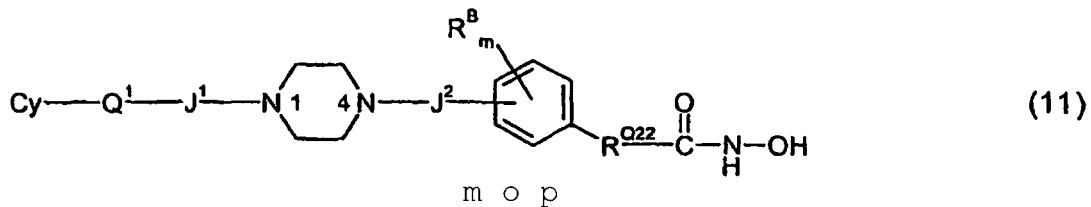
60



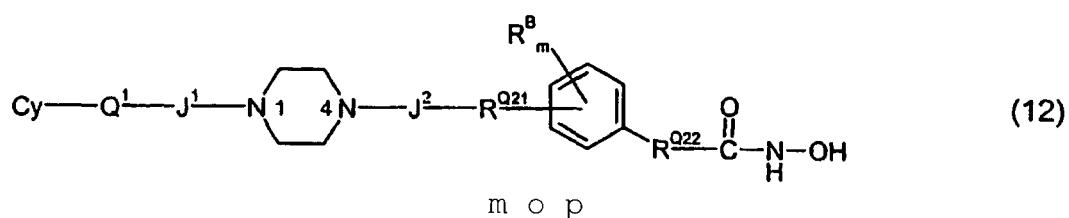
65

ES 2 309 313 T3

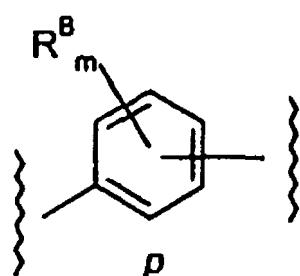
En una realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula, en la que Q<sup>2</sup> es arileno-meta/para-alquíleno:



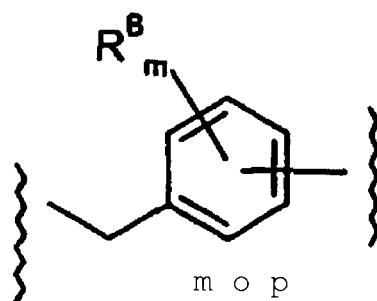
En una realización, los compuestos tienen la siguiente fórmula, en la que Q<sup>2</sup> es alquíleno-arileno-meta/para-alquíleno:



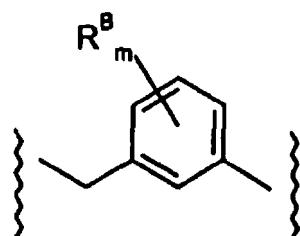
25 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “para-fenileno”):



40 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-meta/para-fenileno”):



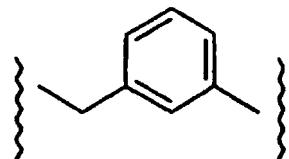
55 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-metilo-fenileno”):



ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-meta-fenileno no sustituido”):

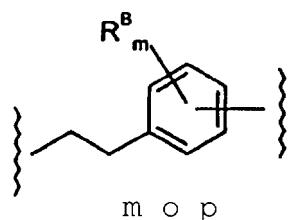
5



10

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-meta/para-fenileno”):

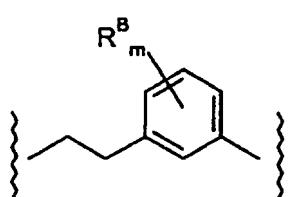
15



25

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-meta-fenileno”):

30

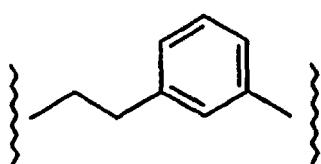


35

40

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-meta-fenileno no sustituido”):

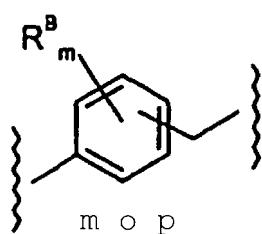
45



50

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta/para-metileno”):

55



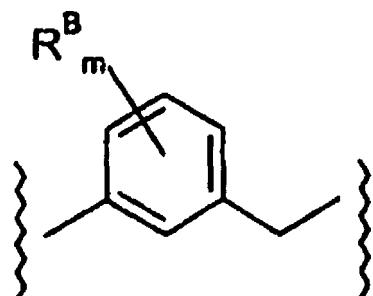
60

65

ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-metileno”):

5

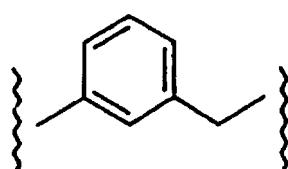


10

15

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-metileno no sustituido”):

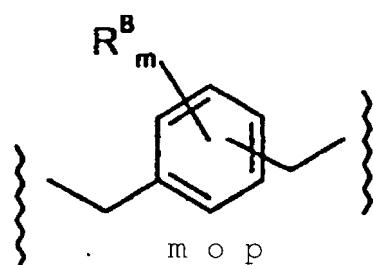
20



25

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-fenileno-metila/para-metileno”):

30

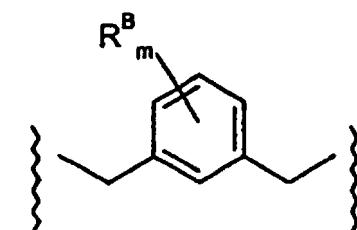


35

40

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-fenileno-metila-metileno”):

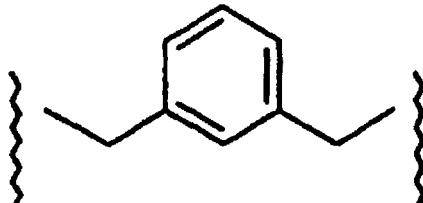
45



50

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-fenileno-metila-metileno no sustituido”):

60

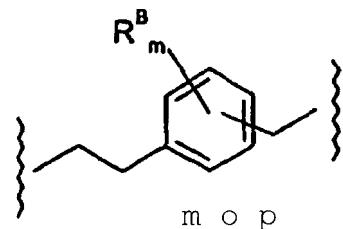


65

ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta/para-metileno”):

5



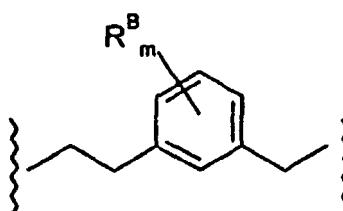
10

15

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta-metileno”):

20

25



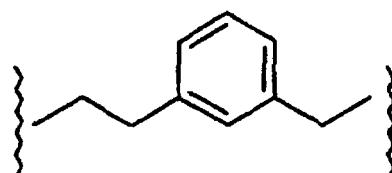
20

25

30

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta-metileno no sustituido”):

35



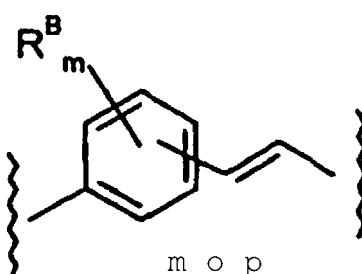
40

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta/para-trans-etenileno”):

45

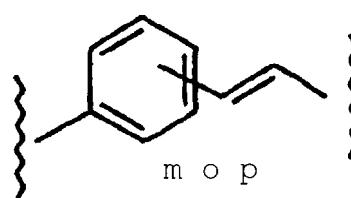
50

55



60

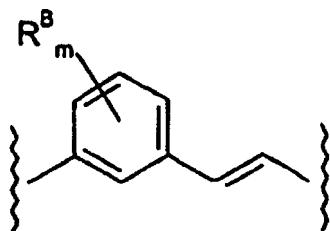
65



ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-trans-etenileno”):

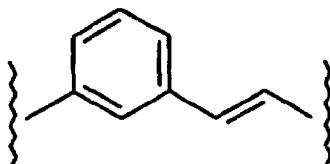
5



10

15 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-trans-etenileno no sustituido”):

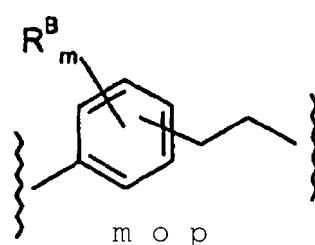
20



25

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta/para-etenileno”):

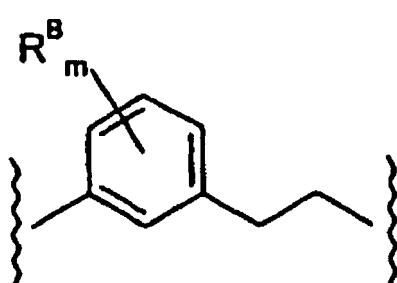
30



35

40 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-etileno”):

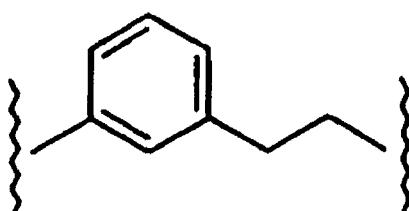
45



50

55 En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “fenileno-meta-etileno no sustituido”):

60

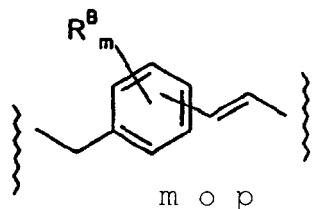


65

ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metíleno-fenileno-meta/para-trans-etenileno”):

5

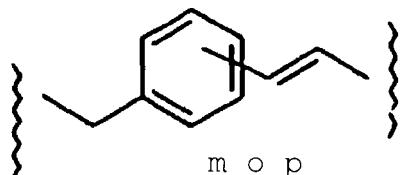


10

15

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metíleno-fenileno-meta/para-trans-etenileno no sustituido”):

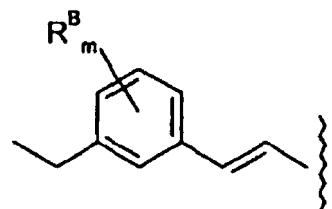
20



25

30

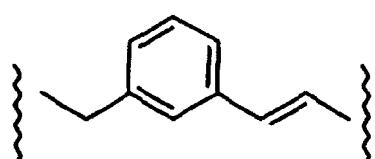
35



40

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metíleno-fenileno-meta/trans-etenileno no sustituido”):

45

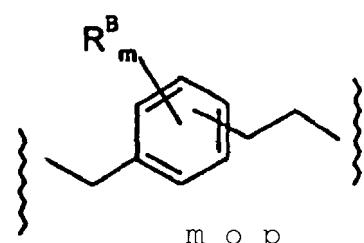


50

55

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metíleno-fenileno-meta/para-etileno”):

60

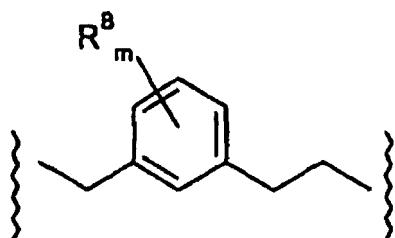


65

ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-fenileno-metilenos”):

5

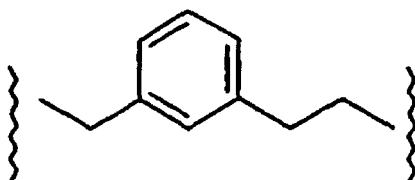


10

15

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “metileno-fenileno-metilenos no sustituidos”):

20

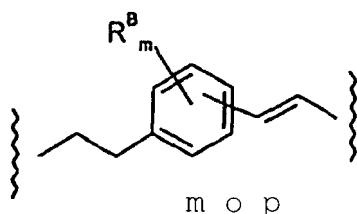


25

30

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-metila/para-trans-etenileno”):

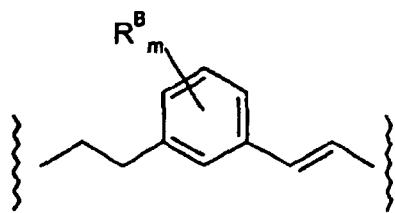
35



40

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-metila/trans-etenileno”):

45

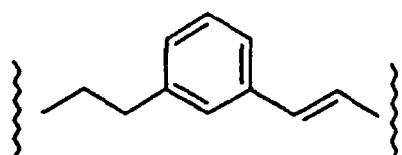


50

55

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-metila/trans-etenileno no sustituido”):

60

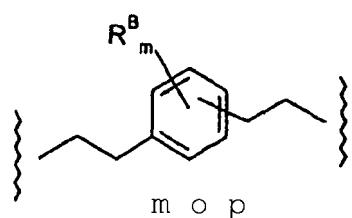


65

ES 2 309 313 T3

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta/para-etileno”):

5

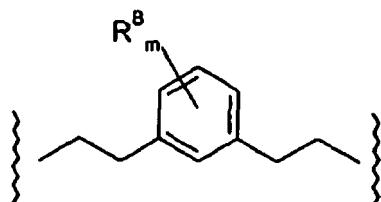


10

15

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta-  
etileno”):

20

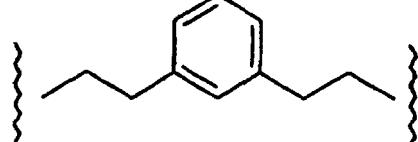


25

30

En una realización, Q<sup>2</sup> tiene la siguiente fórmula (referido en la presente invención como “etileno-fenileno-meta-  
etileno no sustituido”):

35



40

En una realización, Q<sup>2</sup> adicionalmente tiene una longitud de cadena tal como se describe anteriormente bajo el  
encabezamiento “El grupo ácido principal, Q<sup>2</sup>: Longitud de cadena”.

45

50

(Tabla pasa a página siguiente)

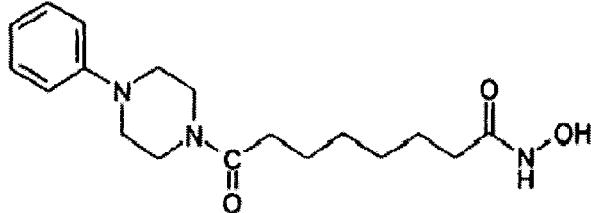
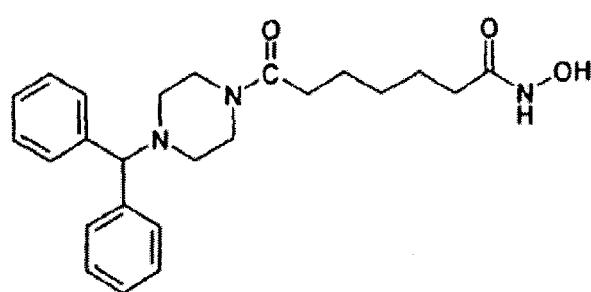
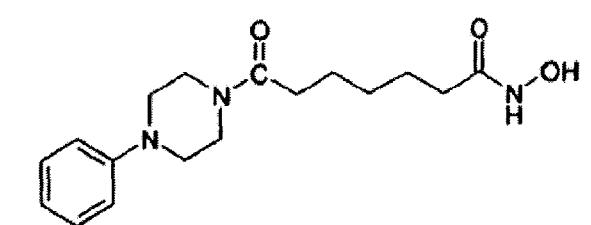
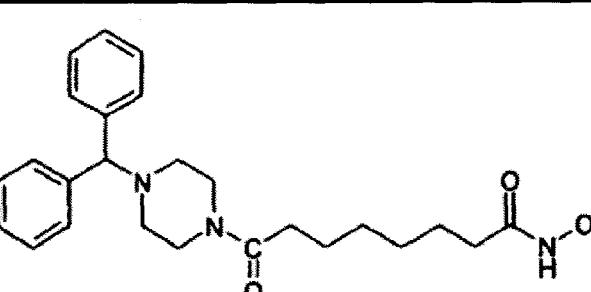
55

60

65

**Ejemplos de realizaciones específicas**

Algunas realizaciones individuales de la presente invención incluyen los siguientes compuestos.

5			
10	(1)		PX117402 (Ejemplo 140)
15	(2)		PX117403 (Ejemplo 141)
20	(3)		PX117404 (Ejemplo 142)
25	(4)		PX117764 (Ejemplo 143)
30			
35			
40			
45			
50			

55

60

65

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	<p>(5)</p>	PX117768  (Ejemplo 144)
	<p>(6)</p>	PX118490  (Ejemplo 40)
	<p>(7)</p>	PX118491  (Ejemplo 41)
	<p>(8)</p>	PX118791  (Ejemplo 145)
	<p>(9)</p>	PX118792  (Ejemplo 146)

55

60

65

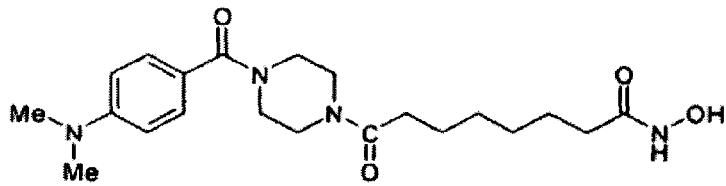
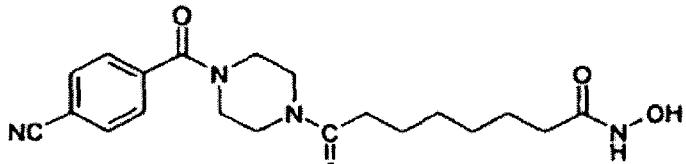
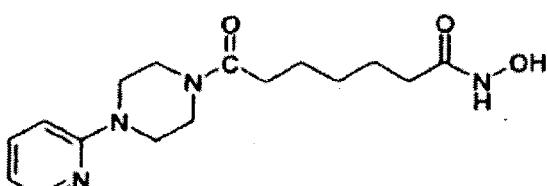
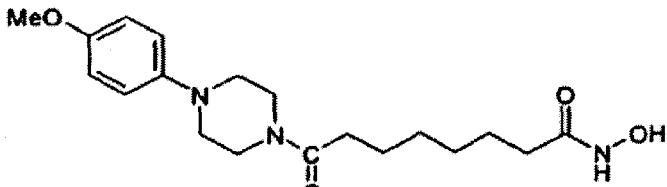
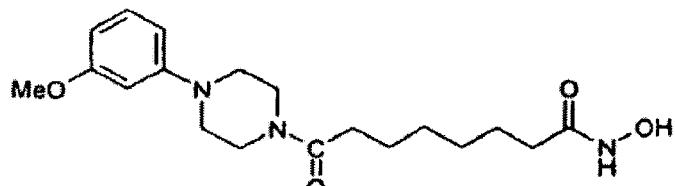
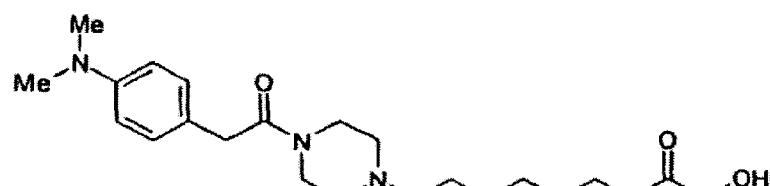
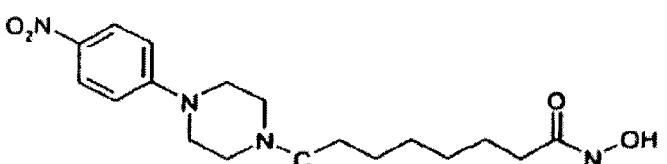
ES 2 309 313 T3

5	(10)		PX118793 (Ejemplo 147)
10	(11)		PX118794 (Ejemplo 148)
15	(12)		PX118807 (Ejemplo 45)
20	(13)		PX118810 (Ejemplo 42)
25	(14)		PX118811 (Ejemplo 43)
30	(15)		PX118812 (Ejemplo 44)
35	(16)		PX118830 (Ejemplo 149)
40	(17)		PX118831 (Ejemplo 150)
45			
50			
55			

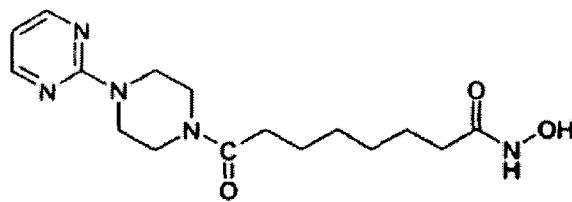
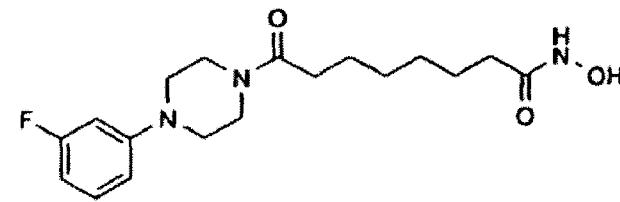
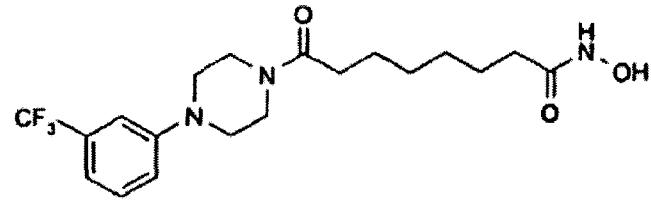
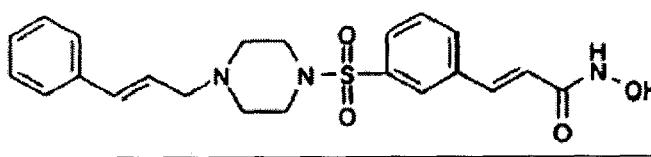
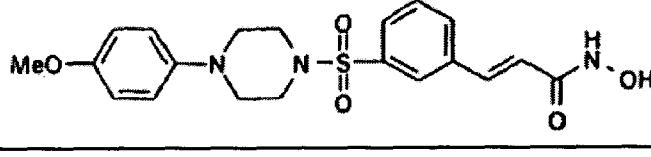
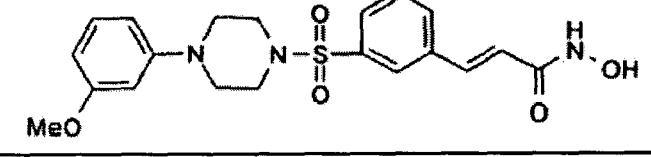
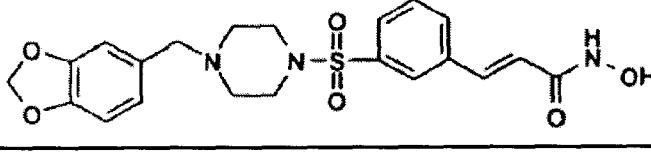
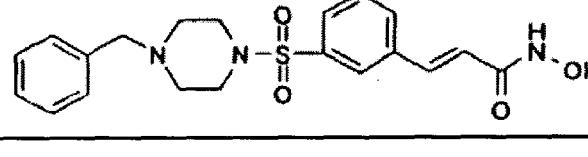
60

65

## ES 2 309 313 T3

5	(18)		PX118832 (Ejemplo 151)
10	(19)		PX118844 (Ejemplo 163)
15	(20)		PX118845 (Ejemplo 164)
20	(21)		PX118846 (Ejemplo 152)
25	(22)		PX118847 (Ejemplo 153)
30	(23)		PX118848 (Ejemplo 165)
35	(24)		PX118849 (Ejemplo 154)
40			
45			
50			
55			
60			

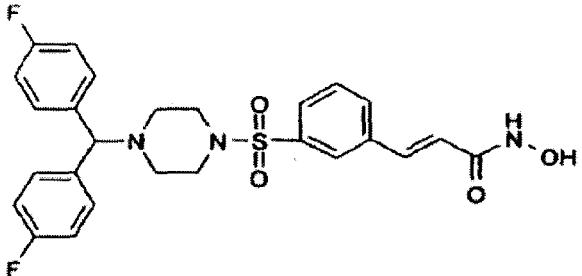
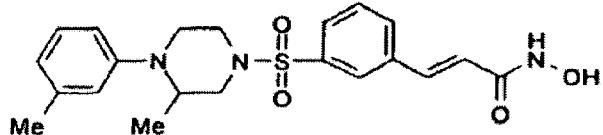
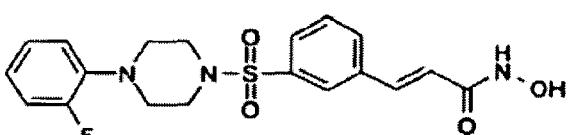
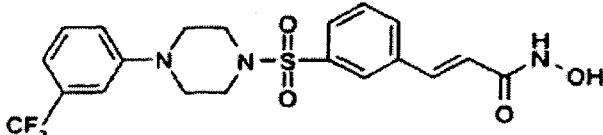
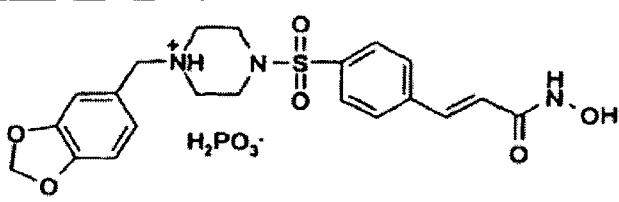
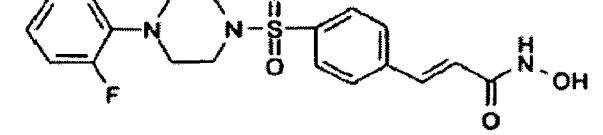
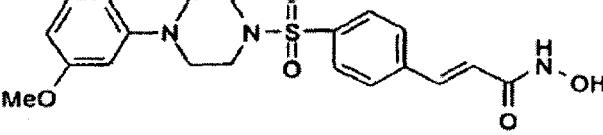
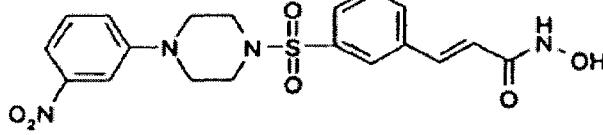
## ES 2 309 313 T3

		PX118850 (Ejemplo 166)
5	(25) 	
10	(26) 	PX118859 (Ejemplo 174)
15	(27) 	PX118860 (Ejemplo 175)
20	(28) 	PX118870 (Ejemplo 52)
25	(29) 	PX118871 (Ejemplo 53)
30	(30) 	PX118872 (Ejemplo 54)
35	(31) 	PX118873 (Ejemplo 55)
40	(32) 	PX118874 (Ejemplo 56)
45		
50		
55		

60

65

ES 2 309 313 T3

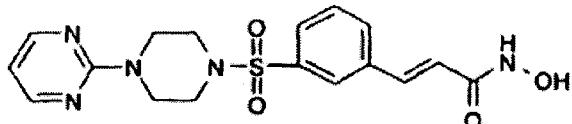
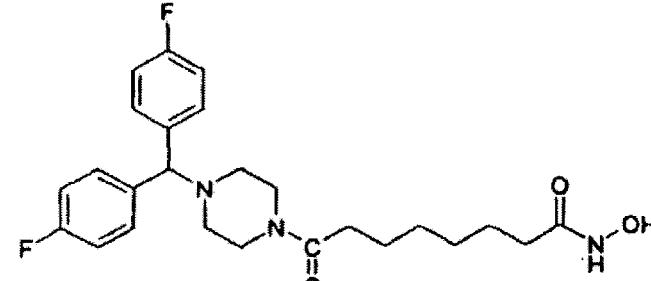
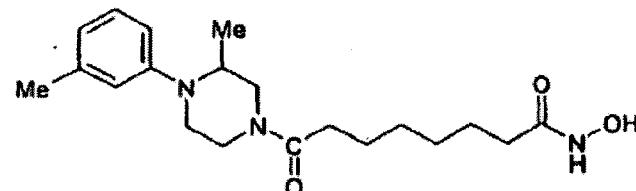
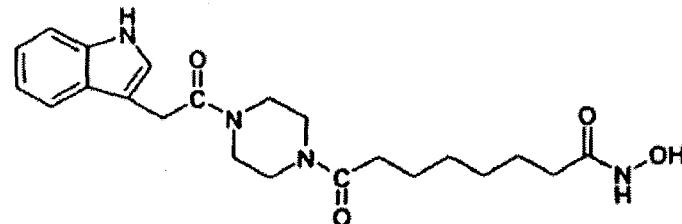
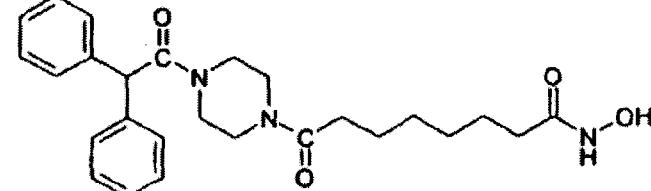
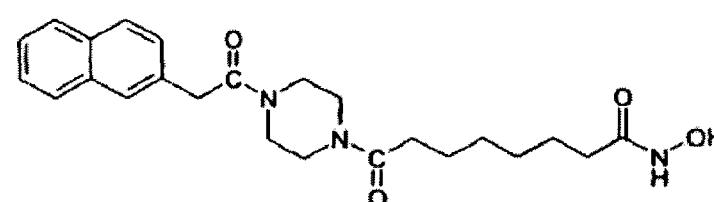
		PX118875
5	(33) 	(Ejemplo 57)
10		
15	(34) 	PX118876 (Ejemplo 58)
20		
25	(35) 	PX118877 (Ejemplo 59)
30		
35	(36) 	PX118878 (Ejemplo 60)
40		
45	(37) 	PX118882 (Ejemplo 72)
50		
55	(38) 	PX118891 (Ejemplo 74)
60		
65	(39) 	PX118892 (Ejemplo 75)
70		
75	(40) 	PX118893 (Ejemplo 61)

60

65

## ES 2 309 313 T3

5

(41)		PX118894 (Ejemplo 62)
(42)		PX118898 (Ejemplo 176)
(43)		PX118899 (Ejemplo 177)
(44)		PX118900 (Ejemplo 178)
(45)		PX118901 (Ejemplo 179)
(46)		PX118902 (Ejemplo 180)

5

10

15

20

25

30

35

40

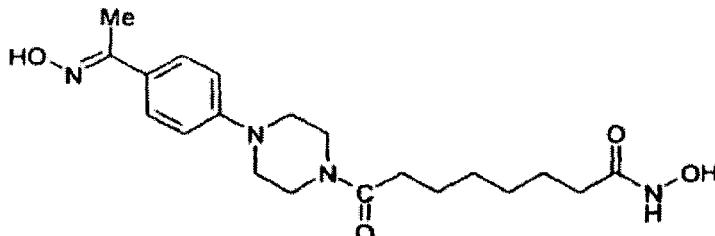
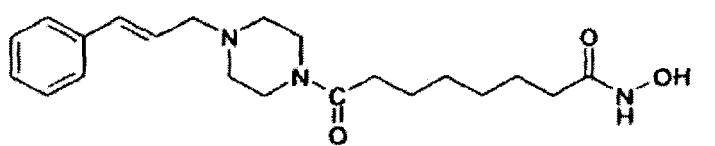
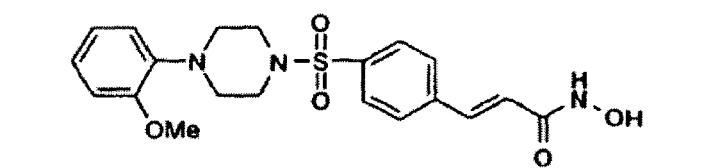
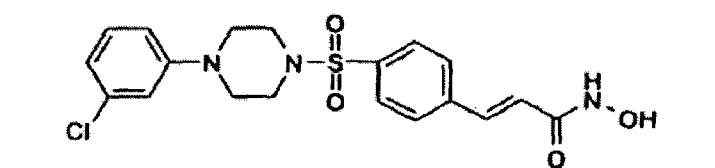
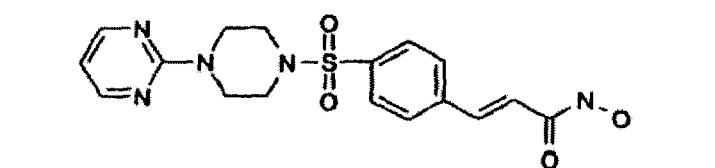
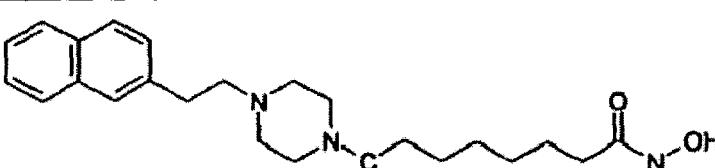
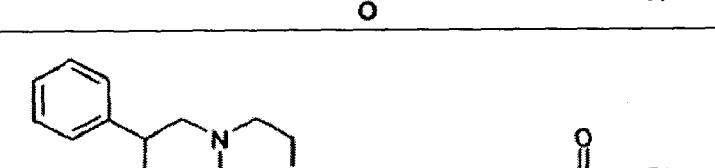
45

50

55

60

65

		PX118903
5	(47)	
10		(Ejemplo 181)
15	(48)	
20	(49)	
25	(50)	
30	(51)	
35	(52)	
40	(53)	
45		PX118908
50		(Ejemplo 183)
55		PX118909
60		(Ejemplo 184)

ES 2 309 313 T3

(54)		PX118910 (Ejemplo 79)
(55)		PX118911 (Ejemplo 80)
(56)		PX118913 (Ejemplo 63)
(57)		PX118914 (Ejemplo 64)
(58)		PX118918 (Ejemplo 73)
(59)		PX118927 (Ejemplo 155)
(60)		PX118928 (Ejemplo 167)

60

65

ES 2 309 313 T3

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60	<p>(61)</p> <p>PX118929 (Ejemplo 168)</p>
	<p>(62)</p> <p>PX118930 (Ejemplo 156)</p>
	<p>(63)</p> <p>PX118931 (Ejemplo 157)</p>
	<p>(64)</p> <p>PX118932 (Ejemplo 158)</p>
	<p>(65)</p> <p>PX118933 (Ejemplo 46)</p>
	<p>(66)</p> <p>PX118934 (Ejemplo 48)</p>
	<p>(67)</p> <p>PX118935 (Ejemplo 49)</p>
	<p>(68)</p> <p>PX118937 (Ejemplo 70)</p>

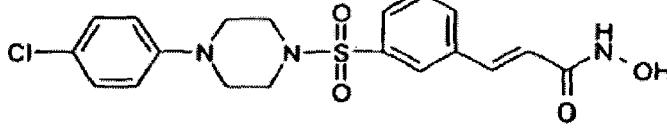
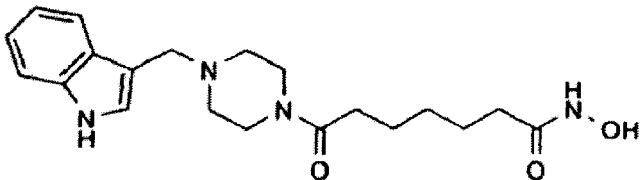
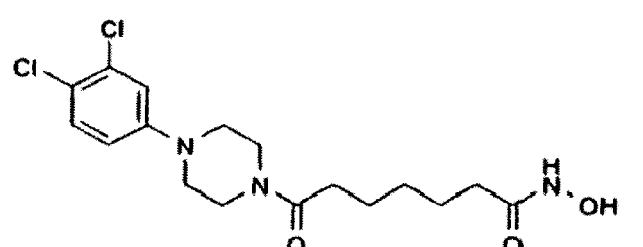
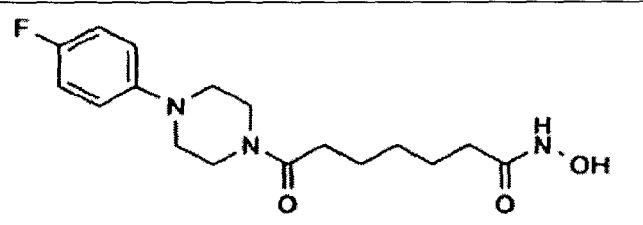
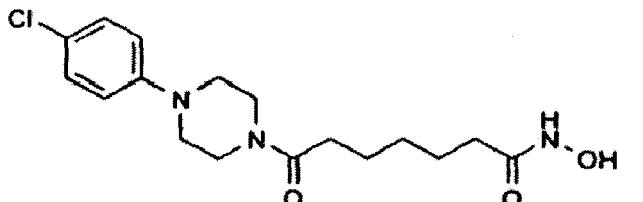
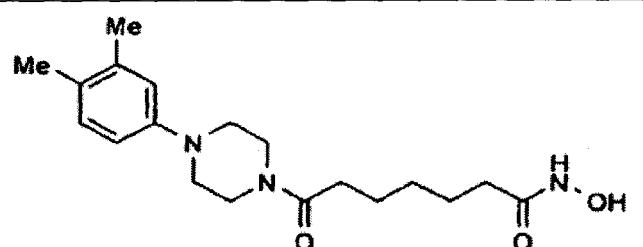
## ES 2 309 313 T3

5	(69)		PX118951 (Ejemplo 47)
10	(70)		PX118965 (Ejemplo 71)
15	(71)		PX118967 (Ejemplo 159)
20	(72)		PX118968 (Ejemplo 169)
25	(73)		PX118969 (Ejemplo 170)
30	(74)		PX118970 (Ejemplo 171)
35	(75)		PX118971 (Ejemplo 50)

60

65

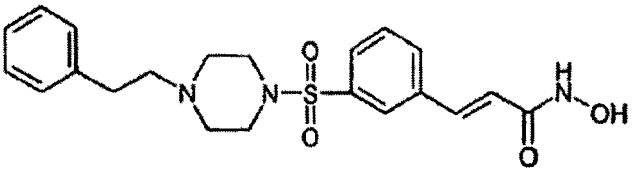
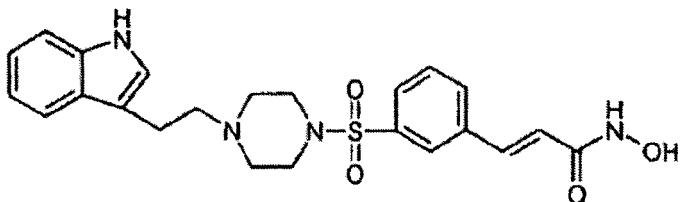
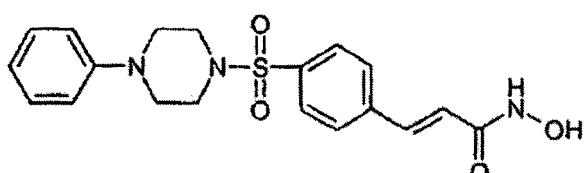
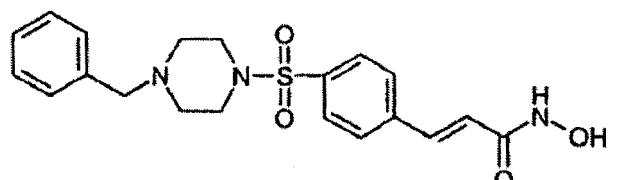
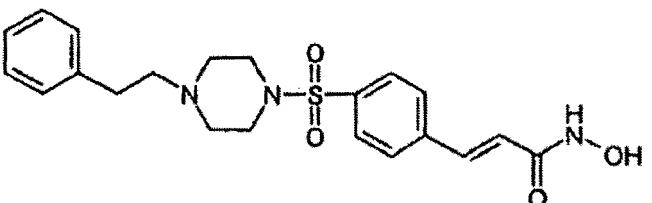
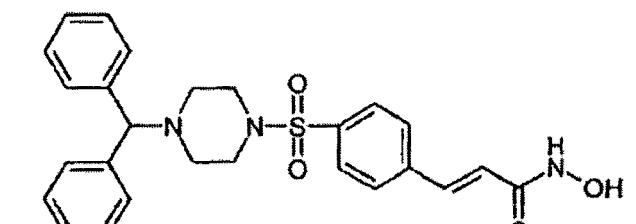
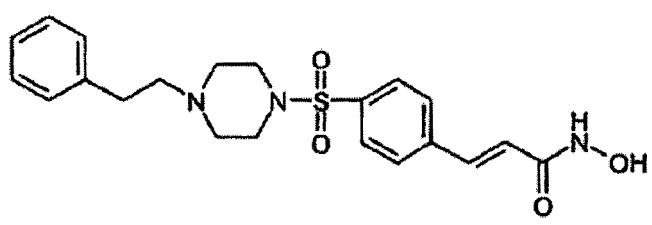
## ES 2 309 313 T3

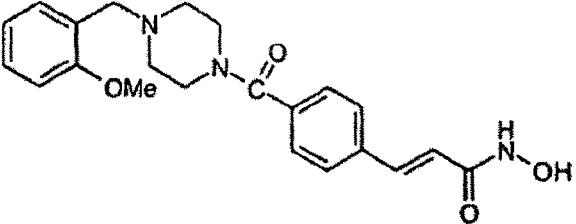
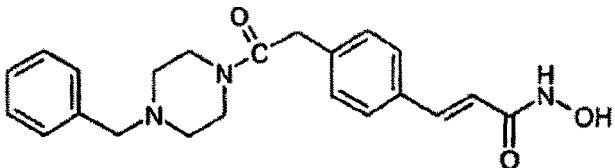
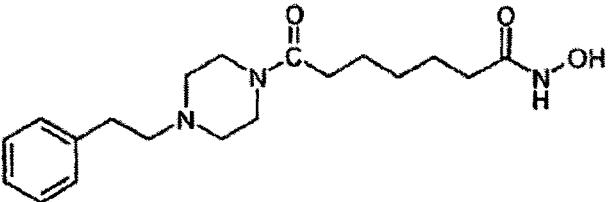
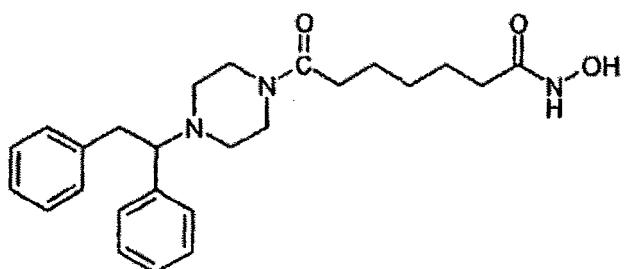
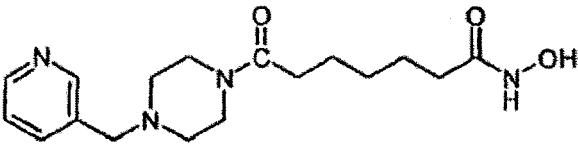
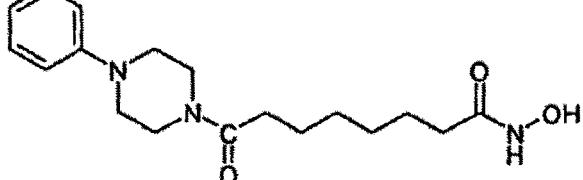
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50	<p>(76) </p> <p>(77) </p> <p>(78) </p> <p>(79) </p> <p>(80) </p> <p>(81) </p>	<p>PX118972 (Ejemplo 51)</p> <p>PX118978 (Ejemplo 172)</p> <p>PX118989 (Ejemplo 160)</p> <p>PX118990 (Ejemplo 161)</p> <p>PX118991 (Ejemplo 162)</p> <p>PX118994 (Ejemplo 173)</p>
---	--	--

55

60

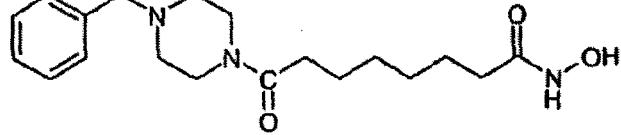
65

5	82.		
10	83.		
15	84.		
20	85.		
25	86.		
30	87.		
35	88.		

5	
89.	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	

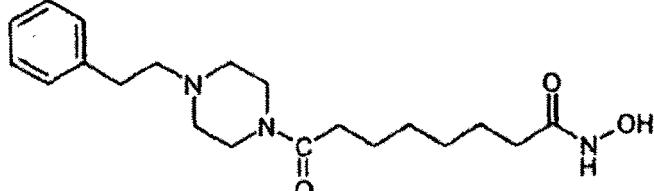
5

96.



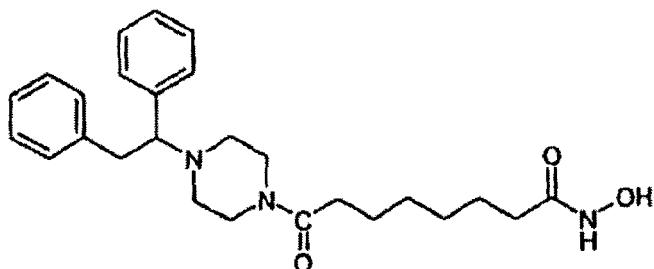
10

97.



15

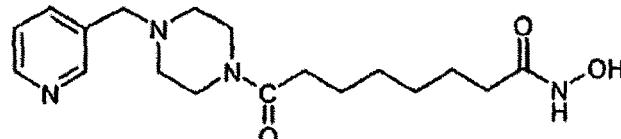
98.



20

25

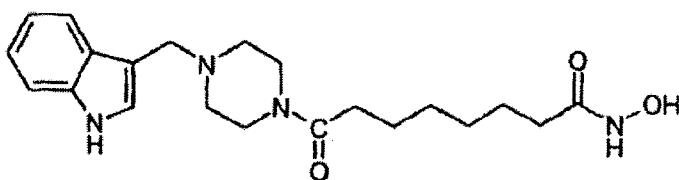
99.



30

35

100.



45

Cabe indicar que, cuando los ejemplos anteriores son sales (por ejemplo, PX118932, PX118882), también se pueden preparar otros análogos de sales.

50

Términos químicos  
Los términos “carbo”, “carbil”, “hidrocarbo”, e “hidrocarbil”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a compuestos y/o grupos que tienen únicamente átomos de carbono e hidrógeno (pero véase, “carbocíclico” a continuación).

55

El término “hetero”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen por lo menos un heteroátomo, por ejemplo, heteroátomos multivalentes (que también son adecuados como heteroátomos en anillos), tales como boro, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y selenio (más habitualmente nitrógeno, oxígeno y azufre), y heteroátomos monovalentes, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

60

El término “saturado”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos y/o grupos que no tienen dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono.

El término “insaturado”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen por lo menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

65

El término “alifático”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos y/o grupos que son lineales o ramificados, pero no cíclicos (también conocidos como grupos “acíclicos” o “de cadena abierta”).

## ES 2 309 313 T3

El término “anillo”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo cerrado de 3 a 10 átomos unidos covalentemente, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono unidos covalentemente, aún más preferiblemente de 5 a 6 átomos unidos covalentemente. Un anillo puede ser un anillo alicíclico o un arillo aromático. El término “anillo alicíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un anillo que no es un anillo aromático.

5 El término “anillo carbocíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un anillo en el que todos los átomos del anillo son átomos de carbono.

10 El término “anillo carboaromático”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un anillo aromático en el que todos los átomos del anillo son átomos de carbono.

15 El término “anillo heterocíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un anillo en el que por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo multivalente de anillo, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, silicio, oxígeno o azufre, aunque más habitualmente nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene de 1 a 4 heteroátomos.

20 El término “compuesto cíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que tiene por lo menos un anillo. El término “ciclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto cíclico.

25 Cuando un compuesto cíclico tiene dos o más anillos, éstos pueden estar fusionados (por ejemplo, como en el naftaleno), con un puente (por ejemplo, como en norbornano), espiro (por ejemplo, como en espiro[3,3]heptano), o una combinación de los mismos. A los compuestos cíclicos con un anillo se puede hacer referencia como “monocíclico” o “mononuclear”, mientras que a los compuestos cíclicos con dos o más anillos se les puede hacer referencia como “polícíclico” o “polinuclear”.

El término “compuesto carbocíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que sólo tiene un anillo o anillos carbocíclicos.

30 El término “compuesto heterocíclico”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene por lo menos un anillo heterocíclico.

35 El término “compuesto aromático”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene por lo menos un anillo aromático.

El término “compuesto carboaromático”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que sólo tiene un anillo o anillos carboaromáticos.

40 El término “compuesto heteroaromático”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene por lo menos un anillo heteroaromático.

El término “sustituyentes monodentados”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen un punto de unión covalente.

45 El término “sustituyentes monodentados monovalentes”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen un punto de unión covalente, pero a través de un doble o triple enlace. Entre los ejemplos de dichos sustituyentes se incluyen oxo, imino, alquilideno, y alquilidino.

50 El término “sustituyentes bidentados”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen dos puntos de unión covalente y que actúan como un grupo de unión entre otros dos grupos. Entre los ejemplos de dichos sustituyentes se incluyen alquileno y arileno.

### Sustituyentes

55 La frase “opcionalmente sustituido”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo principal que puede estar no sustituido o puede estar sustituido.

60 A menos que se especifique lo contrario, el término “sustituido”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo principal que contiene uno o más sustituyentes. El término “sustituyente” se utiliza en la presente invención en el sentido habitual y se refiere a un grupo químico que está unido o agregado covalentemente a, o si es el caso, fusionado a un grupo principal. Se conoce una gran variedad de sustituyentes, y también se conocen procedimientos para su formación e introducción en una variedad de grupos principales.

65 Los sustituyentes se describen con más detalle a continuación.

Alquilo: El término “alquilo”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a

## ES 2 309 313 T3

20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. De este modo, el término “alquilo” incluye las subclases alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, etc., descritos a continuación.

5 En este contexto, los prefijos (por ejemplo, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-7</sub>, C<sub>1-20</sub>, C<sub>2-7</sub>, C<sub>3-7</sub>, etc.) indican el número de átomos de carbono o un intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C<sub>1-4</sub>”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen alquilo C<sub>1-4</sub> (“alquilo inferior”), alquilo C<sub>1-7</sub> y alquilo C<sub>1-20</sub>.

10 Entre los ejemplos de grupos alquilo saturados (no sustituidos) se incluyen, pero sin limitarse a, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), propilo (C<sub>3</sub>), butilo (C<sub>4</sub>), pentilo (C<sub>5</sub>), hexilo (C<sub>6</sub>), heptilo (C<sub>7</sub>), octilo (C<sub>8</sub>), nonilo (C<sub>9</sub>), decilo (C<sub>10</sub>), undecilo (C<sub>11</sub>), dodecilo (C<sub>12</sub>), tridecilo (C<sub>13</sub>), tetradecilo (C<sub>14</sub>), pentadecilo (C<sub>15</sub>) y eicodecilo (C<sub>20</sub>).

15 Entre los ejemplos de grupos alquilo lineales saturados (no sustituidos) se incluyen, pero sin limitarse a, metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (amilo) (C<sub>5</sub>), n-hexilo (C<sub>6</sub>), y n-heptilo (C<sub>7</sub>).

Entre los ejemplos de grupos alquilo ramificados saturados (no sustituidos) se incluyen, pero sin limitarse a, iso-propilo (C<sub>3</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), tert-butilo (C<sub>4</sub>), iso-pentilo (C<sub>5</sub>) y neo-pentilo (C<sub>5</sub>).

20 Cicloalquilo: El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que también es un grupo ciclico; es decir, un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un compuesto hidrocarburo cíclico (carbocíclico), cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo.

25 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados (no sustituidos) se incluyen, pero sin limitarse a, los derivados de ciclopropano (C<sub>3</sub>), ciclobutano (C<sub>4</sub>), ciclopentano (C<sub>5</sub>), ciclohexano (C<sub>6</sub>), cicloheptano (C<sub>7</sub>), norbomano (C<sub>7</sub>), norpinano (C<sub>7</sub>), norcarano (C<sub>7</sub>), adamantano (C<sub>10</sub>) y decalina (decahidronaftaleno) (C<sub>10</sub>).

30 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados (sustituidos), a los que también se refieren en la presente invención como grupos “alquil-cicloalquilo” se incluyen, pero sin limitarse a, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, y dimetilciclohexilo, mentano, tujano, carano, pinano, bornano, norcarano y canfeno.

35 Entre los ejemplos de grupos alquenilo cílicos insaturados (sustituidos), a los que también se refieren en la presente invención como grupos “alquil-cicloalquenilo” se incluyen, pero sin limitarse a, metilciclopropenilo, dimetilciclopropenilo, metilciclobutenilo, dimetilciclobutenilo, metilciclopentenilo, dimetilciclopentenilo, metilciclohexenilo, y dimetilciclohexenilo.

40 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo (sustituidos), con uno o más de los otros anillos fusionados al grupo cicloalquilo parental, se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de: indeno (C<sub>9</sub>), indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C<sub>9</sub>), tetralina (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C<sub>10</sub>), acenafteno (C<sub>12</sub>), fluoreno (C<sub>13</sub>), fenáleno (C<sub>13</sub>), acefanantreno (C<sub>15</sub>), aceantreno (C<sub>16</sub>). Por ejemplo, el 2H-inden-2-ilo es un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub> con un sustituyente (fenilo) fusionado al mismo.

45 Alquenilo: El término “alquenilo”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos alquenilo se incluyen alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquenilo C<sub>2-20</sub>.

50 Entre los ejemplos de grupos alquenilo insaturados (no sustituidos) se incluyen, pero sin limitarse a, etenilo (vinilo, -CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH=CH-CH<sub>3</sub>), 2-propenilo (alilo, -CH-CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), butenilo (C<sub>4</sub>), pentenilo (C<sub>5</sub>) y hexenilo (C<sub>6</sub>).

55 Entre los ejemplos de grupos alquenilo cílicos insaturados (no sustituidos), a los que también se refieren en la presente invención como grupos “cicloalquenilo”, se incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>) y ciclohexenilo (C<sub>6</sub>).

60 Alquinilo: El término “alquinilo”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Entre los ejemplos de grupos alquinilo se incluyen alquinilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-20</sub>.

Entre los ejemplos de grupos alquinilo insaturados (no sustituidos) se incluye, pero sin limitarse a, etinilo (etinilo, -C≡CH), y 2-propinilo (propargilo -CH<sub>2</sub>-C≡CH).

65 Alquilideno: El término “alquilideno”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monodentado divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado, o

# ES 2 309 313 T3

totalmente insaturado. Entre los ejemplos de grupos alquilideno se incluyen alquilideno C<sub>1-4</sub>, alquilideno C<sub>1-7</sub>, alquilideno C<sub>1-20</sub>.

Entre los ejemplos de grupos alquilideno se incluyen, pero sin limitarse a, metilideno (=CH<sub>2</sub>), etilideno (=CH-CH<sub>3</sub>), vinilideno (=C=CH<sub>2</sub>) e isopropilideno (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Un ejemplo de un alquilideno sustituido es bencilideno (=CH-Ph).

Alquilidino: El término “alquilidino”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monodenitado trivalente obtenido mediante la eliminación de tres átomos de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Entre los ejemplos de grupos alquilidino se incluyen alquilidino C<sub>1-4</sub>, alquilidino C<sub>1-7</sub>, alquilidino C<sub>1-20</sub>.

Entre los ejemplos de grupos alquilidino se incluyen, pero sin limitarse a, metilidino (≡CH) y etilidino (≡C-CH<sub>3</sub>), vinilideno (=C=CH<sub>2</sub>) e isopropilideno (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Carbociclico: El término “carbociclico”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo en el anillo de un compuesto carbocíclico, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) indican el número de átomos en el anillo, o el intervalo del número de átomos en el anillo. Por ejemplo, el término “carbocíclico C<sub>5-6</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo carbociclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Entre los ejemplos de grupos carbociclico se incluyen carbocíclico C<sub>3-20</sub>, carbociclico C<sub>3-10</sub>, carbocíclico C<sub>5-10</sub>, carbociclico C<sub>3-7</sub> y carbociclico C<sub>5-7</sub>.

Entre los ejemplos de grupos carbociclico se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos descritos anteriormente como grupos cicloalquilo; y aquellos descritos a continuación como grupos carboarilo.

Heterociclico: El término “heterociclico” tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo del anillo de un compuesto heterocíclico, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (amenos que se especifique lo contrario), de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos del anillo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos del anillo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>3-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) indican el número de átomos en el anillo, o el intervalo del número de átomos en el anillo, tanto átomos de carbono como heteroátomos. Por ejemplo, el término “heterociclico C<sub>5-6</sub>”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo heterociclico que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Entre los ejemplos de grupos heterociclico se incluyen heterociclico C<sub>3-20</sub>, heterociclico C<sub>3-7</sub>, heterociclico C<sub>5-7</sub> y heterociclico C<sub>5-6</sub>.

Entre los ejemplos de grupos heterociclico monocíclicos (no aromáticos) se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de:

N<sub>1</sub>: aziridina (C<sub>3</sub>), azetidina (C<sub>4</sub>), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C<sub>5</sub>), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C<sub>5</sub>), 2H-pirrol o 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C<sub>5</sub>), piperidina (C<sub>6</sub>), dihidropiridina (C<sub>6</sub>), tetrahidropiridina (C<sub>6</sub>), azepina (C<sub>7</sub>);

O<sub>1</sub>: oxirano (C<sub>3</sub>), oxetano (C<sub>4</sub>), oxolano (tetrahidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxola (dihidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxano (tetrahidropirano) (C<sub>6</sub>), dihidropirano (C<sub>6</sub>), pirano (C<sub>6</sub>), oxepina (C<sub>7</sub>);

S<sub>1</sub>: tiirano (C<sub>3</sub>), tietano (C<sub>4</sub>), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C<sub>5</sub>), tiano (tetrahidrotiopirano) (C<sub>6</sub>), tiepano (C<sub>7</sub>);

O<sub>2</sub>: dioxolano (C<sub>5</sub>), dioxano (C<sub>6</sub>) y dioxepano (C<sub>7</sub>);

O<sub>3</sub>: trioxano (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidina (C<sub>5</sub>), pirazolidina (diazolidina) (C<sub>5</sub>), imidazolina (C<sub>5</sub>), pirazolina (dihidropirazol) (C<sub>5</sub>), pipera-  
zina (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: tetrahidrooxazol (C<sub>5</sub>), dihidrooxazol (C<sub>5</sub>), tetrahidroisoxazol (C<sub>5</sub>), dihidroisoxazol (C<sub>5</sub>), morfolina (C<sub>6</sub>), tetrahidrooxazina (C<sub>6</sub>), dihidrooxazina (C<sub>6</sub>), oxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazolina (C<sub>5</sub>), tiazolidina (C<sub>5</sub>), tiomorfolina (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazina (C<sub>6</sub>);

# ES 2 309 313 T3

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiol (C<sub>5</sub>) y oxatiano (tioxano) (C<sub>6</sub>); y

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiazina (C<sub>6</sub>)

Entre los ejemplos de grupos heterocíclico monocíclicos sustituidos (no aromáticos) se incluyen sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, furanosas (C<sub>5</sub>), tales como arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa y xilofuranosa, y piranosas (C<sub>6</sub>), tales como alopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, manopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa y talopiranosa.

A continuación, se describen ejemplos de grupos heterociclico que también son grupos heteroarilo con grupos arilo.

Arilo: El término “arilo”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo en el anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (amenos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etc.) indican el número de átomos en el anillo, o el intervalo del número de átomos en el anillo, tanto de átomos de carbono como heteroátomos. Por ejemplo, el término “arilo C<sub>5-6</sub>”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo arilo que tiene 5 ó 6 átomos en el anillo. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen arilo C<sub>3-20</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>5-12</sub>, arilo C<sub>5-7</sub>, y arilo C<sub>5-6</sub>.

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como “grupos carboarilo” (por ejemplo, carboarilo C<sub>5-20</sub>).

Entre los ejemplos de grupos carboarilo se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de benceno (es decir, fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), azuleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>), naftaceno (C<sub>18</sub>) y pireno (C<sub>16</sub>).

Entre los ejemplos de grupos arilo que comprenden anillos fusionados, por lo menos uno de los cuales es un anillo aromático, se incluyen, pero sin limitarse a, grupos derivados de indeno (C<sub>9</sub>), isoindeno (C<sub>9</sub>) y fluoreno (C<sub>13</sub>).

Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en “grupos heteroarilo” (por ejemplo, “heteroarilo C<sub>5-20</sub>”).

Entre los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de:

N<sub>1</sub>: pirrol (azol) (C<sub>5</sub>), piridina (azina) (C<sub>6</sub>);

O<sub>1</sub>: furano (oxolo) (C<sub>5</sub>);

S<sub>1</sub>: tiofeno (tiolo) (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazol (C<sub>5</sub>), isoxazol (C<sub>5</sub>), isoxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazol (furazano) (C<sub>5</sub>);

N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazol (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazol (C<sub>5</sub>), isotiazol (C<sub>5</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazol (1,3-diazol) (C<sub>5</sub>), pirazol (1,2 diazol) (C<sub>5</sub>), piridazina (1,2-diazina) (C<sub>6</sub>), pirimidina (1,3-diazina) (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C<sub>6</sub>);

N<sub>3</sub>: triazol (C<sub>5</sub>), triazina (C<sub>6</sub>); y,

N<sub>4</sub>: tetrazol (C<sub>5</sub>).

Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos (algunos de los cuales son también grupos heteroarilo) que comprenden anillos fusionados, se incluyen, pero sin limitarse a:

grupos heterocíclicos C<sub>9</sub> (con 2 anillos fusionados) derivados de benzofurano (O<sub>1</sub>), isobenzofurano (O<sub>1</sub>), indol (N<sub>1</sub>), isoindol (N<sub>1</sub>), indolizina (N<sub>1</sub>), indolina (N<sub>1</sub>), isoindolina (N<sub>1</sub>), purina (N<sub>4</sub>) (por ejemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N<sub>2</sub>), indazol (N<sub>2</sub>), benzoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), bencisoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxol (O<sub>2</sub>), benzofurazano (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazol (N<sub>3</sub>), benzotiofurano (S<sub>1</sub>), benzotiazol (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzotiadiazol (N<sub>2</sub>S);

grupos heterocíclicos C<sub>10</sub> (con 2 anillos fusionados) derivados de cromeno (O<sub>1</sub>), isocromeno (O<sub>1</sub>), cromano (O<sub>1</sub>), isocromano (O<sub>1</sub>), benzodioxano (O<sub>2</sub>), quinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolizina (N<sub>1</sub>), benzoxacina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>),

# ES 2 309 313 T3

benzodiacina (N<sub>2</sub>), piridopiridina (N<sub>2</sub>), quinoxalina (N<sub>2</sub>), quinazolina (N<sub>2</sub>), cinolina (N<sub>2</sub>), ftalazina (N<sub>2</sub>), naftiridina (N<sub>2</sub>), pteridina (N<sub>4</sub>);

5 grupos heterocíclicos C<sub>13</sub> (con 3 anillos fusionados) derivados de carbazol (N<sub>1</sub>), dibenzofurano (O<sub>1</sub>), dibenzotiofeno (S<sub>1</sub>); carbolina (N<sub>2</sub>), perimidina (N<sub>2</sub>), piridoindol (N<sub>2</sub>); y

10 grupos heterocíclicos C<sub>14</sub> (con 3 anillos fusionados) derivados de acridina (N<sub>1</sub>), xanteno (O<sub>1</sub>), tioxanteno (S<sub>1</sub>), oxantreno (O<sub>2</sub>), fenoxatiina (O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), fenacina (N<sub>2</sub>), fenoxacina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), fenotiacina (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), tiantreno (S<sub>2</sub>), fenantridina (N<sub>1</sub>), fenantrolina (N<sub>2</sub>), fenacina (N<sub>2</sub>).

10

Los grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo en forma de un grupo -NH- pueden ser N-sustituidos, es decir, como -NR-. Por ejemplo, el pirrol puede ser N-metil sustituido, para obtener N-metilpirrol. Entre los ejemplos de N-sustituyentes se incluyen, pero sin limitarse a, alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclico C<sub>3-20</sub>, arilo C<sub>5-20</sub> y grupos acilo. Los grupos heterocíclicos (incluyendo grupos heteroarilo) que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo en forma de un grupo -N= se pueden sustituir en forma de un N-óxido, es decir, como -N(→O)= (también indicado -N<sup>+</sup>(→O<sup>-</sup>)=). Por ejemplo, la quinolina se puede sustituir para obtener quinolina N-óxido; la piridina para obtener piridina N-óxido; benzofurazano para obtener benzofurazano N-óxido (también conocido como benzofuroxano).

20

Los grupos cíclicos pueden tener adicionalmente uno o más grupos oxo (=O) unidos a los átomos de carbono del anillo. Entre los ejemplos monocíclicos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de:

25

C<sub>5</sub>: ciclopentanona, ciclopentenona, ciclopentadienona;

25

C<sub>6</sub>: ciclohexanona, ciclohexenona, ciclohexadienona;

30

O<sub>1</sub>: furanona (C<sub>5</sub>), pirona (C<sub>6</sub>);

30

N<sub>1</sub>: pirrolidona (pirrolidinona) (C<sub>5</sub>), piperidinona (piperidona) (C<sub>6</sub>), piperidinediona (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidona (imidazolidinona) (C<sub>5</sub>), pirazolona (pirazolinona) (C<sub>5</sub>), piperazinona (C<sub>6</sub>), piperacinediona (C<sub>6</sub>), piridazinona (C<sub>6</sub>), pirimidinona (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, citosina), pirimidinediona (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, timina, uracilo), ácido barbitúrico (C<sub>6</sub>);

35

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazolona (C<sub>5</sub>), isotiazolona (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazolinona (C<sub>5</sub>).

40

Entre los ejemplos policíclicos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de:

C<sub>9</sub>: indenodiona;

45

C<sub>10</sub>: tetralona, decalona;

C<sub>14</sub>: antrona, fenantrona;

50

N<sub>1</sub>: oxindol (C<sub>9</sub>);

O<sub>1</sub>: benzopirona (por ejemplo, coumarin, isocoumarin, cromona) (C<sub>10</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: benzoxazolinona (C<sub>9</sub>), benzoxazolinona (C<sub>10</sub>);

55

N<sub>2</sub>: quinazolinodiona (C<sub>10</sub>);

N<sub>4</sub>: purinona (C<sub>9</sub>) (por ejemplo, guanina).

60

Entre más ejemplos de grupos cíclicos que tienen uno o más grupos oxo (=O) unidos a los átomos de carbono se incluyen, pero sin limitarse a, aquéllos derivados de:

anhídridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, anhídrido maleico (C<sub>5</sub>), anhídrido succínico (C<sub>5</sub>) y anhídrido glutárico (C<sub>6</sub>);

65

carbonatos cíclicos (-O-C(=O)-O- en un anillo), tal como carbonato de etileno (C<sub>5</sub>) y carbonato de 1,2-propileno (C<sub>5</sub>);

# ES 2 309 313 T3

- imidas (-C(=O)-NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a, succinimida ( $C_5$ ), maleimida ( $C_5$ ), ftalimida y glutarimida ( $C_6$ );
- lactonas (ésteres cílicos, -O-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a,  $\beta$ -propiolactona,  $\gamma$ -butirolactona,  $\delta$ -valerolactona (2-piperidona), y  $\varepsilon$ -caprolactona;
- lactamas (amidas cílicas, -NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo, pero sin limitarse a,  $\beta$ -propiolactama ( $C_4$ ),  $\gamma$ -butirolactama (2-pirrolidona) ( $C_5$ ),  $\delta$ -valerolactama ( $C_6$ ), y  $\varepsilon$ -caprolactama ( $C_7$ );
- carbamatos cílicos (-O-C(=O)-NR-) en un anillo), tales como 2-oxazolidona ( $C_5$ );
- ureas cílicas (-NR-C(=O)-NR- en un anillo), tales como 2-imidazolidona ( $C_5$ ) y pirimidina-2,4-diona (por ejemplo, timina, uracilo) ( $C_6$ ).
- Los grupos alquilo, alquilideno, alquildino, heterociclico y arilo anteriores, solos o como partes de otro sustituyente, se pueden sustituir opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales indicados a continuación.
- Hidrógeno: -H. Cabe destacar que si el sustituyente en una posición concreta es hidrógeno, puede ser conveniente referirse al compuesto como "no sustituido" en esa posición.
- Halógeno: -F, -Cl, -Br y -I.
- Hidroxilo: -OH.
- Éter: -OR, en el que R es un sustituyente de éter, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también referido como grupo alcoxi  $C_{1-7}$ , descrito a continuación), un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  (también referido como grupo heterociclico  $C_{3-20}$ ), o un grupo arilo  $C_{5-20}$  (también referido como grupo ariloxi  $C_{5-20}$ ), preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ .
- Alcoxi  $C_{1-7}$ : -OR, en el que R es un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de alcoxi  $C_{1-7}$  se incluyen, pero sin limitarse a, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi) y -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O(iBu) (iobutoxi) y -O(tBu) (tert-butoxi).
- Acetal: -CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, sustituyentes de acetal, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , o en el caso de un grupo acetal "cíclico", R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados juntos con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Entre los ejemplos de grupos acetales se incluyen, pero sin limitarse a, -CH(OMe)<sub>2</sub>, -CH(OEt)<sub>2</sub>, y -CH(OMe)(OEt).
- Hemiacetal: -CH(OH)(OR<sup>1</sup>), en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente de hemiacetal, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos hemiacetales se incluyen, pero sin limitarse a, -CH(OH)(OMe) y -CH(OH)(OEt).
- Cetal: -CR(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en los acetales y R es un sustituyente de cetal diferente de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos cetales se incluyen, pero sin limitarse a, -C(Me)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Me)(OEt)<sub>2</sub>, -C(Et)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Et)(OEt)<sub>2</sub>, y -C(Et)(OMe)(OEt).
- Hemicetal: -CR(OH)(OR<sup>2</sup>), en el que R<sup>1</sup> se define como en los hemiacetales y R es un sustituyente de hemicetal diferente de hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos hemicetales se incluyen, pero sin limitarse a, -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt) y -C(Et)(OH)(OEt).
- Oxo (ceto, -ona): =O.
- Tiona (tiocetona): =S.
- Imino (imina): =NR, en el que R es un sustituyente imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos imino se incluyen, pero sin limitarse a, =NH, =NMe, =NET y =NPh.
- Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): -C(=O)H.
- Acilo (ceto): -C(=O)R, en el que R es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también referido como alquilacilo  $C_{1-7}$  o alcanoilo  $C_{1-7}$ ), un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  (también referido como heterociclico  $C_{3-20}$ ), o un grupo arilo  $C_{5-20}$  (también referido como arilacilo  $C_{5-20}$ ), preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos

# ES 2 309 313 T3

de grupos acilo se incluyen, pero sin limitarse a, -C(=O)CH<sub>3</sub> (acetilo), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (propionilo), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (t-butirilo) y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

Acilhaluro (haloformilo, halocarbonilo): -C(=O)X, en el que X es -F, -Cl, -Br o -I, preferiblemente, -Cl, -Br o -I.

5

Carboxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

10 Tiolcarboxi (ácido tiolcarboxílico): -C(=O)SH.

Tionocarboxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

15 Ácido imídico: -C(=NH)OH.

Ácido hidroxámico: -C(=NOH)OH.

20 Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo): -C(=O)OR, en el que R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de grupos éster se incluyen, pero sin limitarse a, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y -C(=O)OPh.

25 Aciloxi (éster inverso): -OC(=O)R, en el que R es un sustituyente aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de grupos aciloxi se incluyen, pero sin limitarse a, -OC(=O)CH<sub>3</sub> (acetoxi), -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC(=O)Ph y -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph.

30 Oxicarboiloxi: -OC(=O)OR, en el que R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de grupos éster se incluye, pero sin limitarse a, -OC(=O)OCH<sub>3</sub>, -OC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, y -OC(=O)OPh.

35 Amido (carbamóilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida): -C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, sustituyentes amino, tal y como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos amido se incluyen, pero sin limitarse a, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, así como grupos amido en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como, por ejemplo, en piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolino-cabonilo, y piperazinocarbonilo.

40 Acilamido (acilamino): -NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> es un sustituyente amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>2</sup> es un sustituyente acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de grupos acilamida se incluyen, pero sin limitarse a, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -NHC(=O)Ph. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden formar juntos una estructura cíclica, como, por ejemplo, en succinimidilo, maleimidilo y ftalimidilo:

50



55

Aminocarboniloxi: -OC(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, sustituyentes amino, tal y como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos aminocarboniloxi se incluyen, pero sin limitarse a, -OC(=O)NH<sub>2</sub>, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe<sub>2</sub> y -OC(=O)NEt<sub>2</sub>.

60

Tioamido (tiocarbamilo): -C(=S)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente, sustituyentes amino, tal y como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos amido se incluyen, pero sin limitarse a, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=S)NHCH<sub>3</sub>, -C(=S)NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -C(=S)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

65

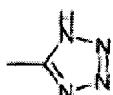
Ureido: -N(R<sup>1</sup>)CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, independientemente, sustituyentes amino, tal y como se define para los grupos amino y R<sup>1</sup> es un sustituyente de ureido, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterociclico C<sub>3-20</sub> o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de grupos ureido se incluyen, pero sin limitarse a, -NHCONH<sub>2</sub>, -NHCONHMe, -NHCONHET, -NHCONMe<sub>2</sub>, -NHCONET<sub>2</sub>, -NMeCONH<sub>2</sub>, -NMeCONHMe, -NMeCONHET, -NMeCONMe<sub>2</sub> y -NMeCONET<sub>2</sub>.

# ES 2 309 313 T3

Guanidino:  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ .

Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco miembros que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,

5



10

Amino:  $-\text{NR}^1\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son, independientemente, sustituyentes de amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (también referido como alquilamino  $\text{C}_{1-7}$  o dialquilamino  $\text{C}_{1-7}$ ), un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o, en el caso de un grupo amino “cíclico”,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los grupos amino pueden ser primarios ( $-\text{NH}_2$ ), secundarios ( $-\text{NHR}^1$ ) o terciarios ( $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ) y en forma catiónica pueden ser cuaternarios ( $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ). Entre los ejemplos de grupos amino se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{NHPH}$ . Entre los ejemplos de grupos amino cíclicos se incluyen, pero sin limitarse a, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino.

15

Imino:  $=\text{NR}$ , en el que R es un sustituyente de imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos imino se incluyen, pero sin limitarse a,  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NMe}$  y  $=\text{NET}$ .

20

25 Amidina (amidino):  $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$ , en el que cada R es un sustituyente de amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente H o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos amidina se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{NMe}_2$  y  $-\text{C}(=\text{NMe})\text{NMe}_2$ .

30 Nitro:  $0422]\text{NO}_2$ ,

Ciano (nitrilo, carbonitrilo):  $-\text{CN}$ .

35 Isociano:  $-\text{NC}$ .

35 Cianato:  $-\text{OCN}$ .

Isocianato:  $-\text{NCO}$ .

40 Isotiociano (isotiocianato):  $-\text{NCS}$ .

Sulfihidrilo (tiol, mercapto):  $-\text{SH}$ .

45 Tioéter (sulfuro):  $-\text{SR}$ , en el que R es un sustituyente de tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (también referido como grupo alquilitio  $\text{C}_{1-7}$ ), un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos alquilitio  $\text{C}_{1-7}$  se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{SCH}_3$  y  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ .

50 Disulfuro:  $-\text{SS-R}$ , en el que R es un sustituyente de disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (también referido como disulfuro de alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ). Entre los ejemplos de grupos disulfuro de alquilo  $\text{C}_{1-7}$  se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{SSCH}_3$  y  $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$ .

55 Sulfina (sulfinilo, sulfóxido):  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , en el que R es un sustituyente de sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfina se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$  y  $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

55 Sulfona (sulfonilo):  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , en el que R es un sustituyente de sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $\text{C}_{3-20}$  o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  fluorado o perfluorado. Entre los ejemplos de grupos sulfona se incluyen, pero sin limitarse a,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  (metanosulfonilo, mesilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$  (trifilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (esilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$  (nonaftilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{F}_3$  (tresilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  (taurilo),  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$  (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalensulfonato (nap-silo) y 5-dimetilaminonaftalen-1-ilsulfonato (dansilo).

65 Ácido sulfínico (sulfino):  $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ .

Ácido sulfónico (sulfo):  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

## ES 2 309 313 T3

Sulfinato (éster de ácido sulfínico):  $-S(=O)OR$ , en el que R es un sustituyente de sulfinato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfinato se incluyen, pero sin limitarse a,  $-S(=O)OCH_3$  (metoxisulfinilo; sulfinato de metilo) y  $-S(=O)OCH_2CH_3$  (etoxisulfinilo; sulfinato de etilo).

5 Sulfonato (éster de ácido sulfónico):  $-S(=O)_2OR$ , en el que R es un sustituyente de sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfonato se incluyen, pero sin limitarse a,  $-S(=O)_2OCH_3$  (metoxisulfonilo; sulfonato de metilo) y  $-S(=O)_2OCH_2CH_3$  (etoxisulfonilo; sulfonato de etilo).

10 Sulfiniloxi:  $-OS(=O)R$ , en el que R es un sustituyente de sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfiniloxi se incluyen, pero sin limitarse a,  $-OS(=O)CH_3$  y  $-OS(=O)CH_2CH_3$ .

15 Sulfoniloxi:  $-OS(=O)_2R$ , en el que R es un sustituyente sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfoniloxi se incluyen, pero sin limitarse a,  $-OS(=O)_2CH_3$  (mesilato) y  $-OS(=O)_2CH_2CH_3$  (esilato).

20 Sulfato:  $-OS(=O)_2OR$ , en el que R es un sustituyente de sulfato, por ejemplo un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfato se incluyen, pero sin limitarse a,  $-OS(=O)_2OCH_3$  y  $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ .

25 Sulfamilo (sulfamoilo; amida de ácido sulfínico; sulfinamida):  $-S(=O)NR^1R^2$ , en el que  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, sustituyentes de amino, tal como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos sulfamilo se incluyen, pero sin limitarse a,  $-S(=O)NH_2$ ,  $-S(=O)NH(CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ ,  $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$  y  $-S(=O)NHPH$ .

30 Sulfonamido (sulfinamoilo; amida de ácido sulfónico; sulfonamida):  $-S(=O)_2NR^1R^2$ , en el que  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, sustituyentes de amino, tal como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos sulfonamido se incluyen, pero sin limitarse a,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ ,  $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$  y  $-S(=O)_2NHPH$ .

35 Sulfamino:  $-NR^1S(=O)_2OH$ , en el que  $R^1$  es un sustituyente de amino, tal y como se define para los grupos amino. Entre los ejemplos de grupos sulfamino se incluyen, pero sin limitarse a,  $-NHS(=O)_2OH$  y  $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ .

40 Sulfonamino:  $-NR^1S(=O)_2R$ , en el que  $R^1$  es un sustituyente de amino, tal y como se define para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfonamino se incluyen, pero sin limitarse a,  $-NHS(=O)_2CH_3$  y  $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ .

45 Sulfinamino:  $-NR^1S(=O)R$ , en el que  $R^1$  es un sustituyente de amino, tal y como se define para los grupos amino, y R es un sustituyente sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclico  $C_{3-20}$  o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos sulfinamino se incluyen, pero sin limitarse a,  $-NHS(=O)CH_3$  y  $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$ .

50 En muchos casos, los propios sustituyentes pueden estar sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  se puede sustituir con, por ejemplo, hidroxilo (también referido como un grupo hidroxialquilo  $C_{1-7}$ ), alcoxi  $C_{1-7}$  (también referido como un grupo alcoxialquilo  $C_{1-7}$ ), amino (también referido como un grupo aminoalquilo  $C_{1-7}$ ), halógeno (también referido como un grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ ), carboxi (también referido como un grupo carboxialquilo  $C_{1-7}$ ) y arilo  $C_{5-20}$  (también referido como un grupo arilo  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ).

55 De forma similar, un grupo arilo  $C_{5-20}$  se puede sustituir con, por ejemplo, hidroxilo (también referido como un grupo hidroxiarilo  $C_{5-20}$ ), halógeno (también referido como un grupo haloarilo  $C_{5-20}$ ), amino (también referido como un grupo aminoarilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en anilina), alquilo  $C_{1-7}$  (también referido como un grupo alquilo  $C_{1-7}$ -arilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en tolueno) y alcoxi  $C_{1-7}$  (también referido como un grupo alcoxi  $C_{1-7}$ -arilo  $C_{5-20}$ , por ejemplo, como en anisol).

A continuación, se describen también éstos y otros ejemplos específicos de dichos sustituyentes sustituidos.

60 Grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ : El término “grupo haloalquilo  $C_{1-7}$ ”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo  $C_{1-7}$  en el que por lo menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3) ha sido sustituido por un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I). Si se ha sustituido más de un átomo de hidrógeno por un átomo de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser, independientemente, iguales o diferentes. Cada átomo de hidrógeno se puede sustituir con un átomo de halógeno, en cuyo caso el grupo se puede referir convenientemente como un grupo perhaloalquilo  $C_{1-7}$ . Entre los ejemplos de grupos haloalquilo  $C_{1-7}$  se incluyen, pero sin limitarse a,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$  y  $-CH_2CF_3$ .

Hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos de grupos hidroxialquilo C<sub>1-7</sub> se incluyen, pero sin limitarse a, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

5

Carboxialquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo carboxialquilo C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo carboxi. Entre los ejemplos de grupos carboxialquilo C<sub>1-7</sub> se incluyen, pero sin limitarse a, -CH<sub>2</sub>COOH y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

10 Aminoalquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo aminoalquilo C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo amino. Entre los ejemplos de grupos aminoalquilo C<sub>1-7</sub> se incluyen, pero sin limitarse a, -CH<sub>2</sub>NH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

15 Aminoalquilamino C<sub>1-7</sub>: El término “aminoalquilamino C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo amino, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el que uno de los sustituyentes, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, es de por sí un grupo aminoalquilo C<sub>1-7</sub> (-alquilo C<sub>1-7</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>). El aminoalquilamino C<sub>1-7</sub> se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula -NR<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-7</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Entre los ejemplos de grupos amino-alquil C<sub>1-7</sub>-amino se incluyen, pero sin limitarse a, grupos de la fórmula -NR<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en la que n es 1 a 6, por ejemplo, -NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH(Me), -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH(Et), y -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH(Et).

20 Alquilo C<sub>1-7</sub>-arilo C<sub>5-20</sub>: El término “alquilo C<sub>1-7</sub>-arilo C<sub>5-20</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, describe ciertos grupos arilo C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos por un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, tolilo (de tolueno), xililo (de xileno), mesitilo (de mesiteno), y cumenilo (o cumilo, de cumeno) y durilo (de dureno).

25 Alquilo C<sub>1-7</sub>-ariloxi C<sub>5-20</sub>: El término “alquilo C<sub>1-7</sub>-ariloxi C<sub>5-20</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, describe ciertos grupos ariloxi C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos por un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, toliloxi, xililoxi, mesitiloxi, cumeniloxi y duriloxi.

30 Arilo C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>: El término “arilo C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, describe ciertos grupos alquilo C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos por un grupo arilo C<sub>5-20</sub>. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, bencilo (fenilmetilo, PhCH<sub>2</sub>-), bencihidrilo (Ph<sub>2</sub>CH-), tritilo (trifenilmetilo, Ph<sub>3</sub>C-), fenetilo (feniletilo, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), estirilo (PhCH=CH-), cinamilo (Ph-CH=CH-CH<sub>2</sub>-).

35 Arilo C<sub>5-20</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>: El término “arilo C<sub>5-20</sub>-alcoxi C<sub>1-7</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, describe ciertos grupos alcoxi C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos por un grupo arilo C<sub>5-20</sub>. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, benciloxi, bencihidriloxi, tritiloxi, fenetoxi, estiriloxi y cinamiloxi.

40

Arilo C<sub>5-20</sub>-haloarilo C<sub>5-20</sub>: El término “haloarilo C<sub>5-20</sub>”, tal y como se utiliza en la presente invención, describe ciertos grupos arilo C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos por uno o más grupos halógeno. Entre los ejemplos de dichos grupos se incluyen, pero sin limitarse a, halofenilo (por ejemplo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo o yodofenilo, tanto -orto, como -meta o -para sustituidos), d1Halofenilo, tr1Halofenilo, tetrahalofenilo y pentahalofenilo.

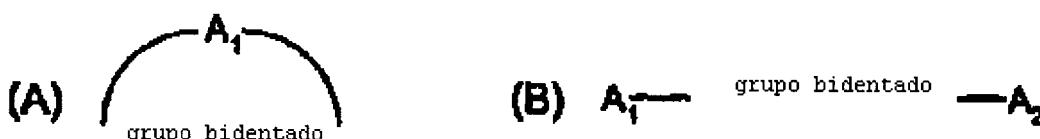
45

#### Sustituyentes bidentados

50 El término “sustituyentes bidentados”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen dos puntos de unión covalentes y que actúan como un grupo de unión entre dos otros grupos.

En algunos casos (A), un sustituyente bidentado está unido covalentemente a un único átomo. En algunos casos (B), un sustituyente bidentado está unido covalentemente a dos átomos diferentes y, de este modo, sirve como grupo de unión entre ellos.

55

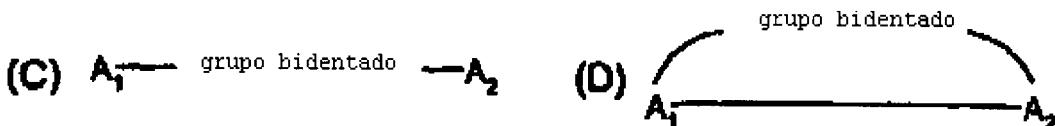


60

65 En (B), en algunos casos (C), un sustituyente bidentado está unido covalentemente a dos átomos diferentes, los cuales no están unidos en ningún caso covalentemente (directamente o a través de grupos intermedio). En algunos casos (D), un sustituyente bidentado está unido covalentemente a dos átomos diferentes, los cuales ya están unidos covalentemente (directamente o a través de grupos intermedio); en dichos casos, da como resultado una estructura cí-

clica. En algunos casos, el grupo bidentado está unido covalentemente a átomos vecinales, es decir, átomos adyacentes, en el grupo parental.

5



10

En algunos casos (A y D), el grupo bidentado, junto con el átomo o átomos a los que está unido (y cualquier átomo que intervenga, si está presente) forman una estructura cíclica adicional. De esta manera, el sustituyente bidentado puede dar lugar a una estructura cíclica o policíclica (por ejemplo, fusionada, mediante puente, espiro), que puede ser aromática.

15

Entre los ejemplos de grupos bidentado se incluyen, pero sin limitarse a, grupos alquíleno  $C_{1-7}$ , grupos heterociclicos  $C_{3-20}$  y grupos arileno  $C_{5-20}$ , y formas sustituidas de los mismos.

#### 20 Alquíleno

20

Alquíleno: El término “alquíleno”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo bidentado obtenida mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, ya sea del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de los dos átomos diferentes de carbono, de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. De este modo, el término “alquíleno” incluye las subclases alqueníleno, alquiníleno, cicloalquíleno, etc. descrito a continuación.

30

En este contexto, los prefijos (por ejemplo,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-7}$ ,  $C_{1-20}$ ,  $C_{2-7}$ ,  $C_{3-7}$ , etc.) indican el número de átomos de carbono o intervalo del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquíleno  $C_{1-4}$ ”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo alquíleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquíleno se incluyen alquíleno  $C_{1-4}$  (“alquíleno inferior”), alquíleno  $C_{1-7}$  y alquíleno  $C_{1-20}$ .

35

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  lineales saturados se incluyen, pero sin limitarse a,  $-(CH_2)_n$ , en los que  $n$  es un número entero de 1 a 7, por ejemplo,  $-CH_2-$  (metíleno),  $-CH_2CH_2-$  (etíleno),  $-CH_2CH_2CH_2-$  (propileno) y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  (butíleno).

40

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  ramificados saturados se incluyen, pero sin limitarse a,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(CH_2CH_3)CH_2-$  y  $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$ .

45

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  lineales parcialmente insaturados se incluyen, pero sin limitarse a,  $-CH=CH-$  (viníleno),  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$  y  $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-$ .

50

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  ramificados parcialmente insaturados se incluyen, pero sin limitarse a,  $-C(CH_3)=CH-$ ,  $-C(CH_3)=CH-CH_2-$  y  $-CH=CH-CH(CH_3)-$ .

55

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  alicíclicos saturados se incluyen, pero sin limitarse a, ciclopentíleno (por ejemplo, ciclopent-1,3-ileno) y ciclohexíleno (por ejemplo, ciclohex-1,4-ileno).

60

Entre los ejemplos de grupos alquíleno  $C_{1-7}$  alicíclicos parcialmente insaturados se incluyen, pero sin limitarse a, ciclopenteníleno (por ejemplo, 4-ciclopenten-1,3-ileno), ciclohexeníleno (por ejemplo, 2-ciclohexen-1,4-ileno, 3-ciclohexen-1,2-ileno, 2,5-ciclohexadien-1,4-ileno).

#### 55 Arileno

65

Arileno: El término “arileno” tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un grupo bidentado obtenida mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, uno de cada uno de los dos átomos diferentes del anillo de un compuesto aromático, cuyo grupo tiene de 3 a 20 átomos en el anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos en el anillo.

70

Los átomos del anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en “grupos carboarileno” (por ejemplo, carboarileno  $C_{5-20}$ ).

75

Alternativamente, los átomos del anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en “grupos heteroarileno” (por ejemplo, heteroarileno  $C_{5-20}$ ).

# ES 2 309 313 T3

Entre los ejemplos de grupos arileno C<sub>5-20</sub> que no tienen heteroátomos en el anillo (es decir, grupos carboarileno C<sub>5-20</sub>) se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de los compuestos descritos anteriormente con respecto a grupos carboarilo.

- 5 Entre los ejemplos de grupos heteroarileno C<sub>5-20</sub> se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de los compuestos descritos anteriormente con respecto a grupos heteroarilo.

## *Inclusión de otras formas*

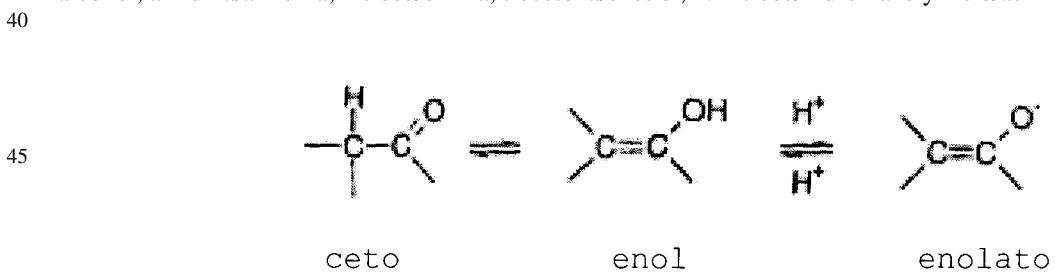
- 10 A menos que se especifique lo contrario, incluidos entre los anteriores se encuentran las formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas conocidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia a ácido carboxílico también incluye (-COOH) también incluye la forma aniónica (carboxilato) (-COO<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales. De forma similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), una sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de hidrocloruro, así como formas protegidas convencionales de un grupo amino. De forma similar, una referencia a un grupo hidroxilo también incluye la forma aniónica (-O<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como formas protegidas convencionales.

## *Isómeros, sales, hidratos, formas protegidas y profármacos*

- 20 Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas concretas, que incluyen, pero sin limitarse a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; formas axial y ecuatorial; formas de barca, silla, "twist", sobre y media silla; y combinaciones de las mismas; de 25 aquí en adelante referidas colectivamente como "isómeros" (o "formas isoméricas").

Cabe destacar que, excepto tal y como se describirá a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", tal y como se utiliza en la presente invención, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que se diferencian en las conexiones entre átomos en lugar de únicamente por la 30 posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De forma similar, una referencia a ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, metaclorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras puede incluir perfectamente formas estructuralmente isoméricas que están dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y tert-butilo; 35 metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en las siguientes parejas tautoméricas: ceto/enol (mostrada a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazo y nitro/aci-nitro.



Cabe destacar que específicamente incluidos en el término "isómero" se encuentran compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D) y <sup>3</sup>H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

50 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo racémicos (total o parcialmente) y mezclas de los mismos. Los procedimientos de preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son conocidos en la técnica o pueden obtenerse fácilmente adaptando de una forma conocida los procedimientos descritos en la presente invención o procedimientos conocidos.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto también incluye formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, tal y como se describe a continuación.

55 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente al compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. En Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pág. 1,19, se describen ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 309 313 T3

- Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser  $\text{-COO}^-$ ), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Entre los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, metales alcalinos, tales como  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cationes alcalinotréreos, tales como  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , y otros cationes, tales como  $\text{Al}^{3+}$ . Entre los ejemplos de cationes orgánicos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, ion amonio (es decir,  $\text{NH}_4^+$ ) e iones amonio sustituidos (por ejemplo,  $\text{NH}_3\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ ,  $\text{NHR}_3^+$ ,  $\text{NR}_4^+$ ). Entre los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos están aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, diciclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperacina, bencilamina, fe-nilbencilamina, colina, meglamina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario habitual es  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ .
- Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, - $\text{NH}_2$  puede ser  $\text{-NH}_3^+$ ), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Entre los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.
- Entre los ejemplos de aniones orgánicos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluceptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalen carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mágico, oleico, oxálico, palmítico, pamoco, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Entre los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.
- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente al compuesto activo. El término "solvato" se utiliza en la presente invención en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede referirse convenientemente como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.
- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma protegida químicamente. El término "forma protegida químicamente", se utiliza en la presente invención en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas indeseables en condiciones específicas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica, se utilizan procedimientos químicos bien conocidos para hacer que un grupo funcional sea no reactivo de manera reversible, que en cualquier otro caso sería reactivo, en condiciones específicas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como grupo enmascarado o enmascarádor o un grupo bloqueado o bloqueador). Mediante la protección del grupo funcional reactivo, se pueden realizar reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar el grupo protegido; el grupo protector se puede eliminar, habitualmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3<sup>a</sup> Edición; John Wiley e Hijos, 1999).
- En la síntesis orgánica se utilizan ampliamente y son bien conocidos una amplia variedad de dichos procedimientos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento". Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos serían reactivos en condiciones específicas, se pueden derivar para hacer que uno de los grupos funcionales quede "protegido" y, por tanto, no reactivo, en condiciones específicas; así de protegido, el compuesto puede utilizarse como reactivo que tiene de manera eficaz sólo un grupo funcional reactivo. Despues de completar la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido se pueden "desproteger" para devolverlo a su funcionalidad original.
- Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencil, bencilhidril (difenilmetil), o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetsilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH<sub>3</sub>, -OAc).
- Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona se puede proteger como un acetal ( $\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$ ) o cetal ( $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$ ), respectivamente, en los que el grupo carbonilo ( $>\text{C}=\text{O}$ ) se convierte en diéter ( $>\text{C}(\text{OR})_2$ ) mediante la reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante la hidrólisis utilizando un gran exceso de agua en presencia de ácido.
- Por ejemplo, un grupo amino puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH<sub>3</sub>); una benciloxi amida (-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxy amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetloxí amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxí amida (-NH-Troc), como una alilloxi amida (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonyl)etiloxí amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido ( $>\text{N}-\text{O}\cdot$ ).

## ES 2 309 313 T3

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster, por ejemplo, como: un éster de alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo un éster metílico; un éster t-butílico); un éster de haloalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster de tr1Haloalquilo C<sub>1-7</sub>); un éster de trialquil C<sub>1-7</sub>-sili-alquil C<sub>1-7</sub>; o un éster de arilo C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una ámida, por ejemplo, como una metil amida.

5

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: bencil tioéter; un acetamidoetil éter (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de profármaco. El 10 término "profármaco", tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), produce el deseado compuesto activo. Habitualmente, el profármaco es inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar propiedades ventajosas de manipulación, administración y metabólicas.

15 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable metabólicamente lábil). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se divide para obtener el fármaco activo. Dichos ésteres se pueden formar por esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto parental con, cuando sea apropiado, una protección anterior de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto parental, seguido de la desprotección si es necesario.

20

Entre los ejemplos de dichos ésteres metabólicamente lábiles se incluyen aquellos de fórmula -C(=O)OR, en la que R es:

25 alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietiloamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y aciloxi-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo,

30 aciloximetilo;

aciloxietilo;

pivaloiloximetilo;

35 acetoximetilo;

1-acetoxietilo;

40 1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo;

1-(benzoiloxi)etilo; isopropoxi-carboniloximetilo;

45 1-isopropoxi-carboniloxietilo; ciclohexil-carboniloximetilo;

50 1-ciclohexil-carboniloxietilo;

ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

55 1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;

(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloximetilo;

1-(4-tetrahidropiraniloxi)carboniloxietilo;

55 (4-tetrahidropiranil)carboniloximetilo; y

1-(4-tetrahidropiranil)carboniloxietilo).

60 Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para obtener el compuesto activo, o un compuesto que, tras reacción química posterior, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEP, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar o conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

65 *Acrónimos*

Por comodidad, muchos grupos químicos se representan utilizando abreviaturas conocidas que incluyen, pero sin limitarse a, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), n-butilo (nBu), sec-butilo (sBu), iso-butilo (iBu),

tert-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naph), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz) y acetilo (Ac).

Por comodidad, muchos compuestos químicos se representan utilizando abreviaturas conocidas que incluyen, pero sin limitarse a, metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (i-PrOH), metil etil cetona (MEK), éter o dietil éter (Et<sub>2</sub>O), ácido acético (AcOH), díclorometano (cloruro de metileno, DCM), acetonitrilo (ACN), ácido trifluoroacético (TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF) y dimetilsulfóxido (DMSO).

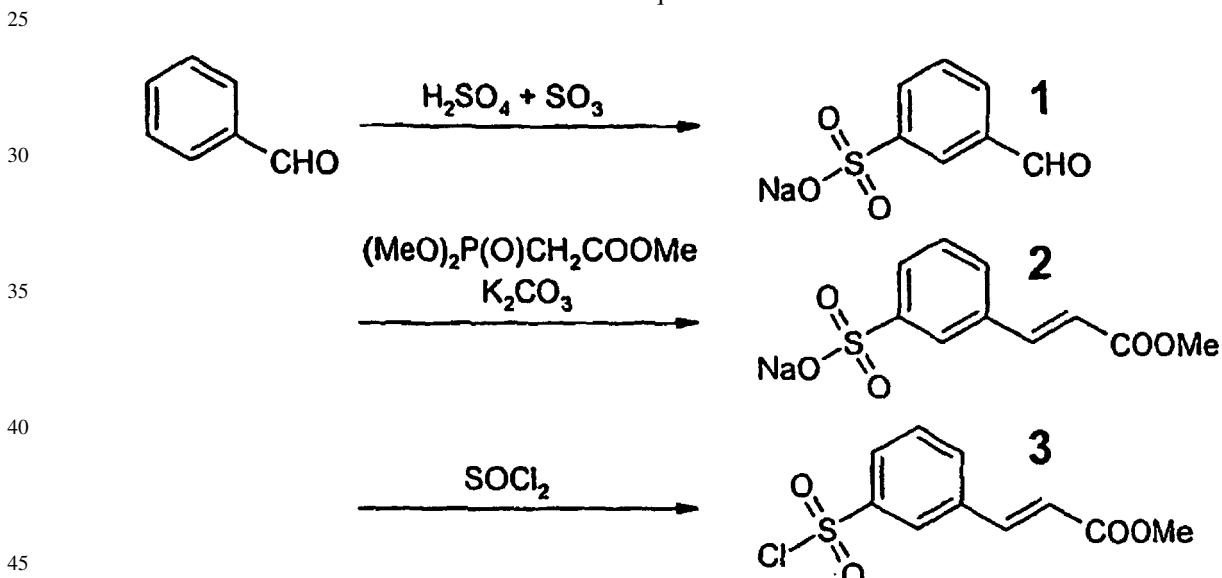
### Síntesis

En la presente invención se describen procedimientos para la síntesis química de compuestos de la presente invención. Estos procedimientos pueden modificarse y/o adaptarse de varias formas conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos pueden prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en la presente invención, o adaptando éstos u otros procedimientos bien conocidos en las maneras bien conocidas.

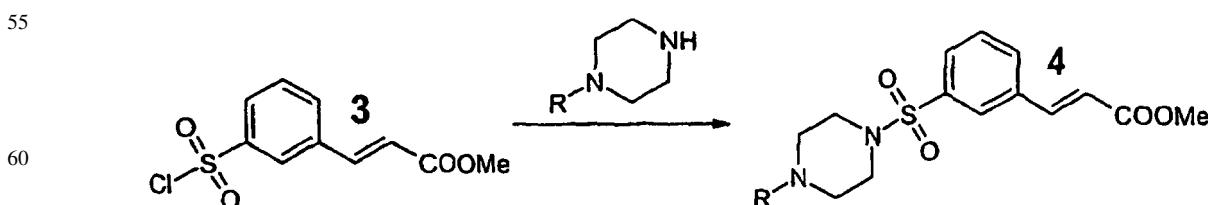
En un procedimiento, se prepara un clorosulfonato adecuado (que también tiene un grupo ácido carboxílico protegido, por ejemplo, éster), por ejemplo, a partir de un aldehído, mediante la reacción con, por ejemplo, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y SO<sub>3</sub>, seguido de la reacción con, por ejemplo, un fosfato adecuado, por ejemplo, (MeO)<sub>2</sub>P(O)R, seguido de la reacción con, por ejemplo, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 1



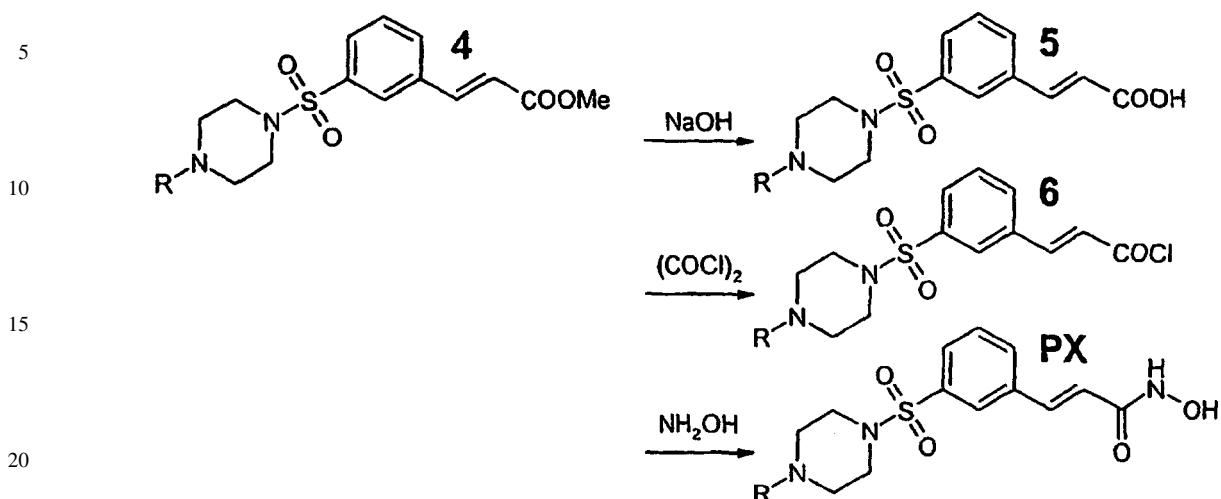
A continuación, el clorosulfonato reacciona con una piperazina adecuada para obtener la correspondiente piperazino sulfonamida. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver el Procedimiento A a continuación).

Esquema 2



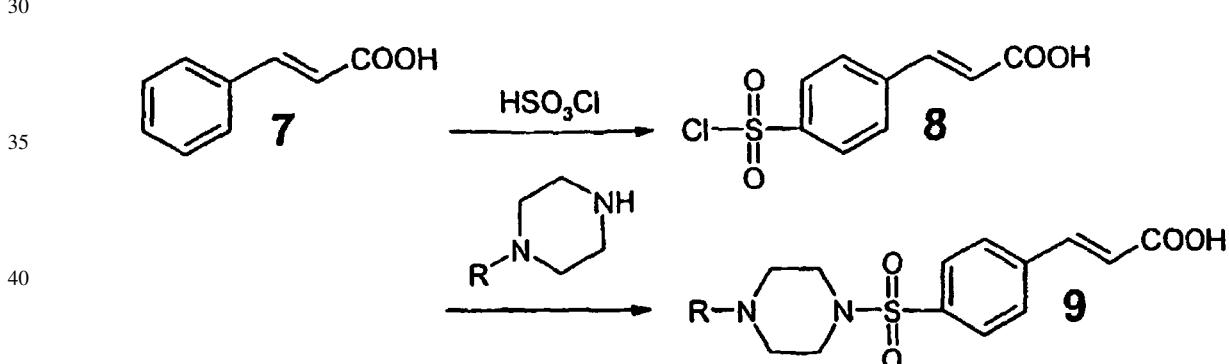
A continuación, el grupo ácido carboxílico protegido (por ejemplo, éster) se convierte en un ácido hidroxámico, por ejemplo, mediante la desprotección con NaOH, seguido de la reacción con (COCl)<sub>2</sub>, seguido de la reacción con NH<sub>2</sub>OH. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver los Procedimientos B, C y D a continuación).

### Esquema 3



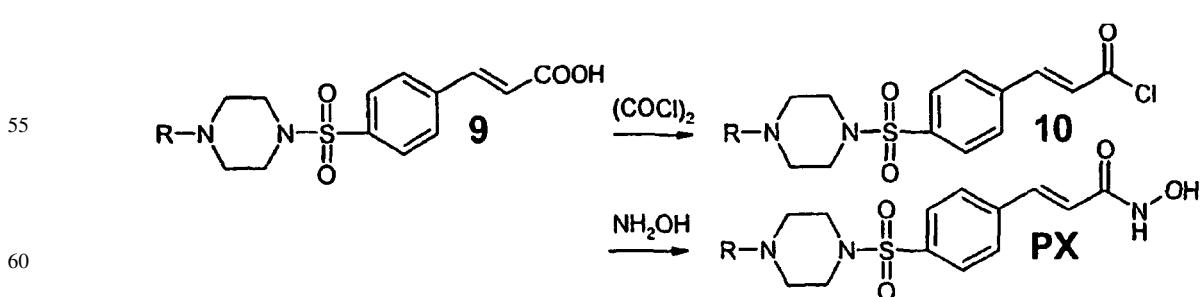
En otro procedimiento, se hace reaccionar un ácido fenilacrílico adecuado con, por ejemplo, ácido clorosulfónico ( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ ) para formar el correspondiente ácido para-clorosulfonilfenil acrílico, que a continuación reacciona con piperazina para formar la correspondiente piperazino sulfonamida. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.

#### Esquema 4



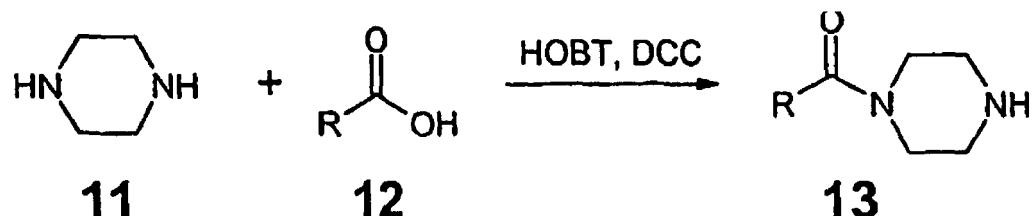
45 A continuación, el grupo ácido carboxílico (por ejemplo, éster) se convierte en un grupo cloroacetilo, por ejemplo, mediante la reacción con  $(COCl)_2$  y, a continuación, se convierte en un ácido hidroxámico mediante la reacción con, por ejemplo,  $NH_2OH$ . Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.

### Esquema 5



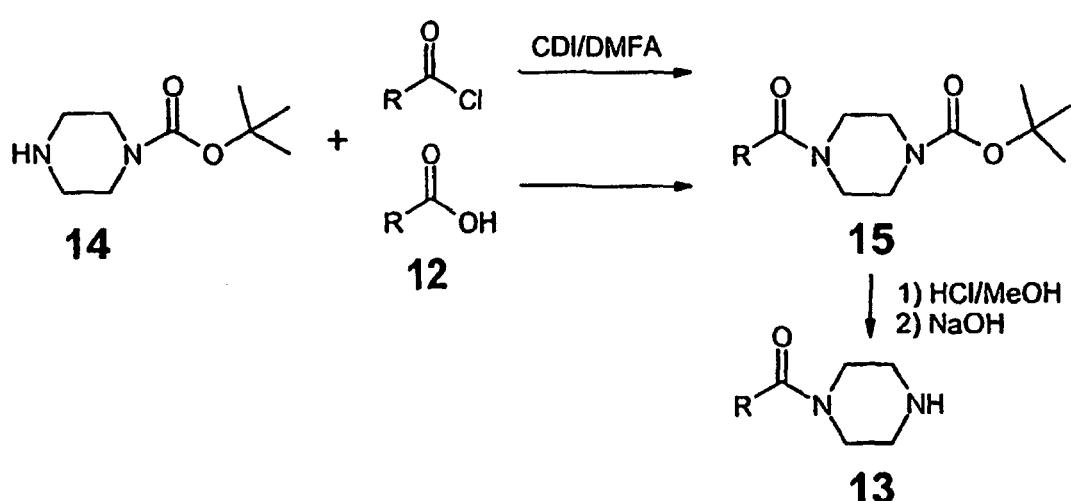
En otro procedimiento, los compuestos de piperazina adecuados se preparan mediante la reacción de piperazina con un ácido carboxílico adecuado ( $R-COOH$ ), por ejemplo, en presencia de hidroxibenzotriazol para obtener la correspondiente amida. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver también el Procedimiento E a continuación).

## Esquema 6



15 En otro procedimiento, se hace reaccionar una piperazina protegida de manera adecuada (por ejemplo, t-butoxí-carbonil protegido) con, por ejemplo, un compuesto haloacilo (por ejemplo, cloroacilbenceno, PhCOCl) o un ácido carboxílico adecuado ( $R-COOH$ ), para obtener la correspondiente amida, seguido de desprotección (por ejemplo, con HCl/MeOH y NaOH). Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver también los Procedimientos F y G a continuación).

## Esquema 7



En otro procedimiento, la piperazin amida se hidrogena, por ejemplo, mediante la reacción con LiAlH<sub>4</sub>/THF para obtener la correspondiente piperazina N-sustituida. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver el Procedimiento H a continuación).

Esquema 8



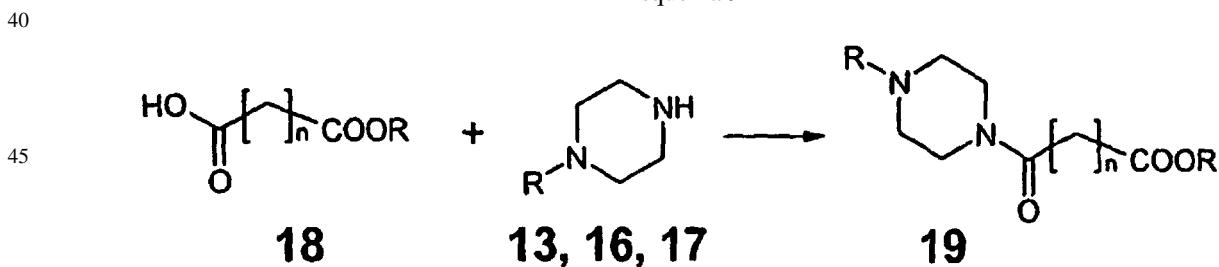
## ES 2 309 313 T3

Un conjunto de compuestos de piperazina N-sustituidos están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar fácilmente utilizando el Procedimientos bien conocidos. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen los siguientes:

- 5 N-fenilpiperazina (17a);
- 10 1-(difenilmethyl)piperazina (17b);
- Clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (17c);
- 15 1-(2-clorofenil)piperazina (17d);
- 1-(3-clorofenil)piperazina (17e);
- 20 1-(4-metoxifenil)piperazina (17f);
- 1-(3-metoxifenil)piperazina (17g);
- 1-(4-nitrofenil)piperazina (17h);
- 25 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (17i);
- 1-(4-fluorofenil)piperazina (17j);
- 30 1-(4-clorofenil)piperazina (17k);
- 1-(2-piridinil)piperazina (17l);
- 2-(1-piperazinil)pirimidina (17m); y
- 35 1-(3,4-dimetilfenil)piperazina (17n).

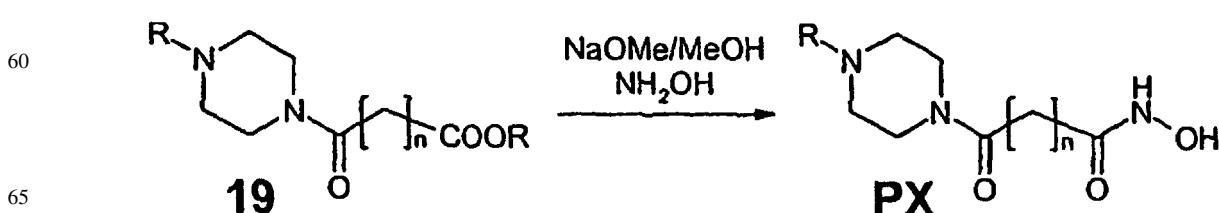
En otro procedimiento, se hace reaccionar un ácido carboxílico adecuado (que también tiene un grupo ácido carboxílico protegido) con una piperazina adecuada, por ejemplo, en presencia de carbonildiimidazol (CDI). Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver también los Procedimientos J, K y L a continuación).

Esquema 9



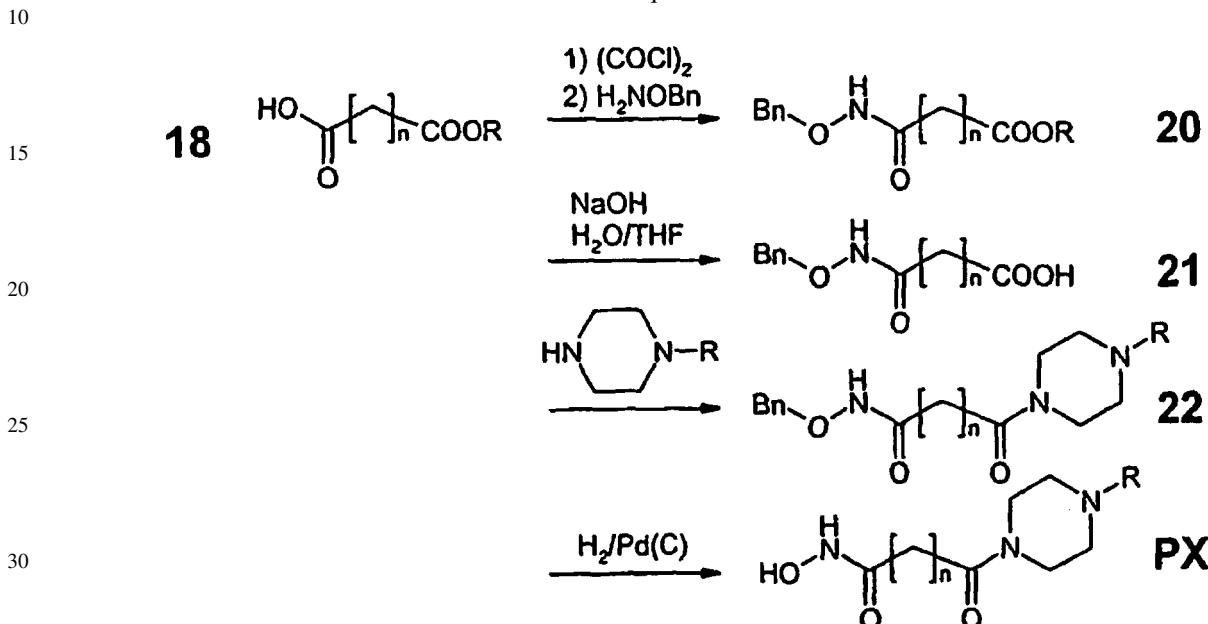
50 A continuación, el grupo ácido carboxílico protegido (por ejemplo, éster) se convierte en ácido hidroxámico, por ejemplo, mediante la reacción con NH<sub>2</sub>OH y NaOMe en metanol. Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver también los Procedimientos Q y R a continuación).

55 Esquema 10



En otro procedimiento, se hace reaccionar un ácido carboxílico adecuado (que también tiene un grupo ácido carboxílico protegido) con  $(COCl)_2$  y  $H_2NOBn$ , para obtener la correspondiente benciloxiamida. A continuación, el grupo ácido carboxílico protegido se desprotege, por ejemplo, mediante la reacción con NaOH y, a continuación, se hace reaccionar con una piperazina adecuada para obtener la correspondiente piperazin amida. A continuación, la benciloxiamida se convierte en ácido carbámico, por ejemplo, mediante la reacción con  $H_2$  sobre Pd (C). Un ejemplo de dicho procedimiento se ilustra en el siguiente esquema (ver también los Procedimientos M, N, P y S a continuación).

Esquema 11



# ES 2 309 313 T3

Un experto en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, en los siguientes ejemplos se describen ensayos que se pueden utilizar de forma práctica para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.

- 5 Por ejemplo, se puede desarrollar *in vitro* una muestra de células (por ejemplo, de un tumor) y se puso en contacto un compuesto activo con dichas células y se observó el efecto del compuesto sobre las células. Como ejemplo de “efecto”, se puede determinar el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se observa que el compuesto activo ejerce una influencia sobre las células, éste se puede utilizar como marcador de pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en procedimientos de tratamiento de un paciente que porta 10 células del mismo tipo celular.

## *Procedimiento de tratamiento, etc*

- 15 En la presente invención también se describen procedimientos de tratamiento que comprenden la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

La presente invención proporciona además compuestos activos para su uso en un procedimiento de tratamiento del 20 cuerpo humano o animal mediante terapia, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC, una enfermedad conocida por ser tratada mediante inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A), cáncer, una enfermedad proliferativa, u otra enfermedad tal como se describe en la presente invención.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto activo para la fabricación de un medicamento, 25 por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC, una enfermedad conocida por ser tratada mediante inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A), cáncer, una enfermedad proliferativa, u otra enfermedad tal como se describe en la presente invención.

## *Tratamiento*

30 El término “tratamiento”, tal y como se utiliza en la presente invención en el contexto del tratamiento de una enfermedad, se refiere, generalmente, al tratamiento y terapia, tanto de un humano como un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la enfermedad e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un detenimiento en la velocidad de progreso, una mejora de la enfermedad, y la curación de la enfermedad. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis).

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a aquella 40 cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para obtener cierto efecto terapéutico deseado, proporcional con una proporción beneficio/riesgo razonable.

45 El término “tratamiento” incluye los tratamientos y terapias combinadas, en que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Entre los ejemplos de tratamientos y terapias se incluyen, pero sin limitarse a, quimioterapia, la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación y terapia génica.

Los compuestos activos también se pueden utilizar, tal y como se ha descrito anteriormente, en terapias combinadas, es decir, conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos.

## *Aplicaciones anti-HDAC*

La presente invención también proporciona compuestos activos que son agentes anti-HDAC, y que tratan una enfermedad mediada por HDAC.

55 El término “una enfermedad mediada por HDAC”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a una enfermedad en la que HDAC y/o la acción de HDAC es importante o necesaria, por ejemplo, para la aparición, progreso, expresión, etc. de esa enfermedad, o una enfermedad conocida por ser tratada mediante inhibidores de HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A).

60 Entre los ejemplos de dichas enfermedades se incluyen, pero sin limitarse a, las siguientes:

Cáncer (ver, por ejemplo, Vigushin *et al.*, 2001)

Psoriasis (ver, por ejemplo, Iavarone *et al.*, 1999)

65 Trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, fibrosis hepática) (ver, por ejemplo, Niki *et al.*, 1999; Corneil *et al.*, 1998).

Trastorno proliferativo del músculo liso (por ejemplo, aterosclerosis, restenosis) (ver, por ejemplo, Kimura *et al.*, 1994).

5 Enfermedades degenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrópica, degeneración espino-cerebelosa) (ver, por ejemplo, Kuusisto *et al.*, 2001).

Enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide) (ver, por ejemplo, Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996)

10 Enfermedades que implican angiogénesis (por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética) (ver, por ejemplo, Kim *et al.*, 2001).

Trastornos hematopoyéticos (por ejemplo, anemia, anemia falciforme, talasemia) (ver, por ejemplo, McCaffrey *et al.*, 1997).

15 Infección fúngica (ver, por ejemplo, Bernstein *et al.*, 2000; Tsuji *et al.*, 1976).

Infección parasítica (por ejemplo, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos (ver, por ejemplo, Andrews *et al.*, 2000).

20 Infección bacteriana (ver, por ejemplo, Onishi *et al.*, 1996).

Infección viral (ver, por ejemplo, Chang *et al.*, 2000).

25 Enfermedades tratables por modulación inmune (por ejemplo, esclerosis múltiple, diabetes autoinmune, lupus, dermatitis atópica, alergias, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal; y para mejorar el injerto de trasplantes) (ver, por ejemplo, Dangond *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1996).

30 Un experto en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una enfermedad mediada por HDAC para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, en los siguientes ejemplos se describen ensayos que se pueden utilizar de forma práctica para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.

#### *Aplicaciones anticancerígenas*

35 La presente invención también proporciona compuestos activos que son agentes anticancerígenos y tratan el cáncer.

En la presente invención también se describen procedimientos para el tratamiento del cáncer, que comprenden la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

40 Un experto en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una enfermedad cancerosa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, en los siguientes ejemplos se describen ensayos que se pueden utilizar de forma práctica para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.

45 El término “agente anticancerígeno”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que trata un cáncer (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento del cáncer). El efecto anticancerígeno puede tener lugar a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero sin limitarse a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la extensión de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la extensión de células tumorales hacia estructuras normales próximas) o la activación de apoptosis (muerte celular programada). Los ejemplos de cáncer se describen a continuación.

#### *Aplicaciones antiproliferativas*

55 La presente invención también proporciona compuestos activos que son agentes antiproliferativos. El término “agente antiproliferativo”, tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que trata una enfermedad proliferativa (es decir, un compuesto que es útil en el tratamiento de una enfermedad proliferativa).

60 En la presente invención también se describen procedimientos para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, que comprenden la administración a un sujeto con necesidad del tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, tal como se describe en la presente invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

65 Un experto en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato trata o no una enfermedad proliferativa para cualquier tipo de célula particular. Por ejemplo, en los siguientes ejemplos se describen ensayos que se pueden utilizar de forma práctica para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.

# ES 2 309 313 T3

Los términos “proliferación celular”, “condición proliferativa”, “trastorno proliferativo” y “enfermedad proliferativa”, se utilizan indistintamente en la presente invención y se refieren a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células en exceso o anormales que no es deseable, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico, tanto *in vitro* como *in vivo*.

5 Entre los ejemplos de enfermedades proliferativas se incluyen, pero sin limitarse a, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, incluyendo, pero sin limitarse a, neoplasmas malignos y tumores (por ejemplo, histocitoma, glioma, astrocioma, osteoma), cánceres (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer gastrointestinal, cáncer de intestino, cáncer de colon, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, cáncer de próstata, 10 cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma), leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos) y aterosclerosis.

15 Se puede tratar cualquier tipo de células, que incluyen, pero sin limitarse a, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovario, próstata, hígado (hepática), riñón (renal), páncreas, cerebro y piel.

## Usos adicionales

20 Los compuestos activos también se pueden utilizar como aditivos de cultivos celulares para inhibir HDAC, por ejemplo, con el fin de regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular *in vitro*.

25 Los compuestos activos también se pueden utilizar como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si un huésped candidato tiene posibilidades de beneficiarse del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos activos también se pueden utilizar como un patrón, por ejemplo, en un ensayo con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de HDAC, otros agentes anticancerígenos, otros agentes anti-proliferativos, etc.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en procedimientos para mejorar la producción de proteína por células cultivadas (ver, por ejemplo, Furukawa, *et al.*, 1998).

## Vías de administración

35 El compuesto activo o composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía conveniente de administración, tanto sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el punto de acción deseada).

40 Entre las vías de administración se incluyen, pero sin limitarse a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, un esparadrapo, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, un esparadrapo, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o terapia de insuflación que se utiliza, por ejemplo, mediante un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante suppositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario), parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo 45 subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoide e intraesternal; mediante implante de un depósito o reserva, por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular.

## El Sujeto

50 El sujeto puede ser procariota (por ejemplo, bacteria) o eucariota (por ejemplo, protoctistas, hongos, plantas, animales).

55 El sujeto puede ser un protoctista, una alga o un protozoo.

El sujeto puede ser una planta, una angiosperma, una dicotiledonia, una monocotiledonia, una gimnosperma, una conífera, un ginkgo, una cycad, un helecho, cola de caballo, “clubmoss”, hepática, o musgo.

El sujeto puede ser un animal.

60 El sujeto puede ser un cordado, un invertebrado, un equinodermo (por ejemplo, estrella de mar, erizo de mar, estrellas marinas “brittlestars”), un artrópodo, un anélido (gusanos segmentados) (por ejemplo, gusanos de tierra, lombriz de mar, sanguijuelas), un molusco (cefalópodos (por ejemplo, calamares, pulpos), pelecípodos (por ejemplo, ostras, mejillones, almejas), gastrópodos (por ejemplo, caracoles, babosas)), un nematodo (gusanos redondos), un platelminto (gusanos planos) (por ejemplo, planario, trematodos, tenia), un cnidaria (por ejemplo, medusa, anémonas de mar, corales), o una porífera (por ejemplo, esponjas).

# ES 2 309 313 T3

El sujeto puede ser un artrópodo, un insecto (por ejemplo, escarabajos, mariposas, polillas), un quilópodo (cienpiés), un diplópodo (milipiés), un crustáceo (por ejemplo, camarones, cangrejos, langostas), o un arácnido (por ejemplo, arañas, escorpiones, ácaros).

- 5 El sujeto puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un pájaro, un reptil (por ejemplo, serpientes, lagartos, cocodrilos), un anfibio (por ejemplo, ranas, sapos), un pez teleósteo (por ejemplo, salmón, platija, anguila, pez pulmón), un pez cartilaginoso (por ejemplo, tiburones, rayas) o un pez sin mandíbula (por ejemplo, lampreas, pez bruja).
- 10 El sujeto puede ser un mamífero, un mamífero placental, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un monotremo (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un ovino lagomorfo (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono, o un simio), un mono (por ejemplo, un tití, un babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un humano.
- 15 Además, el sujeto puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, una espora, una semilla, un huevo, una larva, una crisálida o un feto.

## *Formulaciones*

- 20 Aunque es posible utilizar (por ejemplo, administrar) el compuesto activo solo, frecuentemente es preferible presentarlo como una formulación.

- De este modo, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto, tal  
25 y como se describe en la presente invención, y un portador.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preparado, medicamento) que comprende un compuesto, tal y como se describe en la presente invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 30 En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto, tal y como se describe en la presente invención, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia incluyendo, pero sin limitarse a, portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, rellenos, soluciones tampón, conservantes, anti-oxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensoactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes.

- 40 En una realización, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Los portadores, diluyentes, excipientes, etc., estándar se pueden encontrar en textos farmacéuticos habituales. Ver, por ejemplo, Handbook to Pharmaceutical Additives, 2<sup>a</sup> edición (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endlcott, Nueva York, Estados Unidos), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>a</sup> Edición, 1994,

- 45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos de fabricación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de por lo menos un compuesto activo, tal como se ha definido anteriormente, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, portadores, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto activo.

- 55 El término "farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc. que dentro del ámbito del criterio médico sensato, son adecuados para su utilización en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, humano) sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivos u otros problemas o complicaciones, proporcional con una proporción razonable de beneficio/riesgo. Cada portador, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

- Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica de la farmacia. Entre dichos procedimientos se incluyen la etapa de asociación del compuesto activo con el portador que constituye uno o más ingredientes de ayuda. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación íntima y uniforme del compuesto activo con portadores (por ejemplo, portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, etc.) y, a continuación, si es necesario, se da forma al producto.

- 65 La formulación se puede preparar para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retrasada, controlada, o sostenida; o una combinación de las mismas.

## ES 2 309 313 T3

Las formulaciones pueden estar de forma adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas o no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas o no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuaries, colutorios, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas, pastillas de chupar, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), 5 cachets, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, pomadas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, vaporizadores o aerosoles.

Las formulaciones se pueden disponer de manera adecuada como un parche, esparadrapo adhesivo, venda, vendaje o similar, que es impregnado con uno o más compuestos activos y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, por ejemplo, penetración, permeación, y potenciadores de la absorción. Las formulaciones también se pueden disponer de manera adecuada en forma de un depósito o reserva. 10

El compuesto activo se puede disolver, suspender o mezclar con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto activo se puede presentar en un liposoma u otras micropartículas que se diseñan para dirigir el 15 compuesto activo, por ejemplo, a los componentes sanguíneos o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuaries, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, cachets, píldoras, ampollas o bolos. 20

Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen colutorios, pastillas para chupar, píldoras, así 25 como parches, esparadrapos adhesivos, depósitos y reservas. Las pastillas comprenden habitualmente el compuesto activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto. Las píldoras comprenden habitualmente el compuesto activo en una matriz inerte, tal como gelatina o glicerina, o sacarosa y acacia. Los colutorios comprende habitualmente el compuesto activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas de chupar, pastillas, cápsulas y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para la administración por transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), colutorios, pastillas, pastillas de chupar, así como parches, esparadrapos adhesivos, depósitos y reservas. 30

Las formulaciones adecuadas para la administración por transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos adhesivos, depósitos y reservas. 35

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, esparadrapos adhesivos, vendajes, vendas, depósitos y reservas. 40

Un comprimido puede fabricarse mediante medios convencionales, por ejemplo compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes de ayuda. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del compuesto activo en una forma que no fluye, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); rellenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes activos en la superficie o dispersantes 45 o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromatizantes, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente se pueden recubrir o marcar y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto activo en el mismo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporcionadas variantes para proporcionar el perfil de liberación controlada. Los comprimidos 50 se pueden disponer opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar en la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes de las tripas diferentes del estómago.

Los ungüentos se preparan habitualmente a partir del compuesto activo y una base de ungüento parafínica o miscible en agua. 60

Las cremas se preparan habitualmente a partir del compuesto activo y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la crema base puede incluir, por ejemplo, por lo menos, aproximadamente, un 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica se incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados. 65

## ES 2 309 313 T3

Las emulsiones se preparan habitualmente a partir del compuesto activo y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir a ambos, un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la denominado base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de cremas.

Entre los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados se incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico. La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de aceites que se usan probablemente en formulaciones de emulsiones farmacéuticas puede ser muy baja. De este modo, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, no manchable y lavable con una consistencia adecuada para evitar pérdidas en tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres de alquilo mono- o 15 dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-ethylhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos se pueden utilizar solos o combinados dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden utilizarse lípidos de punto de fusión elevado, tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida 20 u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en las que el portador es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales o mediante administración con aerosol con un nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en las que el portador es un sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas que se presentan como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de, aproximadamente, 20 a, aproximadamente, 500 micras que se administra de manera que se esnifa, es decir, mediante una inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un contenedor del polvo dispuesto de forma 30 próxima a la nariz.

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un pulverizador en aerosol de un envase presurizado con el uso de un propelente adecuado, tal como diclorodicitruorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas para ojos, en las que el compuesto activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente en un disolvente acuoso para el compuesto activo.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento mediante enema.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen además del compuesto activo, los portadores que 45 se conocen en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen líquidos (por ejemplo, soluciones, suspensiones) acuosos, no acuosos, isotónicos, libres de pirógeno, estériles, en las que el compuesto activo se disuelve, se suspende o en cualquier caso se dispone (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, soluciones tampón, conservantes, estabilizadores, bacterioestáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal pertinente) del receptor de destino. Entre los ejemplos de excipientes se incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Entre los ejemplos de portadores isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones se incluyen, inyección de Cloruro Sódico, Solución de Ringer, o Inyección de Ringer Lactada. Habitualmente, la concentración del compuesto activo en el líquido varía desde aproximadamente 1 ng/ml hasta aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, desde aproximadamente 10 µg/ml hasta aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes cerrados de una dosis o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden guardar en condiciones liofilizadas que requieren únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente anterior a su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

### Dosificación

Se entenderá por un experto en la materia que las dosis apropiadas de los compuestos activos y composiciones que comprenden los compuestos activos puedan variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel de las ventajas terapéuticas frente a cualquier riesgo o efecto secundario

perjudicial de los tratamientos de la presente invención. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de un conjunto de factores que incluyen, pero sin limitarse a, la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados combinados, la gravedad de la enfermedad, y la especie, el sexo, la edad, el peso, la condición, 5 la salud general y el historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración quedarán en última instancia a opinión del médico, veterinario o clínico, a pesar de que generalmente la dosificación será la que consigue concentraciones locales en el sitio de acción que alcanzan el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

10 La administración se puede realizar en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del proceso del tratamiento. Los procedimientos de determinación de los medios y dosificación más eficaces de administración son bien conocidos para el experto en la materia y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el objetivo de la terapia, la célula o células diana en tratamiento y el sujeto en tratamiento. Las administraciones únicas o múltiples se pueden llevar a cabo con el nivel de dosis y patrones 15 seleccionados por el médico, veterinario o clínico encargado del tratamiento.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por quilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similar, la cantidad administrada se calcula en base del compuesto original y, por tanto, 20 el peso real a utilizar se incrementa proporcionalmente.

#### *Kits*

Un aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende (a) el principio activo, preferiblemente 25 dispuesto en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su utilización, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto activo.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un 30 tratamiento adecuado.

30

#### **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el 35 alcance de la invención, según se establecen en las reivindicaciones adjuntas

#### *General*

Los espectros  $^1\text{H}$  RMN se registraron a temperatura ambiente con los espectrómetros WH-90/DS o Mercury 200 40 (Varian). Las medidas de HPLC se realizaron en un sistema Gilson Model 302 equipado con un espectrofotómetro. Los análisis elementales se obtuvieron con un instrumento Carlo Erba EA 1108. Los puntos de fusión se midieron en un aparato de punto de fusión micro "Boëtius" y no se corrigieron. Para la columna cromatográfica se utilizó gel de sílice, 0,035-0,070 mm, (Acros). Todos los disolventes se purificaron antes de su utilización mediante técnicas rutinarias. Para aislar los productos de reacción, los disolventes se extrajeron mediante evaporación utilizando un evaporador 45 rotatorio al vacío, la temperatura del baño de agua no superó los 40°C.

Se adquirieron varios reactivos de Sigma-Aldrich (The Old Brickyard, New Road, Gillingham, Dorset, Reino Unido), Acros Organics (Janssens Pharmaceuticalaan 3A, 2440 Geel, Bélgica), Lancaster Synthesis Ltd. (Eastgate, White Lund, Morecambe, Lancashire, LA3 3DY, Reino Unido), y Bapeks Ltd. (Riga, Letonia).

50

#### *Ejemplo 1*

##### *Ácido 3-Formilbencenosulfónico, sal sódica (1)*

55 Se colocó óleo (5 mL) en un recipiente de reacción y se añadió lentamente benzaldehído (2,00 g, 18,84 mmol) sin superar la temperatura de la mezcla de reacción en más de 30°C. La solución obtenida se agitó a 40°C durante 10 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se trató con  $\text{CaCO}_3$  hasta que cesó la aparición de  $\text{CO}_2$  (pH-6-7), a continuación el  $\text{CaSO}_4$  precipitado se filtró y se lavó con agua. El filtrado se trató con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hasta que el pH del medio de reacción aumentó 60 hasta pH 8, el  $\text{CaCO}_3$  obtenido se filtró y a solución acuosa se evaporó al vacío. El residuo se lavó con metanol, los lavados se evaporaron y el residuo se secó en un desecador sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  que permiten obtener el compuesto del título (2,00 g, 51%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 7,56-8,40 (4H, m); 10,04 (1H, s).

65

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 2

### *Éster metílico de ácido 3-(3-Sulfofenil)acrílico, sal sódica (2)*

5 Se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos la sal sódica de ácido 3-formilbencenesulfónico (1) (1,00 g, 4,80 mmol), carbonato potásico (1,32 g, 9,56 mmol), fosfonaacetato de trimetilo (1,05 g, 5,77 mmol) y agua (2 mL), y el sólido precipitado se filtró y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,70 g, 55%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 3,68 (3H, s); 6,51 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,30-7,88 (5H, m).

## 10 Ejemplo 3

### *Éster metílico de ácido 3-(3-Clorosulfonilfenil)acrílico (3)*

15 A la sal sódica del éster metílico de ácido 3-(3-sulfofenil)acrílico (2) (0,670 g, 2,53 mmol), se añadieron benceno (2 mL), cloruro de tionilo (1,508 g, 0,9 mL, 12,67 mmol) y 3 gotas de dimetilformamida y la suspensión resultante se agitó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó, el residuo se disolvió en benceno (3 mL), se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (0,640 g, 97%).

## 20 Procedimiento A

#### *Síntesis General de (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoatos de metilo (4a-I)*

25 Se añadió una solución de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) (0,40 g, 1,53 mmol) en dioxano (5,0 mL) a una mezcla de piperazina apropiada (1,53 mmol) en dioxano (2,0 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (0,26 g, 3,06 mmol) en agua (3,0 mL) (en el caso de clorhidratos de piperazina, la cantidad de NaHCO<sub>3</sub> se aumentó en 1 eq), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que desaparecieron los compuestos iniciales (1-2 horas). Se añadió agua a la mezcla de reacción. En el caso de formación de precipitado, se filtró, se lavó con agua, éter, y se secó para dar el correspondiente (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4). En otro caso, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se extrajo el disolvente para obtener el correspondiente (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4).

## 30 Ejemplo 4

### *(E)-3-(3-{[4-fenil-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4a)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir del éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-fenilpiperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 84%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,94-3,39 (8H, m); 3,74 (3H, s); 6,65-7,03 (4H, m); 7,05-7,32 (2H, m); 7,60-7,92 (3H, m); 7,94-8,20 (2H, m).

## 40 Ejemplo 5

### *(E)-3-(3-{[4-bencihidril-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4b)*

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-bencihidrilpiperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 96%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,16-2,60 (4H, m); 2,78-3,07 (4H, m); 3,78 (3H, s); 4,32 (1H, s); 6,73 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,12-8,27 ppm (15H, m).

## 50 Ejemplo 6

### *(E)-3-(3-{[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4c)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)-piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 87%.  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 3,03-3,29 (8H, m); 3,78 (3H, s); 3,83 (3H, s); 6,48 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,76-7,07 (4H, m); 7,42-7,94 (4H, m); 7,72 ppm (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz).

## 60 Ejemplo 7

### *(E)-3-(3-{[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4d)*

65 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 81%.  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,94-3,38 (8H, m); 3,85 (3H, s); 6,54 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,87-7,43 (3H, m); 7,12 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,42-7,94 ppm (5H, m).

## Ejemplo 8

*(E)-3-(3-[{4-(3-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil]fenil)-2-propenoato de metilo (4e)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 71%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 2,94 -3,45 (8H, m); 3,83 (3H, s); 6,56 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,60-6,98 (3H, m); 7,16 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,45-8,05 ppm (5H, m).

## 10 Ejemplo 9

*(E)-3-(3-[{4-(2-piridinil)-1-piperazinil}sulfonil]fenil)-2-propenoato de metilo (4f)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-(2-piridil) piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 82%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 2,94 -3,25 (4H, m); 3,43-3,72 (4H, m); 3,78 (3H, s); 6,49 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,47-6,72 (2H, m); 7,27-7,94 (6H, m); 8,00-8,20 ppm (1H, m).

## 20 Ejemplo 10

*(E)-3-(3-[{4-(4-acetilfenil)-1-piperazinil}sulfonil]fenil)-2-propenoato de metilo (4g)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 4'-piperazinoacetofenona, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 90%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,45 (3H, s); 2,94 -3,25 (4H, m); 3,32-3,65 (4H, m, solapada con una señal de agua); 3,78 (3H, s); 6,85 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,86-7,16 (2H, m); 7,65-7,96 (5H, m); 8,05-8,27 ppm (2H, m).

## 30 Ejemplo 11

*(E)-3-[3-(4-[4-(dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4h)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-(4-dimetilaminofenetil) piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 91%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,14-2,63 (8H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,80 (6H, s); 2,81-3,05 (4H, m); 3,78 (3H, s); 6,63 (2H, d,  $J$  = 9,4 Hz); 6,84 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,00 (2H, d,  $J$  = 9,4 Hz); 7,61-7,88 (2H, m); 7,83 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,99-8,28 ppm (2H, m).

## 40 Ejemplo 12

*(E)-3-[3-(4-[2-(1-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4i)*

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-[2-(1-naftiloxi)etil]piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 78%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,36-2,77 (8H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,78-3,09 (4H, m); 3,72 (3H, s); 6,76 (1H, d,  $J$  = 15,7 Hz); 7,20-7,53 (3H, m); 7,54-7,94 (7H, m); 7,96-8,20 ppm (2H, m).

## 50 Ejemplo 13

*(E)-3-[3-(4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4j)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-[2-(2-naftiloxi)etil]piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 94%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,38-2,65 (6H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,76 (2H, t,  $J$  = 5,0 Hz); 2,83-3,05 (2H, m); 3,71 (3H, s); 4,11 (2H, t,  $J$  = 5,3 Hz); 6,76 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,98-7,56 (4H, m); 7,60-7,92 (6H, m); 7,93-8,18 ppm (2H, m).

## 55 Ejemplo 14

*(E)-3-(3-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4k)*

60 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-(3,4-diclorofenil)-piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 85%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,76-3,12 (4H, m); 3,13-3,38 (4H, m, solapada con una señal de agua); 3,66 (3H, s); 6,76 (1H, d,  $J$  = 15,9 Hz); 6,87 (1H, dd,  $J$  = 2,8 y 8,4 Hz); 7,10 (1H, d,  $J$  = 2,8 Hz); 7,38 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz); 7,78 (1H, d,  $J$  = 15,9 Hz); 7,60-7,93 (2H, m); 7,95-8,27 ppm (2H, m).

65

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 15

### *(E)-3-(3-{{4-(4-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4l)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster metílico de ácido 3-(3-clorosulfonilfenil) acrílico (3) y 1-(4-clorofenil)-piperazina, utilizando el Procedimiento A, rendimiento 84%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,76-3,34, (8H, m); 3,72 (3H, s); 6,80 (1H, d, J = 15,9 Hz); 6,92 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,23 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,80 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,56-7,96 (2H, m); 7,98-8,25 ppm (2H, m).

## 10 Procedimiento B

### *Síntesis General de ácidos (E)-3-(3-{{4-sustituido 1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5a-I)*

15 A una suspensión o solución de (E)-3-(3-{{4-sustituido 1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4a-I) (1,29 mmol) apropiado en una mezcla de metanol-tetrahidrofurano (2:3) (5,0 mL), se añadió una solución de NaOH 1 N (3,87 mL, 3,87 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se acidificó con una solución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 N. En el caso de formación de precipitado, se filtró, se lavó con agua, éter (u otro disolvente adecuado), y se secó para obtener el correspondiente ácido (E)-3-(3-{{4-sustituido 1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5). En otro caso la mezcla 20 de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se extrajo el disolvente para obtener el correspondiente ácido (E)-3-(3-{{4-sustituido 1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5).

## Ejemplo 16

### *Ácido (E)-3-(3-{{4-Fenil-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5a)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-{{4-fenil-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4a) como un sólido blanco, utilizando el Procedimiento B, rendimiento 61%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,87-3,65 (8H, m); 6,54-6,98 (4H, m); 7,00-7,36 (2H, m); 7,58-7,92 (3H, m); 7,94-8,23 (2H, m).

## Ejemplo 17

### *Ácido (E)-3-(3-{{4-Bencihidril-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5b)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-{{4-bencihidril-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4b) como un sólido blanco, utilizando el Procedimiento B, rendimiento 70%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,20-2,56 (4H, m); 2,80-3,07 (4H, m); 4,27 (1H, s); 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,05-8,16 ppm (15H, m).

## 40 Ejemplo 18

### *Ácido (E)-3-(3-{{4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5c)*

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-{{4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4c) como un sólido blanco, utilizando el Procedimiento B, rendimiento 84%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,76-3,25 (8H, m); 3,72 (3H, s); 6,74 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,76-7,14 (4H, m); 7,60-7,94 (2H, m); 7,76 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,94-8,27 ppm (2H, m).

## Ejemplo 19

### *Ácido (E)-3-(3-{{4-(2-Clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5d)*

50 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-{{4-(2-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4d), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 83%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,72-3,27 (8H, m); 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,89-7,52 (4H, m); 7,60-7,92 (2H, m); 7,74 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,96-8,25 ppm (2H, m).

## Ejemplo 20

### *Ácido (E)-3-(3-{{4-(3-Clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoico (5e)*

60 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-{{4-(3-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoato de metilo (4e), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 89%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,87-3,16 (6H, m); 3,17-3,67 (2H, m, solapada con una señal de DMSO); 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,68-7,00 (3H, m); 7,02-7,34 (1H, m); 7,56-7,87 (2H, m); 7,72 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,94-8,23 ppm (2H, m).

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 21

### *Ácido (E)-3-(3-[[4-(2-Pyridinil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoico (5f)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoato de metilo (4f), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 91%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,83 -3,14 (4H, m); 3,43-3,69 (4H, m); 6,52-6,89 (2H, m); 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,36-7,83 (3H, m); 7,69 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,94-8,18 ppm (3H, m).

## Ejemplo 22

### *Ácido (E)-3-(3-[[4-(4-Acetilfenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoico (5g)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-[[4-(4-acetilfenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-Propenoato de metilo (4g), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 85%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,38 (3H, s); 2,89-3,20, (4H, m); 3,21-3,67 (4H, m, solapada con una señal de agua); 6,69 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,70-7,11 (2H, m); 7,53-7,94 (5H, m); 7,96-8,20 ppm (2H, m).

## Ejemplo 23

### *Ácido (E)-3-[3-([4-(4-Dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (5h)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-[3-([4-(4-dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4h), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 80%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,23-2,67 (8H, m, solapada con la señal de DMSO); 2,80 (6H, s); 2,72-3,09 (4H, m); 6,63 (2H, d, J = 8,0 Hz); 6,74 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,99 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,51 -7,89 (3H, m); 7,90-8,32 ppm (2H, m).

## Ejemplo 24

### *Ácido (E)-3-[3-([4-[2-(1-Naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (5i)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-[3-([4-[2-(1-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4i), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 90%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,36-2,76 (6H, m, solapada con la señal de DMSO); 2,78-3,07 (6H, m); 6,69 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,22-7,56 (3H, m); 7,58-7,92 (7H, m); 7,93-8,16 ppm (2H, m).

## Ejemplo 25

### *Ácido (E)-3-[3-([4-[2-(2-Naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (5j)*

40 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-[3-([4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoato de metilo (4j), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 84%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,36-2,58 (6H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,76 (2H, t, J = 5,0 Hz); 2,82-3,05 (2H, m); 4,11 (2H, t, J = 5,3 Hz); 6,67 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,98-7,52 (4H, m); 7,53-7,87 (6H, m); 7,88-8,16 ppm (2H, m).

## Ejemplo 26

### *Ácido (E)-3-(3-[[4-(3,4-Diclorofenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoico (5k)*

45 50 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-[[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoato de metilo (4k), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 87%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,69-3,16 (4H, m); 3,17-3,47 (4H, m); 6,69 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,92 (1H, dd, J = 2,8 y 8,4 Hz); 7,13 (1H, d, J = 2,8 Hz); 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,54 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,58-7,92 (2H, m); 7,93-8,18 ppm (2H, m).

## Ejemplo 27

### *Ácido (E)-3-(3-[[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenoico (5l)*

55 60 El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-(3-[[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-Propenoato de metilo (4l), utilizando el Procedimiento B, rendimiento 75%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,83-3,49 (8H, m, solapada con una señal de agua); 6,67 (1H, d, J = 15,9 Hz); 6,89 (1H, d, J = 8,9 Hz); 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,49-7,87 (2H, m); 7,69 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,88-8,20 ppm (2H, m).

## Procedimiento C

*Síntesis General de cloruros de (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6a-l)*

5 A una suspensión de ácido (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5a-l) (0,78 mmol) apropiado en diclorometano (4,0 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (0,21 mL, 2,37 mmol) y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante una hora y se concentró a presión reducida para obtener el cloruro de (E)-3-(3-{[4-sustituido 1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6) crudo.

## 10 Ejemplo 28

*Cloruro de (E)-3-(3-{[4-Fenil-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6a)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-fenil-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5a), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 29

*Cloruro de (E)-3-(3-{[4-Bencihidril-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6b)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-bencihidril-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5b), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 30

*Cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-Metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6c)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5c), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## 30 Ejemplo 31

*Cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-Clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6d)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5d), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 32

40 *Cloruro de (E)-3-(3-{[4-(3-Clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6e)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5e), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## 45 Ejemplo 33

*Cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-Piridinil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6f)*

50 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5f), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 34

*Cloruro de (E)-3-[3-(4-(1-Clorovinil)fenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil]-2-propenoílo (6g)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-{[4-(4-acetilfenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenoico (5g), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 35

60 *Cloruro de (E)-3-[3-(4-(Dimetilamino)fenetil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil]-2-propenoílo (6h)*

65 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-[3-(4-(dimetilamino)fenetil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil]-2-propenoico (5h), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 36

*Cloruro de (E)-3-[3-(4-[2-(1-Naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoílo. (6i)*

- 5 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-[3-(4-[2-(1-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (5i), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 37

- 10 *Cloruro de (E)-3-[3-(4-[2-(2-Naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoílo (6j)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-[3-(4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (5j), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

- 15 Ejemplo 38

*Cloruro de (E)-3-(3-[(4-(3,4-Diclorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6k)*

- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-[(4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoico (5k), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Ejemplo 39

*Cloruro de (E)-3-(3-[(4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6l)*

- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (E)-3-(3-[(4-(4-clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoico (5l), utilizando el Procedimiento C, en forma de producto crudo.

## Procedimiento D

- 30 *Síntesis General de (E)-N-hidroxi-3-(3-[(4-sustituido 1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamidas*

A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,27 g, 3,90 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL), se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6,9 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 35 A la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro (E)-3-(3-[(4-sustituido 1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6a-l) apropiado (aproximadamente 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 mL) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se complementó con agua (aproximadamente 5 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron sucesivamente con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se extrajo y el 40 producto crudo se lavó con un disolvente apropiado (éter, metanol, acetato de etilo, acetonitrilo etc.) o se cristalizó a partir de éter, metanol, acetato de etilo o acetonitrilo, o sus mezclas para obtener la correspondiente (E)-N-hidroxi-3-(3-[(4-sustituido 1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamida objetivo. En otro caso, el producto de reacción crudo se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloroformo - metanol como eluentes para obtener la correspondiente (E)-N-hidroxi-3-(3-[(4-sustituido 1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamida.

- 45 Ejemplo 40

*(E)-N-Hidroxi-3-(3-[(4-fenil-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamida (PX118490)*

- 50 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-[(4-fenil-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6a) como cristales blancos, utilizando el Procedimiento D, rendimiento 73% (en 5a). P.f. 201°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2,91-3,39 (8H, m, solapada con una señal de agua); 6,62 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 6,74-6,99 (3H, m); 7,06-7,34 (2H, m); 7,57 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,56-8,12 (4H, m); 9,11 (1H, br s); 10,79 (1H, s). Análisis HPLC en columna Zorbax SB-C18: impurezas 1,3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - 0,1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , gradiente de 50:50 a 100:0; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min.; detector: UV 254 nm). Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , %: C 58,90, H 5,46, N 10,84, Hallado, %: C 58,73, H 5,34, N 10,69.

## Ejemplo 41

- 60 *(E)-N-Hidroxi-3-(3-[(4-bencihidril-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamida (PX118491)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-[(4-bencihidril-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6b) como cristales blancos, utilizando el Procedimiento D, rendimiento 57% (en 5b). P.f. 156°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 2,18-2,54 (4H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,75-3,11 (4H, m); 4,31 (1H, s); 6,64 (1H, d,  $J$  = 16,0 Hz); 7,01-8,11 (15H, m); 9,15 (1H, br s); 10,83 (1H, s). Análisis HPLC en columna Symmetry C18: impurezas 7% (tamaño de columna 3,9x150 mm; fase móvil acetonitril - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra 1 mg/ml; velocidad de flujo 0,75 mL/min.; detector UV 220 nm). Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} * 0,7 \text{H}_2\text{O}$ , %: C 63,71, H 5,84, N 8,57, Hallado, %: C 63,81, H 5,77, N 8,34.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 42

(E)-N-Hidroxi-3-[3-[(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118810)

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6c) como cristales blancos, utilizando el Procedimiento D, rendimiento 59% (en 5c). P.f. 190°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,72-3,25 (8H, m); 3,67 (3H, s); 6,65 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,76-7,12 (4H, m); 7,61 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,60-8,07 (4H, m); 9,09 (1H, br s); 10,78 (1H, s). Análisis HPLC en columna Zorbax SB C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo- 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 50:50 10 min, 100:0 5 min; concentración de la muestra 1 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 57,54, H 5,55, N 10,06, Hallado, %: C 57,26, H 5,46, N 9,99.

10

### Ejemplo 43

15 (E)-N-Hidroxi-3-[3-[(4-(2-clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118811)

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6d), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 84% (en 5d). P.f. 183°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,76-3,32 (8H, m); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,92-7,48 (4H, m); 7,59 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,58-8,12 (4H, m); 9,12 (1H, br s); 10,80 (1H, s). Análisis HPLC en columna Zorbax SB C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo- 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 50:50 10 min, 100:0 5 min; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector: UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 54,09, H 4,78, N 9,96, Hallado, %: C 53,99, H 4,73, N 9,80.

### Ejemplo 44

(E)-N-Hidroxi-3-[3-[(4-(3-clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118812)

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-{[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6e), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 75% (en 5e). P.f. 201°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,83-3,45 (8H, m); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,68-7,02 (3H, m); 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,60-8,07 (4H, m); 9,16 (1H, br s); 10,72 (1H, s). Análisis HPLC en columna Symmetry C8: impurezas 3,3% (tamaño de columna 3,9x150 mm; fase móvil Acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 45:55; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,4 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, que contiene un 4% de impurezas inorgánicas, %: C 51,93, H 4,59, N 9,56, Hallado, %: C 52,00, H 4,59, N 9,39.

### Ejemplo 45

(E)-N-Hidroxi-3-[3-[(4-(2-piridinil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118807)

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-{[4-(2-piridinil)-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6f), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 63% (en 5f). P.f. 112°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,78-3,18 (4H, m); 3,41-3,76 (4H, m); 6,45-6,91 (3H, m); 7,38-8,19 (7H, m); 9,13 (1H, br s); 10,78 (1H, br s). Análisis HPLC en columna Symmetry C8: impurezas 4% (tamaño de columna 3,9x150 mm; fase móvil acetonitrilo-tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 35:65; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S \* H<sub>2</sub>O, que contiene un 1,5% de impurezas inorgánicas, %: C 52,39, H 5,37, N 13,58, Hallado, %: C 52,45, H 5,23, N 13,39.

### Ejemplo 46

(E)-3-[3-[(4-(1-Clorovinil)fenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-N-hidroxi-2-propenamida (PX118933)

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-[3-({4-[4-(1-Clorovinil)fenil]-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6g), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 24% (en 5g). P.f. 203°C (dec.). TLC: mancha única a Rf 0,3 (acetato de etilo, metanol, 4:1; detection - UV-254 nm). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,94-3,20 (4H, m); 3,21-3,63 (4H, m, solapada con una señal de agua); 5,38 (1H, d, J = 4,0 Hz); 5,83 (1H, d, J = 4,0 Hz); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,43 -8,05 (4H, m); 9,16 (1H, br s); 10,85 ppm (1H, br s). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, que contiene un 1,9% de material inorgánico, %: C 55,24, H 4,86, N 9,20, Hallado, %: C 55,22, H 4,78, N 9,45.

### Ejemplo 47

(E)-3-[3-[(4-[Dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-N-hidroxi-2-propenamida (PX118951)

El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-[3-({4-[Dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil}sulfonil}fenil)-2-propenoílo (6h), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 17% (en 5h). P.f. 189°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,36-2,57 (8H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,80 (6H, s); 2,83-2,94 (4H, m); 6,60 (2H, d, J = 8,0 Hz); 6,61 (1H, d, J = 15,7 Hz); 6,96 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,57 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,66-7,75 (2H, m); 7,83-

## ES 2 309 313 T3

7,97 (2H, m); 9,17 (1H, br s); 10,83 (1H, br s). Análisis HPLC en columna Alltima C18: impurezas 3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 15:85; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/ min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para  $C_{23}H_{30}N_4O_4S$ , %: C 60,24, H 6,59, N 12,22, Hallado, %: C 60,05, H 6,52, N 12,16.

5

### Ejemplo 48

(E)-N-Hidroxi-3-[3-(4-[2-(1-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118934)

10 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-[3-(4-[2-(1-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoílo (6i), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 68% (en 5i). P.f. 178°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,41-2,68 (6H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,75-3,00 (6H, m); 6,61 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,39-7,52 (2H, m); 7,57 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,63-7,97 (8H, m); 9,17 (1H, br s); 10,84 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en columna Omnispher C18: impurezas 2,2% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón acetato 0,2 M (pH 5,0), 40:60; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/ min; detector UV 230 nm). Análisis calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ , %: C 62,35, H 5,65, N 8,73, Hallado, %: C 62,42, H 5,56, N 8,69.

20 Ejemplo 49

(E)-N-Hidroxi-3-[3-(4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118935)

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-[3-(4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoílo (6j), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 57% (en 5j). P.f. 130°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,54-2,68 (4H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,76 (2H, t, J = 5,0 Hz); 2,82-3,03 (4H, m); 4,12 (2H, t, J = 5,3 Hz); 6,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,10 (1H, dd, J = 8,9 y 2,0 Hz); 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz); 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,43 (1H, t, J = 7,6 Hz); 7,55 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,62-7,95 (7H, m); 9,19 (1H, br s); 10,82 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en columna Omnispher C18: impurezas 3,3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón acetato 0,2 M (pH 5,0), 40:60; concentración de la muestra 0,25 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/ min; detector UV 230 nm). Análisis calculado para  $C_{25}H_{27}N_3O_5S$ , que contiene un 6% de impurezas inorgánicas, %: C 58,61, H 5,31, N 8,20, Hallado, %: C 58,63, H 5,33, N 8,01.

Ejemplo 50

35 (E)-3-(3-[(4-(3,4-Diclorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118971)

40 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-[(4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6k), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 71% (en 5k). P.f. 193°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,89-3,09 (4H, m); 3,18-3,33 (4H, m, solapada con una señal de agua); 6,61 (1H, d, J = 15,9 Hz); 6,89 (1H, dd, J = 2,8 y 8,4 Hz); 7,11 (1H, d, J = 2,8 Hz); 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,57 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,66-7,82 (2H, m); 7,87-8,00 (2H, m); 9,16 (1H, s); 10,82 (1H, s). Análisis HPLC en columna Omnispher C18: impurezas 3,3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón acetato 0,2 M (pH 5,0), 50:50; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/ min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para  $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O_4S$ , %: C 50,01, H 4,20, N 9,21, Hallado, %: C 49,94, H 4,06, N 9,10.

45

Ejemplo 51

(E)-3-(3-[(4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118972)

50 El compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de (E)-3-(3-[(4-(4-clorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenoílo (6l), utilizando el Procedimiento D, rendimiento 79% (en 5l). P.f. 215°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,89-3,12 (4H, m); 3,12-3,27 (4H, m); 6,61 (1H, d, J = 15,9 Hz); 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz); 7,57 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,67-7,85 (2H, m); 7,86-8,05 (2H, m); 9,26 (1H, br s); 10,65 (1H, br s). Análisis HPLC en columna Alltima C18: impurezas <1% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 m/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para  $C_{19}H_{20}ClN_3O_4S$ , %: C 54,09, H 4,78, N 9,96, Hallado, %: C 54,08, H 4,62, N 9,90.

Ejemplo 52

60 (E)-N-Hidroxi-3-[3-(4-[(E)-3-fenil-2-propenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118870)

65 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo análogo a los descritos anteriormente. P.f. 178°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS)  $\delta$ : 2,60-3,49 (8 H, m, parcialmente solapada con una señal de agua), 3,09 (2H, d, J = 6,0 Hz); 6,13 (1H, dt, J = 16,0 y 6,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,16-7,56 (5H, m); 7,57-8,00 (5H, m); 9,20 (1H, br s); 10,78 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 1,0% (tamaño de columna: 4,6x150 mm - fase móvil: acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 25:75; concentración de la muestra 0,16 mg/ml; velocidad de flujo: 1,3 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para  $C_{22}H_{23}N_3O_4S$ , %: C 61,81, H 5,89, N 9,83, Hallado, %: C 61,43, H 5,84, N 9,65.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 53

#### (E)-N-Hidroxi-3-(3-{[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenamida (PX118871)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 203°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,96-3,12 (8H, m); 3,66 (3H, s); 6,62 (1H, d, J = 15,7 Hz); 6,79 (2H, d, J = 9,4 Hz); 6,85 (2H, d, J = 9,4 Hz); 7,59 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,62-7,70 (2H, m); 7,92-8,05 (2H, m); 9,15 (1H, br s); 10,82 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 1,3%, (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 57,54, H 5,55, N 10,06, Hallado, %: C 57,55, H 5,41, N 9,98.

### Ejemplo 54

#### (E)-N-hidroxi-3-(3{[4(3-metoxifenil)piperazinil]sulfonil}fenil)-2-propenamida (PX118872)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 196°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,96-3,10 (4 H, m), 3,13-3,26 (4H, m); 3,68 (3H, s); 6,34- 6,52 (3H, m); 6,61 (1H, d, J = 15, 7 Hz); 7,08 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,57 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,64-7,80 (2H, m); 7,89-7,98 (2H, m); 9,15 (1H, br s); 10,81 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 3,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,4 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, que contiene un 1,5% de impurezas inorgánicas, %: C 56,68, H 5,47, N 9,91, Hallado, %: C 56,79, H 5,31, N 9,81.

### Ejemplo 55

#### (E)-3-(3-[4-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-piperazinil]sulfonil)-fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118873)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 172°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,32-2,45 (4 H, m), 2,82-2,97 (4H, m); 3,34 (2H, s, solapada con una señal de agua); 5,94 (2H, s); 6,60 (1H, d, J = 15, 7 Hz); 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz); 6,76 (1H, s); 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz); 7,56 (1H, d, J = 15, 7 Hz); 7,66- 7,74 (2H, m); 7,83-7,96 (2H, m); 9,14 (1H, br s); 10,80 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 1,3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 35:65; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo: 1,3 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S, %: C 56,62, H 5,20, N 9,43, Hallado, %: C 56,35, H 5,02, N 9,24.

### Ejemplo 56

#### (E)-3-[3-{(4-Bencil-1-piperazinil)sulfonil}fenil]-N-hidroxi-2-propenamida (PX118874)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. M.p 185°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,42 (4H, m), 2,91 (4H, m); 3,45 (2H, s); 6,59 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,15-7,31 (5H, m); 7,56 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,62-7,76 (2H, m); 7,81-7,98 (2H, m); 9,14 (1H, br s); 10,80 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 2,3% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,33 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 59,83, H 5,77, N 10,47, Hallado, %: C 59,67, H 5,62, N 10,34.

### Ejemplo 57

#### (E)-3-[3-({4-[Bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}sulfonil}fenil]-N-hidroxi-2-propenamida (PX118875)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. espuma. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,18-2,45 (4H, m), 2,78-3,09 (4H, m); 4,36 (1H, s); 6,58 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,89-7,20 (4H, m); 7,22-7,58 (5H, m); 7,60-8,05 (4H, m); 9,98 ppm (2H, br s). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 6,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 60:40; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector: UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 60,31, H 5,24, N 7,54, Hallado, %: C 60,13, H 5,17, N 7,51.

### Ejemplo 58

#### (E)-N-Hidroxi-3-(3-{3-metil-4-(4-metilfenil)-1-Piperazinil}sulfonil)fenil)-2-propenamida (PX118876)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 186°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 0,94 (3H, d, J = 6,4 Hz); 2,20 (3H, s); 2,56-2,83 (1H, m, parcialmente solapada con una señal de agua); 2,84-3,67 (5H, m); 3,80-4,16 (1H, m); 6,45-6,78 (4H, m); 6,94-7,20 (1H, m); 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,69-8,14 (4H, m); 9,98 (2H, br s). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 3,0% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra

## ES 2 309 313 T3

1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* 0,1 EtOH, %: C 60,58, H 6,13, N 9,90, Hallado, %: C 60,46, H 6,05, N 9,84.

### Ejemplo 59

(E)-3-(3-{[4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil]sulfonil}fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118877)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 176°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,83-3,15 (8H, m); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,83-7,27 (4H, m); 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,65- 8,05 (4H, m); 9,12 (1H, br s); 10,83 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en Ultra JBD: impurezas 1,0% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 60:40; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min; detector UV 230 nm). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 56,29, H 4,97, N 10,36, Hallado, %: C 56,25, H 4,89, N 10,16.

### Ejemplo 60

(E)-N-Hidroxi-3-[3-(3-[trifluorometil]fenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118878)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 173°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,94-3,25 (8H, m); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,98-7,29 (3H, m); 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz); 7,69 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,60-8,09 (4H, m); 10,05 ppm (2H, br s). Análisis HPLC en Alltima C18: impurezas 5,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 220 nm.) Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* 0,1 EtOAc, %: C 52,78, H 4,52, N 9,05, Hallado, %: C 52,74, H 4,36, N 8,88.

### Ejemplo 61

(E)-N-Hidroxi-3-(3-[4-(3-nitrofenil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenamida (PX118893)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 162°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,94-3,20 (4H, m); 3,45-3,69 (4H, m); 6,65 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,02 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,62-7,83 (2H, m); 7,84-8,20 (4H, m); 10,20 (2H, br s). Análisis HPLC en Omnisphere 5 C18: impurezas 2,0% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,3 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S que contiene un 2,3% de material inorgánico, %: C 51,56, H 4,55, N 12,66, Hallado, %: C 51,54, H 4,50, N 12,57.

### Ejemplo 62

(E)-N-Hidroxi-3-(3-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-2-propenamida (PX118894)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 200°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,78-3,15 (4H, m); 3,63-3,94 (4H, m); 6,58 (1H, d, J = 16,0 Hz); 6,63 (1H, t, J = 6,4 Hz); 7,56 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,57-8,12 (4H, m); 8,34 (2H, d, J = 6,4 Hz); 9,16 (1H, br s); 10,80 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en Alltima C18: impurezas 4,8% (tamaño de columna: 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 30:70; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,15 mL/min; detector UV 254 nm.) Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 52,43, H 4,92, N 17,98, Hallado, %: C 52,37, H 4,89, N 17,69.

### Ejemplo 63

(E)-3-(3-[4-(2,2-Difeniletil)-1-piperazinil]sulfonil]fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118913)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 117°C (descompone). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,42-2,62 (4H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,70-2,87 (4H, m); 2,92 (2H, d, J = 7,3 Hz); 4,18 (1H t, J = 7,3 Hz); 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,02-7,35 (10H, m); 7,53 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,61-7,70 (2H, m); 7,80-7,92 (2H, m); 9,14 (1H, br s); 10,80 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en Omnisphere C18: impurezas 4,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo: 1,2 mL/min; detector UV 220 nm.) Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* 0,2 M Et<sub>2</sub>O que contiene un 1,8% de impurezas inorgánicas, %: C 64,75, H 6,06, N 8,15, Hallado, %: C 64,76, H 6,07, N 8,19.

### Ejemplo 64

(E)-N-Hidroxi-3-[3-(4-[2-(2-naftil)etil]-1-piperazinil]sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118914)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 184°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,38-3,07 (12H, m, parcialmente solapada con una señal de DMSO); 6,63 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,20-7,54 (4H, m); 7,57-7,98 (8H, m); 9,16 (1H, br s); 10,78 ppm (1H, br s). Análisis HPLC en Alltima C18:

## ES 2 309 313 T3

impurezas 1,0% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 35:65; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 64,50, H 5,85, N 9,03, Hallado, %: C 64,34, H 5,74, N 9,02.

### 5 Ejemplo 65

#### Ácido 3-(4-Clorosulfonilfenil)acrílico (8)

A ácido clorosulfónico puro (26,5 mL, 0,4 mol) a 18°C de temperatura se añadió lentamente ácido cinámico (7) (7,35 g, 0,05 mol). A medida que avanzaba la reacción, se desprendía cloruro de hidrógeno gas. La mezcla de reacción se agitó sucesivamente a 20°C durante 3 horas y a 42°C durante 3 horas. El jarabe viscoso oscuro se vertió sobre agua helada, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El compuesto del título se obtuvo (6,8 g, 55%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 6,55 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,65 (4H, s); 8,15 (1H, br s).

### 15 Ejemplo 66

#### Ácido (E)-3-[4-(4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (9a)

A una suspensión de clorhidrato de 1-(α,α,α-trifluoro-m-tolil)piperazina (0,43 g, 1,62 mmol) en dioxano (5 mL), se añadieron una solución de NaHCO<sub>3</sub> (0,27 g, 3,24 mmol) en agua (4 mL) y una solución de ácido 3-(4-clorosulfonil-fenil)-acrílico (8) (0,40 g, 1,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y el pH del medio se llevó a ~4 con HCl 2 N. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,59 g, 82%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,96-3,67 (8H, m, solapada con una señal de agua); 6,74 (1H, d, J = 16,3 Hz); 7,01-7,57 (4H, m); 7,67 (1H, d, J = 16,3 Hz); 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz); 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz); 12,71 (1H, br s).

### Ejemplo 67

#### 30 Ácido (E)-3-[4-(4-[Bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (9b)

A una suspensión de 1-bis(4-fluorofenil)metil piperazina (0,47 g, 1,62 mmol) en dioxano (5 mL), se añadieron una solución de NaHCO<sub>3</sub> (0,27 g, 3,24 mmol) en agua (4 mL) y una solución de ácido 3-(4-clorosulfonil-fenil)-acrílico (8) (0,40 g, 1,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), el pH del medio se llevó a ~4 con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se extrajo el disolvente y el producto crudo se cristalizó a partir de dioxano para obtener el compuesto del título (0,58 g, 63%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 2,19-2,50 (4H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,80-3,12 (4H, m); 4,42 (1H, s); 6,78 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,11 (4H, t, J = 9,0 Hz); 7,41 (4H, dd, J = 8,6 y 5,6 Hz); 7,72 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz); 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz); 12,68 (1H, br s).

### Ejemplo 68

#### Cloruro de (E)-3-[4-(4-[3-(Trifluorometil)fenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoilo (10a)

A una suspensión de ácido (E)-3-[4-(4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (9a) (0,30 g, 0,69 mmol) en diclorometano (7 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (0,2 mL, 2,4 mmol) y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y a 42°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se secó al vacío para producir cloruro de (E)-3-[4-(4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoilo (10a) (0,31 g) en forma de producto crudo.

### Ejemplo 69

#### Cloruro de (E)-3-[4-(4-[Bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoilo (10b)

A una solución de ácido (E)-3-[4-(4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoico (9b) (0,25 g, 0,5 mmol) en diclorometano (7 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (0,15 mL, 1,75 mmol) y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación la mezcla se evaporó y el residuo se secó al vacío para obtener cloruro de (E)-3-[4-(4-[bis(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenoilo (10b) (0,26 g) en forma de producto crudo.

### Ejemplo 70

#### (E)-N-Hidroxi-3-[4-(4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-piperazinil)sulfonil]fenil]-2-propenamida (PX118937)

A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,24 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL), se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (0,40 g, 4,8 mmol) en agua (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una suspensión de cloruro de (E)-3-[4-(4-[3-(trifluorometil)fenil]-1-

## ES 2 309 313 T3

5 piperazinil}sulfonil)fenil]-2-propenoilo (10a) (0,31 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se vertió en agua (25 mL), el precipitado se filtró, se lavó con agua, éter, y se secó para obtener el compuesto del título (0,23 g, 73%). P.f. 178-179°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,95-3,10 (4H, m); 3,23-3,40 (4H, m, solapada con una señal de agua); 6,62 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,09 (1H, d, J = 7,7 Hz); 7,16 (1H, s); 7,19 (1H, d, J = 8,0 Hz); 7,40 (1H, t, J = 7,7 Hz); 7,54 (1H, d, J = 15,9 Hz); 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz); 9,35 (1H, br s); 10,72 (1H, br s). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 3,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón acetato 0,1 M (pH 5,0), 50:50; concentración de la muestra 1 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 52,74, H 4,43, N 9,23, S 7,04, Hallado, %: C 52,04, H 4,29, N 8,86, S 7,20.

10 Ejemplo 71

(E)-3-[4-(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}sulfonil]fenil]-N-hidroxi-2-propenamida (PX118965)

15 A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (0,18 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL), se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (0,30 g, 3,5 mmol) en agua (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una solución de cloruro de (E)-3-[4-(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil}sulfonil]fenil]-2-propenoilo (10b) (0,26 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se vertió sobre agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se extrajo el disolvente y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con cloroformo - isopropanol (9:1) como eluente para obtener el compuesto del título (0,087 g, 34%). P.f. 125-126°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 2,26-2,42 (4H, m); 2,81-3,00 (4H, m); 4,39 (1H, s); 6,64 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,07 (4H, t, J = 8,6 Hz); 7,37 (4H, dd, J = 8,4 y 5,6 Hz); 7,57 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,74 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,83 (2H, d, J = 8,0 Hz); 9,19 (1H, s); 10,93 (1H, s). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 70:30; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min; detector: UV 215 nm). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* 0,3 Et<sub>2</sub>O \* 0,2 iso-PrOH \* 0,1 CHCl<sub>3</sub> (un material completamente seco contiene todas las trazas indicadas de disolventes (PMR)), %: C 59,87, H 5,35, N 7,51, S 5,73, Hallado, %: C 59,85, H 5,36, N 7,29, S 5,60.

30 Ejemplo 72

Dihidrógeno fosfato de 1-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-4-[(E)-3-(hidroxiamino)-3-oxo-1-propenil]fenil}sulfonil)piperazin-1-io (PX118882)

35 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 210-211°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  $\delta$ : 2,30-2,45 (4H, m, solapada con una señal de DMSO); 2,82-2,96 (4H, m); 3,36 (2H, s); 3,89-4,67 (br s, protones intercambiables); 5,95 (2H, s); 6,62 (1H, d, J = 15,8 Hz); 6,68 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,77 (1H, s); 6,79 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,53 (2H, d, J = 15,8 Hz); 7,73 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: impurezas 2,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 20:80; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 220 nm). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S \* H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> \* 0,25 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, %: C 43,98, H 4,66, N 7,33, S 5,59, Hallado, %: C 43,59, H 4,75, N 7,50, S 5,70.

45 Ejemplo 73

(E)-N-Hidroxi-3-(4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-2-propenamida (PX118918)

50 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 199-200°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  $\delta$ : 2,97-3,09 (4H, m); 3,49-3,62 (4H, m); 6,61 (1H, d, J = 15,7 Hz); 6,99 (2H, d, J = 9,2 Hz); 7,52 (1H, d, J = 15,7 Hz); 7,78 (2H, d, J = 9,0 Hz); 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz); 8,02 (2H, d, J = 9,2 Hz); 9,17 (1H, s); 10,91 (1H, s). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: impurezas 3,0% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,25 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min; detector UV 270 nm). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S, %: C 52,77, H 4,66, N 12,96, S 7,41, Hallado, %: C 52,56, H 4,74, N 12,41, S 7,28.

55 Ejemplo 74

(E)-3-(4-(2-Fluorofenil)-1-piperazinil)sulfonil]fenil)-N-hidroxi-2-propenamida (PX118891)

60 El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 196-197°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  $\delta$ : 3,00-3,14 (8H, m); 6,63 (1H, d, J = 15,8 Hz); 6,92-7,18 (4H, m); 7,55 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz); 7,84 (2H, d, J = 8,6 Hz); 9,16 (1H, s); 10,92 (1H, s). Análisis HPLC en Alltima C18: impurezas 3,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 50:50; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min; detector UV 254 nm.) Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S \* 0,2 EtOAc, %: C 56,21, H 5,15, N 9,93, S 7,58, Hallado, %: C 56,07, H 5,10, N 9,97, S 7,60.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 75

(E)-N-Hidroxi-3-(4-([4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)fenil)-2-propenamida (PX118892)

5 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 199-200°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,95-3,06 (4H, m); 3,13-3,25 (4H, m); 3,68 (3H, s); 6,38 (1H, d, J = 8,0 Hz); 6,42 (1H, s); 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz); 6,61 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,09 (1H, t, J = 8,0 Hz); 7,54 (1H, d, J = 16,0 Hz); 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz); 9,17 (1H, s); 10,91 (1H, br s). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: impurezas 4,5% (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), 45:55; concentración de la muestra 0,15 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S \* 0,1 EtOAc \* 0,2 H<sub>2</sub>O, %: C 57,00, H 5,67, N 9,77, S 7,46, Hallado, %: C 57,04, H 5,52, N 9,64, S 7,38.

10

### Ejemplo 76

(E)-N-Hidroxi-3-(4-([4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]sulfonil)fenil)-2-propenamida (PX118905)

20 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 225-226°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 2,89-3,13 (8H, m); 3,70 (3H, s); 6,63 (1H, d, J = 15,8 Hz); 6,83-7,00 (4H, m); 7,56 (1H, d, J = 15,8 Hz); 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz); 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz); 9,18 (1H, br s); 10,93 (1H, br s). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: impurezas 4,5%. (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 40:60; concentración de la muestra 0,2 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min; detector UV 254 nm). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S \* 0,2 EtOAc \* 0,2 H<sub>2</sub>O, %: C 56,95, H 5,74, N 9,58, S 7,31, Hallado, %: C 56,95, H 5,66, N 9,40, S 7,54.

25

### Ejemplo 77

30 3-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazina-1-sulfonil]-fenil-N-hidroxi-acrilamida (PX118906)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente.

### Ejemplo 78

N-Hidroxi-3-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acrilamida (PX118907)

40 El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente.

### Ejemplo 79

3-[4-(4-Bencihidril-piperazina-1-sulfonil)-fenil-N-hidroxi-acrilamida (PX118910)

45 El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente.

### Ejemplo 80

50 N-Hidroxi-3-[4-(3-metil-4-m-tolil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acrilamida (PX118911)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el procedimiento análogo a los descritos anteriormente.

### 55 Procedimiento E

#### Síntesis General de 1-Acilpiperazinas

Se suspendieron ácido carboxílico (1-2 mmol) y hidroxibenzoriazol (1 eq) apropiados en cloroformo (2 mL/1 mmol) y se añadió una solución de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1 eq) en una cantidad mínima de dimetil-formamida. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente para obtener una suspensión blanca. La mezcla se transfirió lentamente a una solución enfriada previamente de piperazina anhidra (5 eq) en cloroformo (1 mL/1 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, la suspensión blanca (DCU) se filtró, y el filtrado se extrajo con HCl 2 M. Los extractos de HCl se basificaron con NaOH 2 M hasta pH 9, se extrajeron con acetato de etilo, y el extracto orgánico se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional o se purificó en gel de sílice (20 g) con metanol-NH<sub>4</sub>OH (aproximadamente 95:5 a 90:10) como eluente.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 81

#### *2-Naftil(1-piperazinil)metanona (13a)*

5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido naftalen 2-carboxílico (12a), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 94%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,92 (s, 1H); 2,87 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 7,43-7,74 (m, 3H); 7,89-8,12 (m, 4H).

### Ejemplo 82

#### *2-(5-Metoxi-1*H*-indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13b)*

10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)acético (12b), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 75%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,61 (s, 1H); 2,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 2,78 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,45 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,65 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,78 (dd,  $J$  = 8,8 y 3,0 Hz, 1H); 7,06 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 2H); 7,22 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H).

### Ejemplo 83

#### *2-(2-Naftiloxi)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13c)*

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2-naftiloxi)acético (2c), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 97%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,69 (s, 1H); 2,83 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,61 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 4,81 (s, 2H); 7,12-7,58 (m, 4H); 7,69-7,92 (m, 3H).

### Ejemplo 84

#### *2-(1-Naftiloxi)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13d)*

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(1-naftiloxi)acético (2d), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 82%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,87 (s, 1H); 2,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 2,83 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,45 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,65 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,89 (s, 2H); 7,29-7,61 (m, 3H); 7,65-7,96 (m, 4H).

### Ejemplo 85

#### *2-(1-Benzotiofen-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13e)*

25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(1-benzotiofen-3-il)acético (12e), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 92%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,61 (s, 1H); 2,67 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 2,83 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,43 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,67 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 2H); 7,21-7,54 (m, 3H); 7,69-7,98 (m, 2H).

### Ejemplo 86

#### *3-(1*H*-Indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-propanona (13f)*

30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (12f), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 79%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 2,03 (s, 1H); 2,54-2,89 (m, 6H); 3,03-3,21 (m, 2H); 3,34 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,58 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 7,00-7,45 (m, 4H); 7,52-7,74 (m, 1H); 8,13 (bs, 1H).

### Ejemplo 87

#### *1*H*-Indol-3-il(1-piperazinil)metanona (13g)*

35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1*H*-indol-3-carboxílico (12g), utilizando el Procedimiento E, rendimiento 39%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,67 (s, 1H); 2,89 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,69 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 7,09-7,43 (m, 4H); 7,63-7,87 (m, 1H); 9,27 (bs, 1H).

### Ejemplo 88

#### *4-benzoil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15h)*

40 A una solución de N-Boc-piperazina (14) (1,00 g, 5,37 mmol) en dioxano (5 mL), se añadieron una solución de NaOH (0,50 g, 12,9 mmol) en agua (5 mL) seguido de una solución de cloruro de benzoilo (0,75 mL, 6,44 mmol) en dioxano (2 mL) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). El extracto orgánico se lavó sucesivamente con una solución saturada de cloruro sódico (20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (20 mL),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 mL), y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Los disolventes se evaporaron para obtener el compuesto del título (1,400 g, 90%) que se utilizó en la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,41 (s, 9H), 2,86 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,62 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 7,34 (s, 5H).

## Procedimiento F

*Síntesis General de 1-piperazincarboxilatos de tert-butilo*

5 Una solución de ácido 12i-k apropiado (2,75 mmol) en dimetilformamida anhidra (4,5 mL) en enfrió en un baño de hielo en argón y se añadió carbonildiimidazol (0,490 g, 3,01 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió una solución de N-Boc-piperazina 14 (2,75 mmol) en dimetilformamida (3 mL). La mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora, seguido de 20 horas a temperatura ambiente, se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se  
10 lavó sucesivamente con solución saturada de cloruro sódico (20 mL),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  saturado (20 mL), solución saturada de cloruro sódico (20 mL), y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el producto crudo se utilizó en una etapa posterior de la síntesis sin purificación adicional, o se purificó en gel de sílice (20 g) con acetato de etilo como eluente.

## Ejemplo 89

15 *4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15i)*

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(dimetilamino)benzoico (12i), utilizando el Procedimiento F, rendimiento 61%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,45 (s, 9H); 2,98 (s, 6H); 3,29-3,74 (m, 8H); 6,69 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,36 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Ejemplo 90

25 *4-(4-cianobenzoil)-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15j)*

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-cianobenzoico (12j), utilizando el Procedimiento F, rendimiento 96%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,40 (s, 9H); 2,87 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 6,70 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,12 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## 30 Ejemplo 91

## 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]acetil}-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15k)

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]acético (12k), utilizando el Procedimiento F, rendimiento 60%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,43 (s, 9H); 2,92 (s, 6H); 3,07-3,78 (m, 8H); 3,65 (s, 2H); 6,72 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,14 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Procedimiento G

40 *Síntesis General de 1-Acilpiperazinas*

Una solución de un derivado de N-Boc-piperazina apropiado 15h-k (2,5 mmol) en 1 N HCl metanol (12,5 mL) (fabricado *in situ* a partir de AcCl y MeOH), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se evaporó la mezcla. Al residuo, se añadió agua (30 mL), la mezcla se lavó con dietil éter, y el pH de la fase acuosa se llevó a 9 con NaOH 2 M. El producto de reacción se extrajo con cloroformo (3 x 25 mL), el extracto orgánico se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (25 mL), y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el producto crudo se utilizó en una etapa posterior de la síntesis sin purificación adicional, o se purificó en gel de sílice (20 g) con metanol-NH<sub>4</sub>OH (9:1) como eluente.

## 50 Ejemplo 92

*Fenil(1-piperazinil)metanona (13h)*

El compuesto del título se preparó a partir de 4-benzoil-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15h), utilizando el Procedimiento G, rendimiento 87%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,81 (s, 1H); 2,76 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,56 (bs, 4H); 7,41 (s, 5H).

## Ejemplo 93

60 *[4-(Dimetilamino)fenil](1-piperazinil)metanona (13i)*

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15i), utilizando el Procedimiento G, rendimiento 82%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,91 (s, 1H); 2,87 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 2,98 (s, 6H); 3,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 6,67 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,34 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Ejemplo 94

*4-(1-Piperazinilcarbonil)benzonitrilo (13j)*

5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cianobenzoil)-1-piperazincarboxilato de tert-butilo (15j), utilizando el Procedimiento G, rendimiento 62%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,92 (s, 1H); 2,69-3,02 (m, 4H); 3,14-3,92 (m, 4H); 7,49 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,72 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Ejemplo 95

*8-(4-[2-[4-(Dimetilamino)fenil]acetil]-1-piperazinil)-N-hidroxi-8-oxooctanamida (13k)*

10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]acetil}-1-piperazinacarboxilato de tert-butilo (15k), utilizando el Procedimiento G, rendimiento 80%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,63 (s, 1H); 2,63 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 2,78 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 2,92 (s, 6H); 3,41 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,58 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 6,99 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,11 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Procedimiento H

*Síntesis General de Piperazinas N-monosustituidas*

20 A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (2,5 eq) en tetrahidrofurano anhidro (2-3 mL/1 mmol) bajo atmósfera de argón, se añadió una solución de N-acilpiperazina 13b,c,f,g,k (1 eq) apropiado en tetrahidrofurano (1,5 mL/1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo hasta la desaparición del compuesto inicial (3-7 horas de promedio). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se añadieron con precaución metanol, agua, y  $\text{NaOH}$  1 N. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y la mezcla se pasó a través de una almohadilla de celita. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó en gel de sílice (20 g) con metanol- $\text{NH}_4\text{OH}$  (9:1) como eluente para obtener el producto de piperazina esperado.

## Ejemplo 96

*5-Metoxi-3-[2-(1-piperazinil)etil]-1H-indol (16b)*

30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-etanona 13b, utilizando Procedimiento H, rendimiento 38%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,61 (s, 1H); 2,47-2,81 (m, 6H); 2,87-3,09 (m, 6H); 3,85 (s, 3H); 6,85 (dd,  $J$  = 8,8 y 3,0 Hz, 1H); 7,05 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 2H); 7,25 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H).

## Ejemplo 97

*1-[2-(2-Naftiloxi)etil]piperazina (16c)*

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-naftiloxi)-(1-piperazinil)-1-etanona (13c), utilizando el Procedimiento H, rendimiento 43%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,48 (s, 1H); 2,56 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 2,85 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 2,92 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 4,25 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 7,05-7,58 (m, 4H); 7,65-7,89 (m, 3H).

## Ejemplo 98

*3-[3-(1-Piperazinil)propil]-1H-indol (16f)*

45 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1H-indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-propanona (13f), utilizando el Procedimiento H, rendimiento 74%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, HMDS),  $\delta$ : 1,69 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H); 1,78 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H); 2,12-2,34 (m, 6H); 2,36-2,47 (1H, solapada con una señal de DMSO); 2,49-2,76 (m, 6H); 6,67-7,00 (m, 3H); 7,05-7,45 (m, 2H); 10,49 (s, 1H).

## Ejemplo 99

*3-(1-Piperazinilmetil)-1H-indol (16g)*

55 El compuesto del título se preparó a partir de 1H-indol-3-il(1-piperazinil)metanona (13g), utilizando el Procedimiento H, rendimiento 63%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,81 (s, 1H); 2,49 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 2,89 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 4H); 3,72 (s, 2H); 7,05-7,52 (m, 4H); 7,65-7,83 (m, 1H); 8,14 (bs, 1H).

## 60 Ejemplo 100

*N,N-Dimetil-4-[2-(1-piperazinil)etil]anilina (16k)*

65 El compuesto del título se preparó a partir de 8-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]acetil}-1-piperazinil)-N-hidroxi-8-oxooctanamida (13k), utilizando el Procedimiento H, rendimiento 82%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDS),  $\delta$ : 1,74 (s, 1H); 2,34-2,72 (m, 8H); 2,89 (s, 6H); 2,81-3,03 (m, 4H); 6,72 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,09 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## Procedimiento J

*Síntesis General de Amidoésteres*

- 5 Una solución de éster monoetílico (o monometílico) de ácido dicarbónico 18a o 18b (2,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) bajo atmósfera de argón se enfrió en un baño de hielo y se añadió carbonildiimidazol (0,500 g, 3,08 mmol) a la solución. La mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura del baño de hielo, a continuación se añadió piperazina apropiada (2,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se concentró al vacío, y se dividió entre la solución saturada de cloruro sódico (30 mL) y acetato de etilo (40 mL).
- 10 La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (25 mL), ácido cítrico al 5% (25 mL), solución saturada de cloruro sódico (25 mL), y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice (20 g) con éter de petróleo-acetato de etilo como eluente para obtener el correspondiente producto de reacción.

## Ejemplo 101

15 *Éster metílico del ácido 8-Oxo-8-(4-fenil-piperazin-1-il)-octanoico (19a)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido subérico (18b) y N-fenilpiperazina (17a) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento J, rendimiento 88%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,05-2,02-2,30 (m, 8H); 3,30-3,60 (m, 4H); 3,51 (s, 3H); 7,21-7,51 (m, 5H).

## Ejemplo 102

25 *7-(4-bencihidril-1-piperazinil)-7-oxoheptanoato de etilo (19b)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(difenilmetil)piperazina (17b) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento J, rendimiento 80%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,04-1,62 (m, 9H); 2,12-2,36 (m, 8H); 3,35-3,50 (m, 4H); 4,17 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz); 4,31 (s, 1H); 7,02-7,59 (m, 10H).

## 30 Ejemplo 103

35 *7-oxo-7-(4-fenil-1-piperazinil)heptanoato de etilo (19c)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y N-fenilpiperazina (17a) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento J, rendimiento 88%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,12-1,62 (m, 9H); 1,97-2,35 (m, 8H); 3,27-3,59 (m, 4H); 4,17 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 7,03-7,51 (m, 5H).

## 40 Ejemplo 104

45 *8-(4-bencihidril-1-piperazinil)-8-oxooctanoato de metilo (19d)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido subérico (18b) y 1-(difenilmetil)piperazina (17b) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento J, rendimiento 91%.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,02-1,67 (m, 8H); 2,09-2,38 (m, 8H); 3,33-3,51 (m, 4H); 3,56 (s, 3H); 4,29 (s, 1H); 7,09-7,56 (m, 10H).

## 50 Ejemplo 105

55 *8-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19e)*

El compuesto del título se obtuvo a partir del éster monometílico de ácido subérico (18b) y clorhidrato de 1-(2-metoxifenil)piperazina (17c) (disponible comercialmente) (antes de la adición del clorhidrato (17c), se añadió trietilamina (3,0 mmol) a la mezcla de reacción), utilizando el Procedimiento J, rendimiento 87%.  $^1\text{H}$  RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,12-1,60 (m, 8H); 1,97-2,82 (m, 8H, solapada con una señal de DMSO); 3,40-3,62 (m, 7H); 3,75 (s, 3H); 6,92-7,15 (m, 4H).

## Procedimiento K

*Síntesis General de Amidoésteres*

60 A una solución éster monoetílico (o monometílico) de ácido dicarbónico 18a o 18b (2,75 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (0,84 mL, 9,63 mmol) y una gota de dimetilformamida, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de 1 hora a 40°C. La solución se evaporó con precaución a presión reducida y el residuo se secó al vacío a 40°C. El cloruro resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) y la solución obtenida se añadió a una suspensión enfriada (baño de hielo) de piperazina (2,75 mmol), tetrahidrofurano (10 mL), y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 mL) bajo agitación vigorosa. La agitación continuó durante 1 hora a la temperatura del baño de hielo y 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución

## ES 2 309 313 T3

saturada de cloruro sódico y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (20 g) con benceno - acetato de etilo como eluente para obtener el correspondiente producto de reacción.

### Ejemplo 106

#### 5 8-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19f)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 1-(2-clorofenil)piperazina (17d) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento K, rendimiento 80%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,13 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,91 (m, 8H); 2,29 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 2,38 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 3,02 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); 3,50-3,90 (m, 4H); 4,11 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,85-7,09 (m, 2H); 7,14-7,48 (m, 2H).

### Ejemplo 107

#### 15 8-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19g)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 1-(3-clorofenil)piperazina (17e) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento K, rendimiento 88%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,79 (m, 8H); 2,29 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 2,36 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 3,14 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); 3,44-3,87 (m, 4H); 4,11 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,66-6,92 (m, 2H); 7,05-7,37 (m, 2H).

### Ejemplo 108

#### 25 7-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19h)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(2-clorofenil)piperazina (17d) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento K, rendimiento 79%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,89 (m, 6H); 2,29 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 2,38 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 3,00 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); 3,49-3,89 (m, 4H); 4,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,85-7,09 (m, 2H); 7,14-7,48 (m, 2H).

### Ejemplo 109

#### 30 7-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19i)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(3-clorofenil)piperazina (17e) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento K, rendimiento 78%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,89 (m, 6H); 2,29 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 2,36 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 3,14 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H); 3,45-3,89 (m, 4H); 4,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,67-6,94 (m, 2H); 7,05-7,38 (m, 2H).

### 40 Procedimiento L

#### Síntesis General de Amidoésteres

Una solución de éster monometílico (o monoetílico) de ácido dicarbónico 18a-c (2,75 mmol) en dimetilformamida anhidra (3 mL) se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de argón y se añadió carbonildiimidazol (490 mg, 3,01 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 30 minutos y se añadió una solución de piperazina adecuada (2,75 mmol) en dimetilformamida (3 mL) (si se utiliza la piperazina en forma de clorhidrato, se añadió trietilamina (1,0 mL) antes del clorhidrato de piperazina a la mezcla de reacción). La mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora seguido de 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con eluente apropiado para obtener el correspondiente producto de reacción.

### 55 Ejemplo 110

#### 8-[4-(2-naftoil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19j)

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 2-naftil(1-piperazinil)metanona (13a) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 79%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,65 (m, 8H); 2,25 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 2,38 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H); 3,36-3,65 (m, 8H); 4,02 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 7,43-7,74 (m, 3H); 7,89-8,12 (m, 4H).

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 111

### *8-(4-benzoil-1-piperazinil)-8-oxooctanoato de etilo (19k)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y fenil(1-piperazinil)metanona (13h) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 89%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,28 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 1,14-1,83 (m, 8H); 2,16 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,23 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,00-3,25 (m, 4H); 3,49-3,83 (m, 4H); 3,98 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 7,39 (s, 5H).

## 10 Ejemplo 112

### *8-[4-(4-dimetilamino)benzoil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19l)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y [4-(dimetilamino)fenil](1-piperazinil)metanona (13i) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 81%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,27 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 1,15-1,88 (m, 8H); 2,34 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,52 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 2,88 (s, 6H); 3,00-3,21 (m, 4H); 3,49-3,87 (m, 4H); 4,11 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 7,08 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,35 (s, 5H).

## 20 Ejemplo 113

### *8-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19m)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 1-(4-metoxifenil)piperazina (17f) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 76%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,16 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 1,05-1,76 (m, 8H); 2,22 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,85-3,07 (m, 4H); 3,43-3,78 (m, 4H); 3,72 (s, 3H); 4,05 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 6,83 (s, 4H).

## Ejemplo 114

### *30 8-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19n)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 1-(3-metoxifenil)piperazina (17g) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 62%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 1,16-1,85 (m, 8H); 2,16 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,22 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,00-3,25 (m, 4H); 3,49-3,83 (m, 4H); 3,65 (s, 3H); 3,98 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 6,36-6,67 (m, 3H); 7,05-7,23 (m, 1H).

## Ejemplo 115

### *40 8-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19o)*

40 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 1-(4-nitrofenil)piperazina (17h) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 67%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 1,07-1,89 (m, 8H); 2,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,36 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,25-3,92 (m, 8H); 4,12 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 6,83 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 8,14 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H).

## 45 Ejemplo 116

### *8-[4-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19p)*

50 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido subérico (18b) y 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13b) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 76%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,12-1,89 (m, 8H); 2,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 4H); 3,09-3,74 (m, 8H); 3,65 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,89 (dd,  $J$  = 8,8 y 3,0 Hz, 1H); 7,07 (t,  $J$  = 3,0 Hz, 2H); 7,16-7,35 (m, 1H); 8,31 (bs, 1H).

## 55 Ejemplo 117

### *8-[4-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19r)*

60 El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido subérico (18b) y 1-[2-(2-naftiloxi)etil]piperazina (16c) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 56%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,81 (m, 8H); 2,29 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 4H); 2,43-2,69 (m, 4H); 2,87 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 3,32-3,74 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 4,23 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 2H); 7,03-7,23 (m, 2H); 7,29-7,52 (m, 2H); 7,61-7,83 (m, 2H).

## Ejemplo 118

*8-[4-[2-(1-naftiloxi)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19s)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 2-(1-naftiloxi)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13d) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 65%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18-1,85 (m, 8H); 2,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 3,10-3,81 (m, 8H); 3,92 (s, 2H); 4,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 7,32-7,59 (m, 3H); 7,65-7,94 (m, 4H).

## Ejemplo 119

*8-[4-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19t)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido subérico (18b) y 5-metoxi-3-[2-(1-piperazinil)etil]-1H-indol (16b) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 89%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,78 (m, 8H); 2,34 (t,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 2,52 (t,  $J = 6,0$  Hz, 4H); 2,65-2,89 (m, 4H); 3,38-3,74 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,87 (dd,  $J = 8,8$  y 3,0 Hz, 1H); 7,03 (t,  $J = 3,0$  Hz, 2H); 7,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 8,01 (s, 1H).

## Ejemplo 120

*8-[4-[2-(1-benzotiofen-3-il)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19u)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido subérico (18c) y 2-(1-benzotiofen-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13e) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 83%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,16-1,87 (m, 8H); 2,29 (t,  $J = 7,0$  Hz, 4H); 3,27-3,83 (m, 8H); 3,94 (s, 2H); 4,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 7,18-7,52 (m, 2H); 7,72-7,96 (m, 2H).

## Ejemplo 121

*7-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19y)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina (17i) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 73%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,14-1,87 (m, 6H); 2,16-2,49 (m, 4H); 2,98-3,23 (m, 4H); 3,47-3,83 (m, 4H); 4,09 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,74 (dd,  $J = 8,8$  y 3,0 Hz, 1H); 6,96 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 7,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H).

## Ejemplo 122

*7-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19v)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (17j) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 74%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,16-1,89 (m, 6H); 2,16-2,49 (m, 4H); 2,93-3,18 (m, 4H); 3,49-3,87 (m, 4H); 4,09 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,77-7,14 (m, 4H).

## Ejemplo 123

*7-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19w)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster monometílico de ácido pimélico (18a) y 1-(4-clorofenil)piperazina (17k) (disponible comercialmente) utilizando el Procedimiento L, rendimiento 75%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,16-1,87 (m, 6H); 2,16-2,49 (m, 4H); 3,00-3,21 (m, 4H); 3,49-3,87 (m, 4H); 4,11 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H).

## Procedimiento M

55 *Síntesis de ésteres de O-Bencilhidroxamato*

A una solución de éster monoetílico (o monometílico) de ácido dicarbónico 18a-c (2,75 mmol) en diclorometano anhídrido (10 mL), se añadieron cloruro de oxalilo (0,84 mL, 9,63 mmol) y una gota de dimetilformamida, y la mezcla resultante de agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de una 1 hora a 40°C. La solución se evaporó con precaución a presión reducida y el residuo se secó al vacío a 40°C. El cloruro resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhídrido (3 mL) y la solución obtenida se añadió a una suspensión enfriada (baño de hielo) de clorhidrato de bencilhidroxilamina (2,75 mmol), tetrahidrofurano (10 mL), y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 mL) bajo agitación vigorosa. La agitación continuó durante 1 hora a la temperatura del baño de hielo y 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro sódico (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (20 g) con cloroformo - acetato de etilo (gradiente de 100:0 a 50:50) como eluente para obtener el correspondiente producto de reacción (20a-c) en un 80-90% de rendimiento.

## Ejemplo 124

*7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoato de etilo (20a)*

5 El producto del título se obtuvo a partir de éster monoetílico de ácido heptanodioico, utilizando el Procedimiento M.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,07-1,88 (m, 6H); 1,89-2,26 (m, 2H); 2,29 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,11 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,88 (s, 2H); 7,31 (s, 5H).

## Ejemplo 125

*8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoato de metilo (20b)*

10 El producto del título se obtuvo a partir del éster monometílico de ácido octanodioico, utilizando el Procedimiento M.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,09-1,83 (m, 8H); 1,87-2,27 (m, 2H); 2,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,87 (s, 2H); 7,29 (s, 5H).

## Ejemplo 126

*8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoato de etilo (20c)*

20 El producto del título se obtuvo a partir del éster monometílico de ácido octanodioico, utilizando el Procedimiento M.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,09-1,83 (m, 8H); 1,87-2,27 (m, 2H); 2,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,87 (s, 2H); 7,29 (s, 5H).

## 25 Procedimiento N

*Síntesis de ácidos carboxílicos de O-Bencilhidroxamato*

30 A una solución de ester apropiado 20a-c (1,5-2 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió una solución acuosa saturada de LiOH (5 mL). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Los compuestos orgánicos volátiles se evaporaron a presión reducida y la mezcla se complementó con agua (20 mL). La mezcla se lavó con dietil éter y la fase acuosa se acidificó con 2 M HCl hasta pH 3. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (3x10 mL) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se secó al vacío para obtener el producto esperado 21a o 21b con 60-70% de rendimiento.

## 35 Ejemplo 127

*Ácido 7-[(Benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a)*

40 El producto del título se obtuvo a partir de 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoato de etilo (20a), utilizando el Procedimiento N.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,07-1,88 (m, 6H); 1,89-2,26 (m, 2H); 2,29 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,88 (s, 2H); 7,32 (s, 5H).

## 45 Ejemplo 128

*Ácido 8-[(Benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b)*

50 El producto del título se obtuvo a partir de 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoato de metilo (20b) o 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoato de etilo (20c), utilizando el Procedimiento N.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,09-1,81 (m, 8H); 1,88-2,29 (m, 2H); 2,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 4,86 (s, 2H); 7,30 (s, 5H).

*Procedimiento P**Síntesis General de O-Bencil Hidroxamatos*

55 Una solución de N-benciloxi monoamida de ácido dicarbónico 21a o 21b (1 eq) en dimetilformamida anhidra (2 mL/mmol) se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de argón, y se añadió carbonildiimidazole (1,1 eq.). La mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 30 minutos y se añadió una solución de piperazina apropiada (1 eq) en dimetilformamida (2 mL/mmol) (si la piperazina se utilizó en forma de clorhidrato, se añadió trietilamina (3 eq) a la mezcla de reacción antes del clorhidrato de piperazina). La mezcla se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 1 hora seguido de 20 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente se evaporó. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice con el eluente apropiado (cloroformo - acetato de etilo para compuestos menos polares y acetato de etilo - metanol para compuestos más polares) para obtener el correspondiente producto de reacción 22a-k.

## Ejemplo 129

*N-(Benciloxi)-8-[4-(4-cyanobenzoil)-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (22a)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b) y 4-(1-piperazinilcarbonil)benzonitrilo (13j), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 79%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,09-1,81 (m, 8H); 1,87-2,17 (m, 2H); 2,18-2,42 (m, 2H); 3,32-3,69 (m, 8H); 4,89 (s, 2H); 7,38 (s, 5H); 7,52 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,76 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 8,03 (s, 1H).

## Ejemplo 130

*N-(Benciloxi)-7-oxo-7-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]heptanamida (22b)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 1-(2-piridinil)piperazina (17l) (disponible comercialmente), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 50%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,16-1,81 (m, 6H); 2,36 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,21 (q,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 3,36-3,85 (m, 8H); 4,76 (bs, 1H); 5,09 (s, 2H); 6,58-6,74 (m, 2H); 7,34 (s, 5H); 7,41-7,63 (m, 1H); 8,12-8,29 (m, 1H).

## Ejemplo 131

*N-(Benciloxi)-8-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]acetil}-1-piperazinil)-8-oxooctanamida (22c)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b) y 2-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13k), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 68%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,05-1,81 (m, 8H); 1,85-2,32 (m, 4H); 2,89 (s, 6H); 3,07-3,69 (m, 8H); 3,65 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 6,67 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,07 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,36 (s, 5H); 8,00 (s, 1H).

## Ejemplo 132

*N-(Benciloxi)-8-oxo-8-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]octanamida (22d)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b) y 2-(1-piperazinil)pirimidine (17m) (disponible comercialmente), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 64%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,81 (m, 8H); 1,96-2,25 (m, 2H); 2,36 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,43-3,94 (m, 8H); 4,89 (s, 2H); 6,54 (t,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 7,38 (s, 5H); 7,92-8,03 (m, 1H); 8,32 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 2H).

## Ejemplo 133

*N-(Benciloxi)-8-(4-{3-[3-(dimetilamino)fenil]propil}-1-piperazinil)-8-oxooctanamida (22e)*

40 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b) y N,N-dimetil-3-[3-(1-piperazinil)propil]anilina (16k), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 63%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,83 (m, 8H); 2,07-2,38 (m, 4H); 2,43-2,76 (m, 8H); 2,92 (s, 6H); 3,38-3,80 (m, 4H); 4,92 (s, 2H); 6,71 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,12 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 7,41 (s, 5H); 8,07-8,36 (m, 1H).

## Ejemplo 134

*N-(Benciloxi)-8-(4-{2-(2-naftiloxi)acetil}-1-piperazinil)-8-oxooctanamida (22f)*

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 8-[(benciloxi)amino]-8-oxooctanoico (21b) y 2-(2-naftiloxi)-1-(1-piperazinil)-1-etanona (13c), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 66%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,76 (m, 8H); 1,94-2,40 (m, 4H); 3,29-3,74 (m, 8H); 4,83 (s, 2H); 4,88 (s, 2H); 7,07-7,30 (m, 3H); 7,36 (s, 5H); 7,31-7,58 (m, 1H); 7,65-7,92 (m, 3H); 8,25 (bs, 1H).

## Ejemplo 135

*N-(Benciloxi)-7-{4-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-1-piperazinil}-7-oxoheptanamida (22g)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 3-(1H-indol-3-il)-1-(1-piperazinil)-1-propanona (13f), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 63%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,09-1,85 (m, 6H); 1,92-2,41 (m, 4H); 2,58-3,00 (m, 4H); 3,05-3,72 (m, 8H); 4,89 (s, 2H); 6,91-7,39 (m, 5H); 7,38 (s, 5H); 7,52-7,74 (m, 1H); 8,25-8,76 (m, 1H).

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 136

### *N-(Benciloxi)-7-[4-(1H-indol-3-ilcarbonil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22h)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 1H-indol-3-il(1-piperazinil)metanona (13g), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 69%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,78 (m, 6H); 1,87-2,45 (m, 4H); 3,34-3,78 (m, 8H); 4,87 (s, 2H); 7,14-7,54 (m, 5H); 7,41 (s, 5H); 7,58-7,83 (m, 1H); 9,14-9,38 (m, 1H).

## 10 Ejemplo 137

### *N-(Benciloxi)-7-{4-[3-(1H-indol-3-il)propil]-1-piperazinil}-7-oxoheptanamida (22i)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 3-[3-(1-piperazinil)propil]-1H-indol (16f), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 87%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-2,00 (m, 8H); 2,12-2,56 (m, 8H); 2,67-2,96 (m, 4H); 3,32-3,71 (m, 4H); 4,89 (s, 2H); 6,92-7,36 (m, 5H); 7,38 (s, 5H); 7,49-7,69 (m, 1H); 7,85-8,00 (m, 1H).

## 20 Ejemplo 138

### *N-(Benciloxi)-7-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22j)*

25 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 3-(1-piperazinil-metil)-1H-indol (16g), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 59%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,16-1,87 (m, 6H); 2,03-2,60 (m, 8H); 3,32-3,69 (m, 4H); 3,72 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 7,05-7,34 (m, 5H); 7,38 (s, 5H); 7,60-7,85 (m, 1H); 8,03-8,41 (m, 1H).

## 30 Ejemplo 139

### *N-(Benciloxi)-7-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22k)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 7-[(benciloxi)amino]-7-oxoheptanoico (21a) y 1-(3,4-dimetilfenil)piperazina (17n) (disponible comercialmente), utilizando el Procedimiento P, rendimiento 71%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,80 (m, 6H); 2,11 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,36-2,49 (m, 4H); 3,36-3,85 (m, 8H); 4,89 (s, 2H); 6,70 (dd,  $J$  = 8,8 y 3,0 Hz, 1H); 6,86 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H); 7,02 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 5H).

## Procedimiento Q

### *Síntesis General de Ácidos Hidroxámicos a partir de Amidoésteres*

40 A una solución de clorhidrato de hidroxilamina 1 M en metanol (5 mL, 5 mmol), se añadió una solución de metilato sódico 5 M (1 mL, 5 mmol), y se filtró el precipitado. Al filtrado, se añadió una solución de amidoéster apropiado (19ae) (2,47 mmol) en metanol (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con ácido acético hasta pH 5 y el disolvente se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL), el extracto se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El extracto se filtró, se concentró hasta aproximadamente 5-10 mL, y se dejó cristalizar. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo, y se secó al vacío para obtener el correspondiente ácido hidroxámico.

## 50 Ejemplo 140

### *Hidroxiamida de ácido 8-Oxo-8-(4-fenil)-piperazin-1-il)-octanoico (PX117402)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir del éster metílico de ácido 8-oxo-8-(4-fenil-piperazin-1-il)-octanoico (19a) mediante el Procedimiento Q, rendimiento 42%. P.f. 134-136°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMDSO),  $\delta$ : 1,16-1,38 (m, 4H); 1,38-1,60 (m, 4H); 1,93 (t, 2H,  $J$  = 7,4 Hz); 2,33 (t, 2H,  $J$  = 7,2 Hz); 3,09 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 6,80 (t, 1H,  $J$  = 7,1 Hz); 6,94 (d, 2H,  $J$  = 8,0 Hz); 7,22 (t, 2H,  $J$  = 7,7 Hz); 8,66 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Symmetry C8: impurezas 1,3% (tamaño de columna 3,9 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo-0,1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 30:70; detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,1 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ , %: C 64,84, H 8,16, N 12,60, Hallado, %: C 64,71, H 8,20, N 12,52.

## 60 Ejemplo 141

### *Hidroxiamida del ácido 7-(4-Bencihidril-piperazin-1-il)-7-oxo-heptanoico (PX117403)*

65 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-(4-bencihidril-1-piperazinil)-7-oxoheptanoato de etilo (19b) mediante el Procedimiento Q, rendimiento 29%. P.f. 157-159°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMDSO)  $\delta$ : 1,08-1,32 (m, 2H); 1,35-1,60 (m, 4H); 1,82-2,02 (m, 2H); 2,03-2,40 (m, 6H); 3,23-3,60 (m, 4H solapada con una señal de agua de DMSO);

## ES 2 309 313 T3

4,30 (s, 1H); 7,09-7,52 (m, 10 H); 8,68 (s, 1H); 10,34 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Zorbax Rx-C18: impurezas 1,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil acetomitrilo-agua, 80:20; detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para  $C_{24}H_{31}N_3O_3$ , %: C 70,39, H 7,63, N 10,26, Hallado, %: C 70,09, H 7,67, N 10,11.

5

Ejemplo 142

### *Hidroxiamida de ácido 7-Oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)heptanoico (PX117404)*

10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-oxo-7-(4-fenil-1-piperazinil)heptanoato de etilo (19c) mediante el Procedimiento Q, rendimiento 27%. P.f. 107-109°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  $\delta$ : 1,15-1,36 (m, 2H); 1,38-1,60 (m, 4H); 1,93 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 2,33 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 3,09 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 6,80 (t, 1H, J = 7,3 Hz); 6,95 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 7,22 (t, 2H, J = 7,9 Hz); 8,69 (s, 1H); 10,35 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Zorbax SB-C18: impurezas 3% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil metanol-0,1%  $H_3PO_4$ , gradiente de 50:50 a 90:10; 15 detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,55 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para  $C_{17}H_{25}N_3O_3$ , %: C 63,93, H 7,89, N 13,16, Hallado, %: C 63,80, H 7,89, N 13,06.

Ejemplo 143

### *Hidroxiamida de ácido 8-(4-Bencidril-piperazin-1-il)-8-oxo-heptanoico (PX117764)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-(4-bencidril-1-piperazinil)-8-oxooctanoato de metilo (19d) mediante el Procedimiento Q, rendimiento 32%. P.f. 126-129°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,30 (m, 4H); 1,34-1,54 (m, 4H); 1,91 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 2,15-2,32 (m, 6H); 3,38-3,50 (m, 4H); 4,30 (s, 1H); 7,17-7,50 (m, 10H); 25 8,66 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Symmetry C8: impurezas 3,3% (tamaño de columna 3,9 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 50:50; detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para  $C_{25}H_{33}N_3O_3$ , %: C 70,89, H 7,85, N 9,92, Hallado, %: C 70,81, H 7,63, N 10,11.

30 Ejemplo 144

### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-8-oxo-octanoico (PX117768)*

35 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19e) mediante el Procedimiento Q, rendimiento 34%. P.f. 135-137°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,38 (m, 4H); 1,38-1,60 (m, 4H); 1,93 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 2,31 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 2,82-2,98 (m, 4H); 3,50-3,62 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 6,84-7,02 (m, 4H); 8,66 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Symmetry C8: impurezas <1,0% (tamaño de columna 3,9 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), 30:70; detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,1 mL/min). Análisis calculado para  $C_{19}H_{29}N_3O_4$ , %: C 62,79, H 8,04, N 11,56, Hallado, %: C 62,71, H 8,07, N 11,64.

## Procedimiento R

### *Síntesis General de Ácidos hidroxámicos a partir de Amidoésteres*

45 A una solución de amidoéster 19f-w (1 mmol) en metanol (3-5 mL), se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,278 g, 4 mmol) en metanol (3 mL) seguido de una solución de NaOH (0,320 g, 8 mmol) en agua (1 mL). Después de agitar durante 15-45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se evaporó a presión reducida mediante la adición varias veces de benceno para eliminar las trazas de agua, y se secó al vacío. El producto crudo se cristalizó o cromatógrafió en gel de sílice para obtener el correspondiente ácido hidroxámico.

50 Ejemplo 145

### *Hidroxiamida de 8-[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118791)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19f) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 65%. P.f. 131-132°C.  $^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,37 (m, 4H); 1,40-1,60 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,83-3,20 (m, 4H); 3,53-3,66 (m, 4H); 7,06 (dt, J = 1,6 y 7,8 Hz, 1H); 7,15 (dd, J = 1,4 y 8,2 Hz, 1H); 7,30 (dt, J = 1,4 y 8,2 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 1,6 y 7,8 Hz, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Omnispher 5 C18: impurezas <1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 45% acetonitrilo + 55% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 254 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para  $C_{18}H_{26}ClN_3O_3 * 0,4H_2O$ , %: C 57,64, H 7,20, N 11,20, Hallado, %: C 57,72, H 7,03, N 11,24.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 146

#### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118792)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19g) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 56%. P.f. 122-124°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1,19-1,38 (m, 4H); 1,40-1,61 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,29 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,80-3,20 (m, 4H); 3,55-3,66 (m, 4H); 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,87-6,99 (m, 2H); 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis de HPLC en una columna Zorbax SB C18: impurezas ≈2,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo-tampón fosfato 0,1M (pH 2,5), gradiente de 30:70 a 100:0; detector UV 254 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 58,77, H 7,12, N 11,42, Hallado, %: C 58,41, H 7,07, N 11,44.

10

15

### Ejemplo 147

#### *Hidroxiamida de ácido 7-[4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-7-oxo heptanoico (PX118793)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-[4-(2-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19h) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 62%. P.f. 128-130°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1,17-1,36 (m, 2H); 1,41-1,62 (m, 4H); 1,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,80-3,20 (m, 4H); 3,54-3,67 (m, 4H); 7,06 (dt, J = 1,6 y 7,8 Hz, 1H); 7,15 (dd, J = 1,8 y 8,0 Hz, 1H); 7,30 (dt, J = 1,8 y 8,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 1,6 y 7,8 Hz, 1H); 8,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Omnispher 5 C18: impurezas ≈1,8% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 57,70, H 6,84, N 11,88, Hallado, %: C 57,76, H 6,87, N 11,79.

25

### Ejemplo 148

#### *Hidroxiamida de ácido 7-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-7-oxo heptanoico (PX118794)*

30 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-[4-(3-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19i) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 48%. P.f. 120-122°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1,17-1,34 (m, 2H); 1,40-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,07-3,24 (m, 4H); 3,47-3,67 (m, 4H); 6,80 (dd, J = 1,5 y 8,0 Hz, 1H); 6,86-6,98 (m, 2H); 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en columna Zorbax SB C18: impurezas ≈3% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo-tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), gradiente de 30:70 a 100:0; detector UV 254 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 57,70, H 6,84, N 11,88, Hallado, %: C 57,74, H 6,86, N 11,79.

35

40

### Ejemplo 149

#### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(Nafthalene-2-carbonil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118830)*

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(2-naftoil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19j) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 54%. P.f. 133,5-134,5°C. <sup>1</sup>H RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1,20-1,60 (m, 8H); 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,20-2,40 (m, 2H); 3,28-3,76 (m, 8H); 7,50-7,66 (m, 3H); 7,94-8,10 (m, 4H); 8,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 3% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, %: C 67,13, H 7,10, N 10,21, Hallado, %: C 66,90, H 7,09, N 10,23.

50

### Ejemplo 150

#### *Hidroxiamida de ácido 8-(4-Benzoil-piperazin-1-il)-8-oxo octanoico (PX118831)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-(4-benzoil-1-piperazinil)-8-oxooctanoato de etilo (19k) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 29%. P.f. 100-101°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO), δ: 1,18-1,36 (m, 4H); 1,38-1,58 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,30 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,49 (m, 8H); 7,38-7,50 (m, 5H); 8,66 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 2,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 254 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,7 mL/min). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>\* 0,35 H<sub>2</sub>O, %: C 62,06, H 7,59, N 11,43, Hallado, %: C 62,03, H 7,50, N 11,33.

60

65

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 151

### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(4-Dimetilamino-benzoil-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118832)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-[4-(dimetilamino)benzoil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19l) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 74%. P.f. 90-92°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,30 (m, 4H); 1,40-1,60 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,95 (s, 6H); 3,44-3,52 (m, 8H); 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,64 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Zorbax SB C18: impurezas ≈10% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil gradiente 15 min 10% acetonitrilo/90% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5) - 100% tampón fosfato 0,1 M; detector UV 254 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>\* 0,5 H<sub>2</sub>O, %: C 61,00, H 8,04, N 13,55, Hallado, %: C 60,98, H 7,85, N 13,37.

## Ejemplo 152

### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118846)*

15 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(4-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19m) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 48%. P.f. 149-20 150°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,33 (m, 4H); 1,39-1,58 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,88-3,03 (m, 4H); 3,52-3,61 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 6,83 (dt, J = 9,6 y 2,8 Hz, 2H); 6,90 (dt, J = 9,6 y 2,8 Hz, 2H); 8,64 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, %: C 62,79, H 8,04, N 11,56, Hallado, %: C 62,65, H 8,09, N 11,53.

## Ejemplo 153

### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(3-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118847)*

30 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19n) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 69%. P.f. 122-122,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,36 (m, 4H); 1,39-1,58 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,03-3,17 (m, 4H); 3,50-3,63 (m, 4H); 3,71 (s, 3H); 6,39 (dd, J = 8,0 y 2,0 Hz, 1H); 6,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 8,0 y 2,0 Hz, 1H); 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 10,31 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% de tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, %: C 62,79, H 8,04, N 11,56, Hallado, %: C 62,65, H 8,06, N 11,43.

## Ejemplo 154

### *N-Hidroxi-8-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (PX118849)*

40 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de etilo (19o) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 31%. P.f. 125-127°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,20-1,28 (m, 4H); 1,33-1,50 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,40-3,70 (m, 8H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 2,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% de tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, %: C 57,13, H 6,93, N 14,80, Hallado, %: C 57,06, H 6,94, N 14,72.

## Ejemplo 155

### *N-Hidroxi-8-[4-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (PX118927)*

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-[4-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanoato de metilo (19p) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cromatógrafió en Silasorb CL18 de fase inversa con metanol - 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como eluente. El eluado se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo, el extracto se lavó con agua, se evaporó, y se secó. Rendimiento 35%. Espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,13-1,32 (m, 4H); 1,34-1,55 (m, 4H); 1,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,17-2,31 (m, 2H); 3,24-3,57 (m, 8H, solapada con una señal de agua); 3,73 (s, 3H); 3,75 (s, 2H); 6,71 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,16 (br s, 1H); 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H); 10,75 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Kromasil C18: impurezas 5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% de tampón acetato 0,2M (pH 5,0); detector UV 230 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>\* 0,25 H<sub>2</sub>O, que contiene un 4% de impurezas inorgánicas, %: C 59,06, H 7,00, N 11,98, Hallado, %: C 59,01, H 7,02, N 11,97.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 156

#### *N-Hidroxi-8-{4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil}-8-oxooctanamida (PX118930)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-{4-[2-(2-naftiloxi)etil]-1-piperazinil}-8-oxooctanoato de metilo (19r) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se precipitó a partir de dietil éter, rendimiento 35%. Espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,16-1,31 (m, 4H); 1,37-1,54 (m, 4H); 1,93 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 2,27 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H); 2,41-2,55 (m, 4H, solapada con una señal de DMSO); 2,79 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H); 3,39-3,49 (m, 4H); 4,21 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2H); 7,16 (dd,  $J$  = 8,8 y 2,4 Hz, 1H); 7,29-7,50 (m, 3H); 7,76-7,86 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en na columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$  \* 1,25  $\text{H}_2\text{O}$ , %: C 64,05, H 7,95, N 9,34, Hallado, %: C 64,17, H 7,91, N 9,28.

### Ejemplo 157

#### *N-Hidroxi-8-{4-[2-(1-naftiloxi)acetil]-1-piperazinil}-8-oxooctanamida (PX118931)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-{4-[2-(1-naftiloxi)acetil]-1-piperazinil}-8-oxooctanoato de etilo (19s) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se precipitó a partir de dietil éter, rendimiento 34%. Espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,33 (m, 4H); 1,37-1,56 (m, 4H); 1,92 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 2,21-2,36 (m, 2H); 3,22-3,61 (m, 8H, solapada con una señal de  $\text{H}_2\text{O}$ ); 3,92 (s, 2H); 7,34-7,57 (m, 3H); 7,80-7,95 (m, 4H); 8,66 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 50% acetonitrilo + 50% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ , %: C 65,29, H 7,08, N 9,52, Hallado, %: C 65,15, H 7,45, N 9,40.

### Ejemplo 158

#### *N-Hidroxi-8-{4-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-1-piperazinil}-8-oxooctanamida oxalato (PX118932)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-{4-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-1-piperazinil}-8-oxooctanoato de metilo (19t) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo (aproximadamente 0,33 mmol) se disolvió en etanol absoluto (1,5 mL) y se añadió una solución de ácido oxálico dihidratado (0,1 g, 0,79 mmol) en etanol absoluto (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto se cristalizó a partir etanol y se secó, rendimiento 70%. P.f. 122-125°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,17-1,35 (m, 4H); 1,39-1,57 (m, 4H); 1,93 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H); 2,32 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H); 2,93-3,17 (m, 8H); 3,56-3,72 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 6,73 (dd,  $J$  = 8,8 y 2,2 Hz, 1H); 7,03 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H); 7,16 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H); 7,23 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H); 10,35 (s, 1H); 10,75 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Zorbax SB C18 column: impurezas ≈7% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 15 min gradiente: acetonitrilo-tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); 30/70 -100/0; detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$  \* 1,3 (COOH)2, %: C 56,15, H 6,74, N 10,23, Hallado, %: C 56,00, H 6,86, N 10,12.

### Ejemplo 159

#### *8-{4-[2-(1-Benzotiofen-3-il)acetil]-1-piperazinil}-N-hidroxi-8-oxooctanamida (PX118967)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de 8-{4-[2-(1-benzothiofen-3-il)acetil]-1-piperazinil}-8-oxooctanoato de etilo (19u) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 35%. P.f. 140-141°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,15-1,34 (m, 4H); 1,37-1,56 (m, 4H); 1,92 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 2,29 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 3,36-3,60 (m, 8H); 3,98 (s, 2H); 7,34-7,44 (m, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,78-7,85 (m, 1H); 7,93-8,05 (m, 1H); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 50% acetonitrilo + 50% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ , %: C 61,23, H 6,77, N 9,74, Hallado, %: C 60,76, H 6,71, N 9,82.

### Ejemplo 160

#### *7-[4-(3,4-Diclorofenil)-1-piperazinil]-N-hidroxi-7-oxoheptanamida (PX118989)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-[4-(3,4-diclorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo - metanol (9:1), rendimiento 43%. P.f. 125-126°C.  $^1\text{H}$  RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,14-1,34 (m, 2H); 1,38-1,59 (m, 4H); 1,93 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H); 2,32 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 3,07-3,26 (m, 4H); 3,48-3,63 (m, 4H); 6,94 (dd,  $J$  = 8,8 y 2,9 Hz, 1H); 7,14 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H); 7,40 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 8,67 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ , %: C 52,59, H 5,97, N 10,82, Hallado, %: C 52,50, H 5,90, N 10,75.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 161

#### 7-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperazinil]-N-hidroxi-7-oxoheptanamida (PX118990)

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19v) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo - metanol (9:1), rendimiento 29%. P.f. 119-120°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,34 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,94-3,11 (m, 4H); 3,51-3,62 (m, 4H); 6,92-7,13 (m, 4H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 35% acetonitrilo + 65% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 254 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 60,52, H 7,17, N 12,45, Hallado, %: C 60,42, H 7,22, N 12,32.

10

### Ejemplo 162

15 7-[4-(4-Clorofenil)-1-piperazinil]-N-hidroxi-7-oxoheptanamida (PX118991)

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 7-[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanoato de etilo (19w) utilizando el Procedimiento R. El producto crudo se cristalizó a partir de acetato de etilo - metanol (9:1), rendimiento 21%. P.f. 119-121°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,19-1,34 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,01-3,18 (m, 4H); 3,50-3,64 (m, 4H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 2,2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 35% acetonitrilo + 65% tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 57,70, H 6,84, N 11,88, Hallado, %: C 57,75, H 6,84, N 11,80.

25

### Procedimiento S

#### Síntesis General de Ácidos hidroxámicos a partir de O-bencil Hidroxamatos

30 A una solución de O-bencilhidroxamato 22a-k (1 mmol) en metanol (5-10 mL), se añadió catalizador de 5% de paladio sobre carbono activado (0,050 g) y la suspensión negra se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno hasta la desaparición del compuesto inicial. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña cantidad de gel de sílice (aproximadamente un grosor de capa de 1-2 cm), el absorbente se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo se cristalizó o cromatógrafió en gel de sílice para obtener el correspondiente ácido hidroxámico.

### Ejemplo 163

40 Hidroxiamida del ácido 8-[4-(4-Cianobenzoil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118844)

45 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-8-[4-(4-cianobenzoil)-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (22a), utilizando el Procedimiento S, rendimiento 74%. P.f. 150-150,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,38 (m, 4H); 1,40-1,60 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,22-2,40 (m, 2H); 3,20-3,70 (m, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,64 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 254 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5 H<sub>2</sub>O, %: C 60,74, H 6,88, N 14,17, Hallado, %: C 60,83, H 6,82, N 13,88.

### Ejemplo 164

Hidroxiamida oxalato de ácido 7-Oxo-7-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il]-heptanoico (PX118845)

55 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-oxo-7-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil] heptanamida (22b), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo (aproximadamente 0,33 mmol) se disolvió en etanol absoluto (1,5 mL) y se añadió una solución de ácido oxálico dihidratado (0,1 g, 0,79 mmol) en etanol absoluto (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto se cristalizó a partir de etanol y se secó, rendimiento 65%. P.f. 118-122°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,20-1,40 (m, 2H); 1,42-1,65 (m, 4H); 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,37-3,63 (m, 8H); 6,65 (dd, J = 7,2 y 5,0 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,55 (ddd, J = 8,2, 7,2 y 1,8 Hz, 1H); 8,11 (dd, J = 5,0 y 1,8 Hz, 1H). Análisis HPLC en una columna Ultra Aqueous C18: impurezas 2,3% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 15% acetonitrilo + 95% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/mL; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> \* 0,5 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5 H<sub>2</sub>O, %: C 54,53, H 7,00, N 14,96, Hallado, %: C 54,43, H 7,20, N 14,84.

60

65

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 165

#### *8-(4-[2-{4-(Dimetilamino)fenil]acetil}-1-piperazinil)-N-hidroxi-8-oxooctanamida (PX118848)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-8-(4-[2-(4-(dimetilamino)fenil)acetil]-1-piperazinil)-8-oxooctanamida (22c), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se precipitó a partir de dietil éter, rendimiento 63%. P.f. 77-79°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,34 (m, 4H); 1,36-1,56 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,27 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,85 (s 6H); 3,25-3,50 (m, 8H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 3,58 (s, 2H); 6,66 (d, J = 8,2, 2H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 4% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil phase 15% acetonitrilo + 85% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5H<sub>2</sub>O, %: C 61,80, H 8,25, N 13,10, Hallado, %: C 61,90, H 8,18, N 13,11.

### Ejemplo 166

#### *N-Hidroxi-8-oxo-8-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]octanamida (PX118850)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-8-oxo-8-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]octanamida (22d), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol, rendimiento 37%. P.f. 132-133,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,36 (m, 4H); 1,38-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,46-3,58 (m, 4H); 3,62-3,80 (m, 4H); 6,65 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 2H); 8,65 (br s, 1H); 10,29 (br s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 230 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, %: C 57,30, H 7,51, N 20,88, Hallado, %: C 57,23, H 7,58, N 20,80.

### Ejemplo 167

#### *8-[4-(Dimetilamino)fenetil]-1-piperazinil)-N-hidroxi-8-oxooctanamida (PX118928)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-8-(4-[3-[3-(dimetilamino)fenil]propil]-1-piperazinil)-8-oxooctanamida (22e), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 45%. P.f. 103-105°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,11-1,33 (m, 4H); 1,35-1,54 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,26 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,24-2,66 (m, 8H, parcialmente solapada con una señal de DMSO); 2,83 (s, 6H); 3,25-3,50 (m, 4H, parcialmente solpada con una señal de agua); 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 8% acetonitrilo + 92% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, que contiene un 1% de impurezas inorgánicas, %: C 64,66, H 8,88, N 13,71, Hallado, %: C 64,64, H 8,94, N 13,70.

### Ejemplo 168

#### *N-Hidroxi-8-[4-[2-(2-naftiloxi)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (PX118929)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-8-[4-[2-(2-naftiloxi)acetil]-1-piperazinil]-8-oxooctanamida (22f), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 45%. P.f. 139-140,5°C.  $^1\text{H}$  RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,17-1,35 (m, 4H); 1,37-1,56 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,39-3,60 (m, 8H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 4,97 (s, 2H); 7,17-7,51 (m, 4H); 7,37-7,89 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 10,34 (s, 1H). TLC: mancha única a Rf 0,3 (acetato de etilo-metanol, 4:1; detection - UV-254 nm). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, que contiene un 1% de impurezas inorgánicas, %: C 64,64, H 7,01, N 9,42, Hallado, %: C 64,64, H 6,96, N 9,45.

### Ejemplo 169

#### *N-Hidroxi-7-[4-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (PX118968)*

El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-[4-[3-(1H-indol-3-il)propanoil]-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22g), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol - acetato de etilo (1:2), rendimiento 40%. P.f. 152,5-153,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,13-1,33 (m, 2H); 1,36-1,57 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,25-3,52 (m, 8H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,34 (s, 1H); 10,78 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas 1% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,25 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5 H<sub>2</sub>O \* 0,1 EtOAc, %: C 62,59, H 7,42, N 12,81, Hallado, %: C 62,61, H 7,35, N 12,92.

# ES 2 309 313 T3

## Ejemplo 170

### *N-Hidroxi-7-[4-(1H-indol-3-ilcarbonil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (PX118969)*

5 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-[4-(1H-indol-3-ilcarbonil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22h), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol - acetato de etilo (2:3), rendimiento 52%. P.f. 86-88°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,16-1,35 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,43-3,70 (m, 8H); 7,04-7,21 (m, 2H); 7,44 (dd, J = 7,3 y 1,5 Hz, 1H); 7,66-7,75 (m, 2H); 8,67 (s, 1H); 10,34 (s, 1H); 11,62 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher 5 C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5 H<sub>2</sub>O \* 0,2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que contiene un 2% de impurezas inorgánicas, %: C 58,18, H 6,56, N 13,30, Hallado, %: C 58,12, H 6,54, N 13,33.

15 Ejemplo 171

### *N-Hidroxi-7-{4-[3-(1H-indol-3-il)propil]-1-piperazinil}-7-oxoheptanamida (PX118970)*

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-{4-[3-(1H-indol-3-il)propil]-1-piperazinil}-7-oxoheptanamida (22i), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol - acetato de etilo (2:3), rendimiento 23%. P.f. 165-166°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,11-1,32 (m, 2H); 1,35-1,57 (m, 4H); 1,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,18-2,41 (m, 10H); 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,42 (br s, 4H); 6,90-7,06 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,74 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Bondasphere Fenil: impurezas 2,5% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 210 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, %: C 65,97, H 8,05, N 13,99, Hallado, %: C 65,85, H 8,10, N 13,97.

25 Ejemplo 172

### *N-Hidroxi-7-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (PX118978)*

30 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22j), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de metanol - acetato de etilo (2:3), rendimiento 52%. P.f. 65-67°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,10-1,30 (m, 2H); 1,34-1,56 (m, 4H); 1,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,23-2,50 (m, 4H, solapada con una señal de DMSO); 3,25-3,48 (m, 4H, solapada con una señal de agua); 3,65 (s, 2H); 6,97 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,07 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,96 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Omnispher C18: impurezas 2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 15% acetonitrilo + 85% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 210 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> \* 0,4 H<sub>2</sub>O \* 0,25 EtOAc, que contiene un 4% de material inorgánico, %: C 60,49, H 7,86, N 13,44, Hallado, %: C 60,65, H 7,43, N 13,39.

45 Ejemplo 173

### *7-[4-(3,4-Dimetilfenil)-1-piperazinil]-N-hidroxi-7-oxoheptanamida (PX118994)*

50 El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(benciloxi)-7-[4-(3,4-dimetilfenil)-1-piperazinil]-7-oxoheptanamida (22k), utilizando el Procedimiento S. El producto crudo se cristalizó a partir de acetonitrilo, rendimiento 73%. P.f. 119,5-120,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO),  $\delta$ : 1,18-1,34 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,32 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,93-3,09 (m, 4H); 3,49-3,61 (m, 4H); 6,66 (dd, J = 8,8 y 2,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,67 (d, J = 1,5 Hz 1H); 10,34 (s, 1H). Análisis HPLC en una columna Alltima C18: impurezas <2% (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 210 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 65,68, H 8,41, N 12,09, Hallado, %: C 65,65, H 8,54, N 12,09.

55 Ejemplo 174

### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(3-Fluorofenil)-piperazin-1-il]-8-oxooctanoico (PX118859)*

60 El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 149-150,5°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO)  $\delta$ : 1,19-1,37 (m, 4H); 1,39-1,58 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,88-3,04 (m, 4H); 3,54-3,65 (m, 4H); 6,93-7,22 (m, 4H); 8,65 (br s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: ≈1% impurezas (tamaño de columna 4,6x150 mm; fase móvil 35% acetonitrilo + 65% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 61,52, H 7,46, N 11,96, Hallado, %: C 61,45, H 7,48, N 11,88.

## ES 2 309 313 T3

### Ejemplo 175

#### *Hidroxiamida de ácido 8-Oxo-8-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperazin-1-il]-octanoico (PX118860)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P. f. 126-128°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,16-1,37 (m, 4H); 1,38,1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,14,3,39 (m, 4H, solapada con una señal de agua); 3,52-3,65 (m, 4H); 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,64 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: <1% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 254 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min). Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 56,85, H 6,53, N 10,47, Hallado, %: C 56,62, H 6,48, N 10,40.

### Ejemplo 176

15 *Hidroxiamida de ácido 8-[4-[Bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118898)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. foam.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,16-1,35 (m, 4H); 1,38-1,58 (m, 4H); 1,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,15-2,30 (m, 6H); 3,52-3,65 (m, 4H, solapada con una señal de agua); 4,39 (s, 1H); 7,13 (t, J = 8,6 Hz, 4H); 7,44 (dd, J = 8,6 y 5,6 Hz, 4H); 8,65 (br s, 1H); 10,31 (br s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: ≈3,5% impurezas. (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 70% acetonitrilo + 30% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min). Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> \* 0,25 H<sub>2</sub>O, %: C 64,71, H 6,84, N 9,06, Hallado, %: C 64,50, H 6,81, N 8,90.

25 Ejemplo 177

#### *Hidroxiamida de ácido 8-(3-Metil-4-m-tolil-piperazin-1-il)-8-oxo octanoico (PX118899)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 75-76°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 0,82 y 0,90 (d y d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,14-1,35 (m, 4H); 1,39-1,59 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H); 2, 13-2,42 (m, 2H); 2,80-3,53 (m, 5H, parcialmente solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 3,62-4,31 (m, 2H); 6,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: ≈1,8% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 30% acetonitrilo + 70% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 66,45, H 8,64, N 11,62, Hallado, %: C 66,43, H 8,67, N 11,52.

### Ejemplo 178

40 *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(2-1H-Indol-3-il-acetil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118900)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,10-1,31 (m, 4H); 1,34-1,56 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,18-2,35 (m, 2H); 3,20-3,58 (m, 8H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 3,79 (s, 2H); 6,96 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 7,07 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,93 (s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: ≈7,5% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 30% acetonitrilo + 70% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min). Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> \* 0,1H<sub>2</sub>O \* 0,1 EtOAc., que contiene un 3% de impurezas inorgánicas, %: C 61,39, H 7,13, N 12,78, Hallado, %: C 61,45, H 7,08, N 12,81.

50 Ejemplo 179

#### *Hidroxiamida de ácido 8-(4-Difenilacetil-piperazin-1-il)-8-oxo octanoico (PX118901)*

55 El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,14-1,30 (m, 4H); 1,34-1,54 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,17-2,32 (m, 2H); 3,09-3,21 (m, 2H); 3,30-3,58 (m, 6H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 5,55 (s, 1H); 7,15-7,37 (m, 10H); 8,66 (s, 1H); 0,33 (s, 1H). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: ≈2,2% impurezas. (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 60% acetonitrilo + 40% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min.). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> \* 0,5 MeOH, %: C 68,07, H 7,54, N 8,99, Hallado, %: C 68,04, H 7,23, N 8,99.

### Ejemplo 180

65 *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(2-Naftalen-2-il-acetil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118902)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. espuma.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,12-1,32 (m, 4H); 1,35-1,56 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,28 (t, J = 6,8 Hz,

## ES 2 309 313 T3

2H); 3,26-3,58 (m, 8H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 3,91 (s, 2H); 7,39 (dd, J = 8,4 y 1,8 Hz, 1H); 7,45-7,54 (m, 2H); 7,73 (s, 1H); 7,79-7,92 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: ≈5% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 40% acetonitrilo + 60% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,3 mL/min.) Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> \* 0,75 H<sub>2</sub>O, %: C 65,66, H 7,46, N 9,57, Hallado, %: C 65,52, H 7,40, N 9,43.

### Ejemplo 181

#### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(1-Hidroxiimino-etil)-fenil]-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118903)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P.f. 147-147,5°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,18-1,35 (m, 4H); 1,37-1,57 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,06-3,25 (m, 4H); 3,51-3,65 (m, 4H); 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,86 (s, 1H). Análisis HPLC en Zorbax SB 5 C18: ≈5% de derivado de acetofenona (la muestra contiene aproximadamente un 5% de la correspondiente metilcetona 8-[4-(4-acetilfenil)-1-piperazinil]-N-hidroxi-8-oxooctanamida). (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil acetonitrilo - tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5), gradiente 15 min de 20:80 a 100:0; detector UV 254 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,0 mL/min.) Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> que contiene un 5% de la acetofenona C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, %: C 61,63, H 7,75, N 14,20, Hallado, %: C 61,67, H 7,76, N 13,76.

### Ejemplo 182

#### *Hidroxiamida del ácido 8-Oxo-8[4-(3-fenilalil)-piperazin-1-il]-octanoico (PX118904)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P. F. espuma. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,14-1,32 (m, 4H); 1,36-1,55 (m, 4H); 1,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2, 19-2,45 (m, 6H); 3,10 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 3,27-3,51 (m, 4H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 6,29 (dt, J = 6,60 y 16,2 Hz, 1H); 6,54 (d, J = 16,2 Hz, 1H); 7,15-7,48 (m, 3H); 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 8,67 (br s, H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: ≈5% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 20% acetonitrilo + 80% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,5 mL/min.) Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> \* 0,5 H<sub>2</sub>O, %: C 65,94, H 8,43, N 10,99, Hallado, %: C 66,05, H 8,28, N 10,94.

### Ejemplo 183

#### *Hidroxiamida del ácido 8-[4-(2-Naftalen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118908)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P. f. 118-120°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,16-1,34 (m, 4H); 1,36-1,56 (m, 4H); 1,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,34-2,55 (m, 4H, solapada con una señal de DMSO); 2,63 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 2,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 3,28-3,52 (m, 4H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 7,37-7,53 (m, 3H); 7,73 (s, 1H); 7,77-7,91 (m, 3H); 8,67 (s, 1H); 10,33 (s, 1H). Análisis HPLC en Omnispher 5 C18: ≈1,5% impurezas (tamaño de columna 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% de tampón fosfato 0,1M (pH 2,5); detector UV 220 nm; concentración de la muestra 0,5 mg/ml; velocidad de flujo 1,2 mL/min.) Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 70,04, H 8,08, N 10,21, Hallado, %: C 69,31, H 8,11, N 10,20.

### Ejemplo 184

#### *Hidroxiamida de ácido 8-[4-(2,2-Difenil-etil)-piperazin-1-il]-8-oxo octanoico (PX118909)*

El compuesto del título se obtuvo utilizando el Procedimiento análogo a los descritos anteriormente. P. f. 117-118°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, HMDSO) δ: 1,12-1,31 (m, 4H); 1,34-1,54 (m, 4H); 1,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,23 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,31-2,48 (m, 4H, solapada con una señal de DMSO); 2,94 (d, J = 7,6 Hz, 2H); 3,26-3,48 (m, 4H, solapada con una señal de H<sub>2</sub>O); 4,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,09-7,40 (m, 10H); 8,65 (s, 1H); 10,31 (s, 1H). Análisis HPLC en Alltima C18: <1% impurezas. (tamaño de columna: 4,6 x 150 mm; fase móvil 25% acetonitrilo + 75% tampón fosfato 0,1 M (pH 2,5); detector UV 215 nm; concentración de la muestra 1,0 mg/ml; velocidad de flujo 1,15 mL/min.) Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C 71,37, H 8,06, N 9,60, Hallado, %: C 71,01, H 8,11, N 9,59.

### Actividad biológica

Los compuestos candidatos se valoraron por su capacidad para inhibir la actividad de la desacetilasa (ensayos bioquímicos) y para inhibir la proliferación celular (ensayos de antiproliferación basados en células), tal y como se describen a continuación.

# ES 2 309 313 T3

## *Ensayo primario (1): Actividad de la desacetilasa*

Brevemente, el ensayo se refiere a la liberación de acetato radioactivo de un fragmento de histona marcado radioactivamente mediante la acción de la enzima HDAC. Los compuestos de prueba, que inhiben la HDAC, reducen el rendimiento de acetato radioactivo. La señal (por ejemplo, recuento por centelleo) medida en presencia y ausencia de un compuesto de prueba proporciona una indicación de la capacidad del compuesto para inhibir la actividad de la HDAC. Una disminución de la actividad indica un aumento de la inhibición por parte del compuesto de prueba.

10 El fragmento de histona era una secuencia N-terminal de la histona H4 y estaba marcada con grupos acetilo marcados radioactivamente utilizando acetilcoenzima A (coA) tritiada junto con una enzima que es el dominio de la histona acetiltransferasa del coactivador transcripcional p300. Se incubaron 0,33 mg de péptido H4 (los 20 aminoácido N-terminal de la histona H4, sintetizada utilizando procedimientos convencionales) con el dominio de la histona acetiltransferasa de p300 marcada en His-6 (aminoácidos 1195-1673, expresados en la cepa de *E. Coli* BLR(DE3) pLysS (Novagen, Cat. No. 69451-3) y 3H-acetyl coA (10 µl de 3,95 Ci/mmol; de Amersham) en un volumen total de 300 µl de tampón HAT (50 mM de TrisCl pH 8, glicerol al 5%, KCl 50 mM, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,1 mM, ditioltreitol (DTT) 1 mM y fluoruro de 4-(2-aminoethyl)-bencenosulfonilo (AEBSF) 1 mM). La mezcla se incubó a 30°C durante 45 minutos, después de los cuales se extrajo la His-p300 utilizando agarosa níquel-ácido trinitrioloacético (Qiagen, Cat No. 30210). A continuación, el péptido acetilado se separó del acetil coA libre mediante 15 cromatografía por exclusión de tamaño en Sephadex G-15 (Sigma G-15-120), utilizando H<sub>2</sub>O destilada como fase móvil.

20

Después de la purificación del fragmento de histona radiomarcada, se incubó con una fuente de HDAC (por ejemplo, un extracto de células HeLa (una fuente rica en HDAC), HDAC1 o HDAC2 producidas recombinantemente) y 25 se extrajo cualquier acetato liberado en una fase orgánica y se determinó cuantitativamente utilizando el recuento por centelleo. Mediante la inclusión de un compuesto de prueba con la fuente de HDAC, se determinó la capacidad del compuesto para inhibir la HDAC.

## *Ensayo primario (2): Actividad de la desacetilasa: Ensayo fluorescente*

Alternativamente, la actividad de los compuestos como inhibidores de HDAC se determinó utilizando un kit de ensayo fluorescente disponible comercialmente: (Fluor de Lys™, BioMol Research Labs, Inc., Plymouth Meeting, Estados Unidos). Se incubó un extracto de HeLa durante 1 hora a 37°C en un tampón de ensayo (HEPES 25 mM, 35 NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 8,0) con 15 µM de sustrato acetilado en presencia de compuesto de prueba (inhibidor de HDAC). El grado de desacetilación se determinó mediante la adición de 50 µL de una dilución 1 en 500 de Revelador y la medición de la fluorescencia (excitación 355 nm, emisión 460 nm), según las instrucciones proporcionadas con el kit.

40 Los extensos estudios comparativos han demostrado que el Ensayo Primario (1) y el Ensayo Primario (2), descritos anteriormente, producen resultados equivalentes. Los resultados de los Ensayos Primarios descritos en la presente invención son (a) exclusivamente de (1); (b) exclusivamente de (2); o (c) de tanto (1) como (2).

## *Extracto de células HeLa*

El extracto de células HeLa se realizó a partir de células HeLa (ATCC Ref. No. CCL-2) mediante congelación-descongelación tres veces en TrisCl 60 mM pH 8,0, NaCl 450 mM, glicerol al 30%. Se utilizaron dos volúmenes de células de tampón de extracción y el material particulado se centrifugó (20800 g, 4°C, 10 minutos). El extracto 50 sobrenadante que tenía actividad de desacetilasa se separó y se congeló para su almacenamiento.

## *HDAC1 y HDAC2 producidos recombinantemente*

55 Se prepararon plásmidos recombinantes según se indica a continuación.

Se clonó la HDAC1 humana de longitud completa mediante PCR utilizando una biblioteca de ADNC de Jurkat λgt11 (Clontech-HL5012b). El fragmento amplificado se insertó en los sitios EcoRI-SalII del vector pFlag-CTC (Sigma-E5394), en el marco con la etiqueta Flag. Se realizó una segunda PCR para amplificar un fragmento que contenía 60 la secuencia de HDAC1 fusionada a la etiqueta Flag. El fragmento resultante se subclonó en los sitios EcoRI-SacI del vector de transferencia de baculovirus pAcHTL-C (Pharmingen-21466P).

La HDAC2 de ratón de longitud completa se subclonó en el vector de transferencia de baculovirus pAcHTL-A (Pharmingen-21464P) mediante amplificación por PCR del fragmento EcoRI-SacI de una construcción HDAC2-pFlag-CTC.

65 La expresión y la purificación de las proteínas recombinantes se realizaron tal y como se indica a continuación.

# ES 2 309 313 T3

Los baculovirus con HDAC1 y HDAC2 recombinantes se construyeron utilizando un Kit de Transfección Baculo-Gold (Pharmingen-554740). Los vectores de transferencia se cotransfектaron en células SF9 de insectos (Pharmingen-21300C). La amplificación de los virus recombinantes se realizó según el Manual de Instrucciones de Pharmingen. Las células SF9 se mantuvieron en un medio SF900 sin suero (Gibco 10902-096).

5 Para la producción de proteínas, se infectaron  $2 \times 10^7$  células con el virus recombinante adecuado durante 3 días. A continuación, las células se recogieron y se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos. A continuación, se lavaron dos veces en PBS y se resuspendieron en 2 volúmenes de pélet de tampón de lisis (HEPES 25 mM pH 7,9, EDTA 0,1 mM, KCl 400 mM, glicerol al 10%, NP-40 al 0,1%, AEBSF 1 mM). Las células resuspendidas se congelaron sobre hielo seco y se descongelaron a 37°C 3 veces y se centrifugaron durante 10 minutos a 14000 rpm. El sobrenadante se recogió y se incubó con 300  $\mu$ l de una emulsión de partículas de agarosa Ni-NTA al 50% (Qiagen-30210). La incubación se llevó a cabo a 4°C durante 1 hora en una rueda giratoria. A continuación, la emulsión se centrífugó a 500 g durante 5 minutos. Las partículas se lavaron dos veces en 1 ml de tampón de lavado (HEPES 25 mM pH 7,9, EDTA 0,1 mM, KCl 150 mM, glicerol al 10%, NP-40 al 0,1%, AEBSF 1 mM). La proteína se eluyó 3 veces en 300  $\mu$ l de tampón de elución (HEPES 25 mM pH 7,9, EDTA 0,1 mM, KCl 250 mM, glicerol al 10%, NP-40 al 0,1%, AEBSF 1 mM) que contenía concentraciones crecientes de imidazol: 0,2 M, 0,5 M y 1 M. Cada elución se realizó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La proteína eluida se guardó en glicerol al 50% a -70°C.

10

15

## 20 Procedimiento de ensayo

Una fuente de HDAC (por ejemplo, 2  $\mu$ l de extracto de HeLa crudo, 5  $\mu$ l de HDAC1 o HDAC2; en un tampón de elución, tal y como se ha indicado anteriormente) se incubó con 3  $\mu$ l de péptido marcado radioactivamente junto con diluciones apropiadas de compuestos candidatos (1,5  $\mu$ l) en un volumen total de 150  $\mu$ l de tampón (Tris 20 mM pH 7,4, 25 glicerol al 10%). La reacción se llevó a cabo a 37°C durante una hora, después de lo cual se paró mediante la adición de 20  $\mu$ l de HCl 1 M/acetato sódico 0,4 M. A continuación, se añadieron 750  $\mu$ l de acetato de etilo, las muestras se sometieron a rotación y, tras centrifugación (14000 rpm, 5 minutos), se transfirieron 600  $\mu$ l de la fase superior a un vial que contenía 3 ml de líquido de centelleo (UltimaGold, Packard, Cat. No. 6013329). Se midió la radioactividad utilizando un Analizador de Centelleo Líquido Tri-Carb 2100TR (Packard).

30 El porcentaje de actividad (% actividad) para cada compuesto de prueba se calculó como:

$$\% \text{ actividad} = \{(S^c - B) / (S^o - B)\} \times 100$$

35 en la que  $S^c$  indica la señal medida en presencia de enzima y el compuesto a estudiar,  $S^o$  indica la señal medida en presencia de enzima pero en ausencia del compuesto a estudiar, y B indica la señal de fondo medida en ausencia de enzima y del compuesto a estudiar. La  $IC_{50}$  corresponde a la concentración a la que se consigue el 50% de actividad.

40 En la siguiente Tabla 1 se muestran también los datos de  $IC_{50}$  para varios compuestos de la presente invención según se han determinado utilizando este ensayo.

45 La medición de la viabilidad celular en presencia de una concentración creciente del compuesto de prueba a diferentes puntos de tiempo se utiliza para calcular la toxicidad y el efecto del compuesto sobre la proliferación celular.

## Ensayo secundario: Proliferación celular

50 Los compuestos con actividad de inhibición de HDAC, según se han determinado utilizando el ensayo primario, se evaluaron posteriormente utilizando ensayos secundarios basados en células. Se utilizaron las siguientes líneas celulares:

55 Hela - Línea de células de adenocarcinoma cervical humano (ATCC ref. No. CCL-2).

K11 - Línea de queratinocitos humanos transformados por HPV E7 suministrados por Pidder Jansen-Duerr, Institut für Biomedizinische Alternsforschung, Innsbruck, Austria.

NHEK-Ad - Línea de queratinocitos adultos humanos primarios (Cambrex Corp., East Rutherford, NJ, EEUU).

60 JURKAT - Línea de células T humanas (ATCC No. TIB-152).

## Procedimiento de ensayo

65 Las células se cultivaron, se expusieron a los compuestos candidatos, y se incubaron durante un tiempo y, a continuación, se calculó el número de células viables utilizando el Reactivo de Proliferación Celular WST-1 de Boehringer Mannheim (Cat. No. 1644807), descrito a continuación.

## ES 2 309 313 T3

Las células se colocaron en placas de 96 pocillos a 3-10x10<sup>3</sup> células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo. Al día siguiente, se añadieron concentraciones diferentes de los compuestos candidatos y las células se incubaron a 37°C durante 48 horas. Posteriormente, se añadieron 10 µl/pocillo de reactivo WST-1 y las células se reincubaron durante 1 hora. Después del tiempo de incubación, se midió la absorbancia.

5 WST-1 es una sal de tetrazolio que se divide mediante enzimas celulares para formar colorante formazán. Un aumento en el número de células viables da lugar a un incremento en la actividad global de deshidrogenasas mitocondriales en la muestra. Este aumento en la actividad de las enzimas conlleva a un incremento en la cantidad de colorante formazán formado, que directamente se correlaciona con el número de células metabólicamente activas en  
10 el cultivo. El colorante formazán producido se cuantifica mediante un espectrómetro de barrido multipocillo midiendo la absorbancia de la solución colorante a una longitud de onda de 450 nm (longitud de onda de referencia 690 nm).

El porcentaje de actividad (% actividad) en la reducción de células viables se calculó para cada compuesto de prueba como:

15

$$\% \text{ actividad} = \{(S^C - B)/(S^0 - -B)\} \times 100$$

en la que S<sup>C</sup> indica la señal medida en presencia del compuesto a estudiar, S<sup>0</sup> indica la señal medida en ausencia del  
20 compuesto a estudiar, y B indica la señal de fondo medida en pocillos de blanco que contenían sólo medio. La IC<sub>50</sub> corresponde a la concentración a la que se consigue el 50% de actividad. Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon utilizando el paquete de software Prism 3,0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA), ajustando el valor máximo a 100 y el valor mínimo a 0.

25 En la siguiente Tabla 2 también se muestran los datos de IC<sub>50</sub> para varios compuestos de la presente invención según se han determinado utilizando este ensayo.

La medición de la viabilidad celular en presencia de una concentración creciente del compuesto de prueba a diferentes puntos de tiempo se utiliza para calcular la toxicidad y el efecto del compuesto sobre la proliferación  
30 celular.

### *Cribado en ratón con tumor P388 intraperitoneal*

35 Se inocularon intraperitonealmente (IP) ratones híbridos hembra B6D2F1 que pesaban 19-23 gramos con la línea de células tumorales P388 (10<sup>6</sup> células en 0,2 ml). La inoculación de células tumorales se realizó en un viernes y el tratamiento con compuestos a una dosis de 64 µmol/kg/día se inició en el día 3 (lunes). Los compuestos se administraron IP en una dosis individual diaria para cinco días consecutivos. Los compuestos se disolvieron en DMSO, a una concentración correspondiente a un volumen de inyección de 50 µl por tratamiento. Los tratamientos se suministraron a la misma hora del día (en menos de una hora). Cinco ratones de cada grupo se trataron con compuestos y con cada  
40 serie de experimentos, se incluyeron grupos de control (no tratados, y tratados con DMSO). Se practicó la eutanasia con ratones moribundos y se registró el día de la muerte. El análisis log-rank de los datos de supervivencia se realizaron utilizando el software estadístico SAS v.8,1 (SAS Institute, Cary, NC, Estados Unidos).

### *Datos biológicos*

45 Los datos IC<sub>50</sub> (o porcentaje de actividad) para varios compuestos de la presente invención, según se han determinado utilizando los ensayos descritos anteriormente, se resumen en las siguientes Tabla 1 y Tabla 2.

Los resultados de los estudios *in vivo* de ratones con tumor P388 interaperitoneal para varios compuestos de la  
50 presente invención, utilizando los procedimientos descritos anteriormente, se resumen en la Tabla 3.

55

60

65

## ES 2 309 313 T3

Tabla 1 Datos de Ensayos Bioquímicos				
Compuesto		Inhibición de HDAC (IC50, a menos que se especifique lo contrario)		
No	Ref	HeLa	HDAC1	HDAC2
1	TSA	5 nM	15 nM	17 nM
2	SAHA	189 nM	-	-
3	PX117403	28% a 500 nM	-	-
4	PX117404	35% a 500 nM	-	-
5	PX117764	785 nM	-	-
6	PX117768	175 nM	-	-
7	PX118490	59% a 100 nM	-	-
8	PX118491	47% a 100 nM	-	-
9	PX118807	60% a 100 nM	-	-
10	PX118810	46 nM	-	-
11	PX118811	42 nM	-	-
12	PX118812	26 nM	-	-
13	PX118791	36 nM	-	-
14	PX118792	34 nM	-	-
15	PX118793	188 nM	-	-
16	PX118794	74 nM	-	-
17	PX118830	133 nM	-	-
18	PX118831	194 nM	-	-
19	PX118832	212 nM	-	-
20	PX118844	286 nM	-	-
21	PX118846	3, 4 nM	-	-
22	PX118847	31 nM	-	-
23	PX118848	44% a 100 nM	-	-
24	PX118849	26 nM	-	-
25	PX118850	70 nM	-	-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 309 313 T3

5 Tabla 2  
 Datos de Ensayos de Antiproliferación Basados en  
 Células

Compuesto		Inhibición de la Proliferación Celular por WST-1 (IC50 a menos que se especifique lo contrario)			
No.	Ref.	HeLa	K11	NHEK-AD	Jurkat
	TSA	350 nM	0,38 μM	0,2 μM	42 nM
	Oxamflatina	-	4,82 μM	3,53 μM	170 nM
	MS-275	-	9,16 μM	3,1 μM	365 nM
	SAHA	-	6,82 μM	5,37 μM	750 nM
1	PX117403	-	-	-	-
2	PX117404	-	-	-	-
3	PX117464	29,2 μM	9,45 μM	-	2,68 μM
4	PX117768	3,30 μM	8,67 μM	-	1,04 μM
5	PX118490	1,00 μM	2,49 μM	-	460 nM
6	PX118491	18 μM	8,24 μM	-	3,21 μM

40 Tabla 3  
 Estudios in vivo de ratones con tumor P388 intraperitoneal

Compuesto	Log rank estadístico	Wilcoxon estadístico	No. De ratones
-	6,8173	1556,0	25
DMSO	6,4056	1290,0	20
PX118490	-3,3797	-654,0	5
PX118807	-4,6177	-750,0	5
PX118871	-3,4210	-605,0	5

5	PX118875	-3,0949	-525,0	5
PX118882	-4,9869	-613,0	5	
PX118893	-3,5651	-725,0	5	
PX118905	-4,0610	-565,0	5	
10	PX118907	-4,1247	-817,0	5
PX118910	-9,6221	-869,0	5	

15 Anteriormente se ha descrito los principios, las realizaciones preferidas y modos de operación de la presente invención. Sin embargo, la invención no debería interpretarse como limitada a las realizaciones concretas descritas. En cambio, las realizaciones descritas anteriormente deberían considerarse como ilustrativas en lugar de restrictivas y debería entenderse que se pueden realizar variaciones en estas realizaciones por técnicos en la materia sin alejarse del alcance de la presente invención tal como se establece en las reivindicaciones que se acompañan.

## 20 Referencias

Con el fin de describir y dar a conocer la invención de forma más completa, en la presente invención se citan un conjunto de patentes y publicaciones y el estado de la técnica al que la invención pertenece. Todas las citas para estas referencias se proporcionan en la presente invención.

25 **Alpegiani et al., 1999**, "Preparation of succinyl piperidinamides, morpholinamides, piperazinamides, and analogs as matrix metalloprotease inhibitors", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 99/02510, publicada el 21 de enero de 1999.

30 **Andrews et al., 2000**, *Int. J. Parasitol.*, Vol. 30, No. 6, pág. 761-768.

**Bair et al., 2002**, "Deacetylase Inhibitors", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 02/22577, publicada el 21 de marzo de 2002.

35 **Barlaam et al., 2000**, "Preparation of arylpiperazines as metalloproteinase inhibiting agents (MMP)", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 00/12478, publicada el 9 de marzo de 2000.

40 **Barlaam et al., 2001**, "Preparation of arylpiperazines and arylpiperidines as metalloproteinase inhibiting agents", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 01/62751, publicada el 30 de agosto de 2001.

**Barta et al., 2000**, "Synthesis and activity of selective MMP inhibitors with an aryl backbone", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 10, No. 24, pág. 2815-2817.

45 **Baxter et al., 2000**, "Preparation of hydroxamic acid derivatives as inhibitors of matrix metalloproteinases", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 00/69839, publicada el 23 de noviembre de 2000.

**Baxter et al., 1999**, "Hydroxamic and carboxylic acid derivatives having MMP and TNF inhibitory activity", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 00/69819, publicada el 23 de noviembre de 2000.

50 **Bedell et al., 2001**, "Preparation of sulfonyl aryl or heteroaryl hydroxamic acid compounds as inhibitors of matrix metalloproteinase", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO01/85680, publicada el 15 de noviembre de 2001.

55 **Bernhard, D. et al., 1999**, "Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodiumbutyrate in human leukemic lymphoblasts", *FASEB J.*, Vol. 13, No. 14, pág. 1991-2001.

**Bernstein et al., 2000**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 97, No. 25, pág. 13708-13713.

60 **Billedieu et al., 2000**, "Preparation of amino acid sulfonamide hydroxamates as inhibitors of procollagen C-proteinase", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 00/37436, publicada el 29 de junio de 2000.

65 **Billedieu RJ et al (2000)** "Preparation of amino acid sulfonamide hydroxamates as inhibitors of procollagen C-proteinase". Patente de Estados Unidos US6492394.

**Brehm, A., et al., 1998**, "Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription", *Nature*, 1998, Vol. 391, pág. 597-601.

- Broadhurst et al., 1993**, "Preparation of oxoheterocycll-substituted hydroxamic acid derivatives as collagenase inhibitors", solicitud de Patente Europea publicada número EP 574 758, publicada el 22 de diciembre de 1993.
- 5 **Broadhurst et al., 1995**, "Hydroxamic acid derivatives with tricyclic substitution, usefulas collagenase inhibitors", solicitud de Patente Europea publicada número EP 684 240 publicada el 29 de noviembre de 1995.
- Buchwald, S.L., et al., 2000a**, *J. Org. Chem.*, Vol. 65, p. 1144.
- 10 **Buchwald, S.L., et al., 2000b**, *J. Org. Chem.*, Vol. 65, p. 1158.
- Buchwald, S.L., et al., 2001**, *J. Org. Chem.*, Vol. 66, p. 3820.
- 15 **Chang et al., 2000**, *Nucleic Acids Res.*, Vol. 28, No. 20, pág. 3918-3925.
- Chong L et al (2002)** "Preparation of hydroxamic acid peptide deformylase inhibitors as antibacterial agents". Solicitud PCT publicada WO0228829.
- 20 **Corneil et al., 1998**, Solicitud de Patente Japonesa publicada, número de publicación JP 10114681 A2.
- 25 **Dangond et al., 1998**, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 242, No. 3, pág. 648-652.
- David, G., et al., 1998**, *Oncogene*, Vol. 16 (19), pág. 2549-2556.
- 30 **Davie, J.R., 1998**, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates", *Curr. Opin. Genet. Dev.*, Vol. 8, pág. 173-178.
- De Crescenzo et al., 2000**, "Preparation of sulfamato hydroxamic acid metalloprotease inhibitors". solicitud de Patente (PCT) publicada número WO 00/46221, publicada el 10 Agosto de 2000.
- 35 **Desai et al., 1999**, *Proc. AACR*, Vol. 40, resumen #2396.
- Emiliani, S., et al., 1998**, "Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, p. 2795-2800.
- 40 **Finnin et al., 1999**, *Nature*, Vol. 401, pág. 188-193.
- Fort, Y. et al., 2001**, *Tetrahedron*, Vol. 57, p. 7657.
- 45 **Furukawa et al., 1998**, Patente de Estados Unidos No. 5834,249, "Process for production of protein", 10 de Noviembre de 1998.
- Geerts et al., 1998**, Publicación de Patente Europea no. EP 0 827 742 A1, publicada el 11 de marzo de 1998.
- Grozinger et al., 1999**, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pág. 4868-4873.
- 50 **Hannah et al., 2001**, "Preparation of hydroxamic acid derivatives", solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 01/87870, publicada el 22 Noviembre de 2001.
- Hartwig, J.F., et al., 1999**, *J. Org. Chem.*, Vol. 64, p. 5575.
- 55 **Hoshikawa, Y., et al., 1994**, *Exp. Cell. Res.*, Vol. 214 (1), pág. 189-197.
- Hou et al., 2001**, "Binding affinities for a series of selective inhibitors of gelatinase-A using molecular dynamics with a linear interaction energy approach", *J. Phys. Chem. B*, Vol. 105, No. 22, pág. 5304-5315.
- 60 **Howe, L., et al., 1999**, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, Vol. 9 (3-4), pág. 231-243.
- Iavarone et al., 1999**, *Mol. Cell Biol.*, Vol. 19, No. 1, pág. 916-922.
- 65 **Kao et al., 2000**, *Genes & Dev.*, Vol. 14, p. 55-66.
- Kijima et al., 1993**, *J. Biol. Chem.*, Vol. 268, pág. 22429-22435.
- Kim et al., 1999**, *Oncogene*, Vol. 18 (15), pág. 2461-2470.
- Kim et al., 2001**, *Nature Medicine*, Vol. 7, No. 4, pág. 437-443.

# ES 2 309 313 T3

- Kim, M.S., et al., 2001 “Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes”, *Nature Medicine*, Vol 7, No. 4 pág. 437-443.
- 5 Kimura et al., 1994, *Biol. Pharm. Bull.*, Vol. 17, No. 3, pág. 399-402.
- Kitamura, K., et al., 2000, *Br. J. Haematol.*, Vol. 108 (4), pág. 696-702.
- 10 Kouzarides, T., 1999, “Histone acetilases and deacetilases in cell proliferation”, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, Vol. 9, No. 1, pág. 40-48.
- Kuusisto et al., 2001, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 280, No. 1, pág. 223-228.
- 15 Kwon et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pág. 3356-3361.
- Laherty, C.D., et al., 1997, *Cell*, Vol. 89 (3), pág. 349-356.
- 20 Lea and Tulsky, 1995; *Anticancer Res.*, Vol. 15, pág. 879-883.
- Lea et al., 1999, *Int. J. Oncol.*, Vol. 2, pág. 347-352.
- 25 Lin, R.J., et al., 1998, *Nature*, Vol. 391 (6669), pág. 811-814.
- Martin et al., 2000, “Preparation of hydroxamic acid derivatives as proteinase inhibitors”, solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 00/12477, publicada el 9 de marzo de 2000.
- McCaffrey et al., 1997, *Blood*, Vol. 90, No. 5, pág. 2075-2083.
- 30 Miernicki, L.M., et al., 1999, *Exp. Cell. Res.*, Vol. 249 (1), pág. 161-176.
- Ng, H.H. and Bird, A., 2000, *Trends Biochem. Sci.*, Vol. 25 (3), pág. 121-126.
- Niki et al., 1999, *Hepatology*, Vol. 29, No. 3, pág. 858-867.
- 35 Nokajima et al., 1998, *Exp. Cell Res.*, Vol. 241, pág. 126-133.
- Onishi et al., 1996, *Science*, Vol. 274, pág. 939-940.
- Owen et al., 2000, “Preparation of hydroxamic acid carboxylic acid derivatives for treating conditions associated with matrix metalloproteinase, ADAM or ADAM-TS enzymes”, solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 00/56704, publicada el 28 de noviembre de 2000.
- 40 Owen et al., 2001, “Preparation of hydroxamic acid derivatives as matrix metalloprotease (MMP) inhibitors”, solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 01/44189, publicada el 21 de junio de 2001.
- Pazin, M.J., et al., 1997, “What’s up and down with histone deacetylation and transcription?”, *Cell*, Vol. 89, No. 3, pág. 325-328.
- 45 Pratt et al., 2001, “Preparation of hydroxamic acid and N-formyl hydroxylamine derivatives as antibacterial agents”, solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 01/10834, publicada el 15 de febrero de 2001.
- Richon et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93, pág. 5705-5708.
- 50 Richon et al., 1998, “A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pág. 3003-3007.
- Saito et al., 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pág. 4592-4597.
- Saunders, N. et al., 1999 “Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents”, *Cancer Res.*, Vol. 59, No. 2 pág. 399-404.
- Sonoda, H. et al., 1996, *Oncogene*, Vol. 13, pág. 143-149.
- Spencer, V.A. and Davie, J.R., 1999, *Gene*, Vol. 240 (1), pág. 1-12.
- 65 Suzuki et al., 1999, “Synthesis and histone deactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives”, *J. Med. Chem.*, Vol. 42, pág. 3001-3003.

**Takahashi et al., 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pág. 453-457.**

**Takahashi, I., et al, 1996, "Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase", J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, No. 5, pág. 453-457.**

**Tauton, J., et al., 1996, "A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p", Science, Vol. 272, pág. 408-411.**

**Tsuji et al., 1976, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 29, No. 1, pág. 1-6.**

**Ueda, H., et al., 1994, J. Antibiot. (Toyo), Vol. 47 (3), pág. 315-323.**

**Van den Wyngaert et al., 2000, FEBS, Vol. 478, pág. 77-83.**

**Vigushin et al., 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, No. 4, pág. 971-976.**

**Warrell et al., 1998, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 90, pág. 1621-1625.**

**Watkins, C., et al., 2002a, "Carbamic acid compounds comprising a sulfonamide linkage as HDAC inhibitors", solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO02/30879 (PCT/GB01/04326) publicada el 27 de septiembre de 2002.**

**Watkins, C., et al., 2002b, "Carbamic acid compounds comprising an ether linkage as HDAC inhibitors", solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 02/26703 (PCT/GB01/04327) publicada el 27 de septiembre de 2002.**

**Watkins, C., et al., 2002c, "Carbamic acid compounds comprising an amide linkage as HDAC inhibitors", solicitud de patente internacional (PCT) publicada número WO 02/26696 (PCT/GB01/04329) publicada el 27 de septiembre de 2002.**

**Wong, J., et al., 1998, EMBO J., Vol. 17 (2), pág. 520-534.**

**Yang, W.M., et al., 1996, "Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with a mammalian homolog of the yeast global regulator RPD3", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pág. 12845-12850.**

**Yang, W.M., et al., 1997, "Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family", J. Biol. Chem., Vol 272, pág. 28001-28007.**

**Yoshida et al., 1995, Bioessays, Vol. 17, pág. 423-430.**

**Yoshida, M. and Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pág. 23-36.**

**Yoshida, M., Beppu, T., 1988, "Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A", Exp. Cell. Res., Vol. 177, pág. 122-131.**

**Yoshida, M., et al., 1990a, J. Biol. Chem., Vol. 265 (28), pág. 17174-17179.**

**Yoshida, M., et al., 1990b, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 43 (9), pág. 1101-1106.**

## 50 Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se muestra únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha tenido una gran precaución a la hora de recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina cualquier responsabilidad al respecto.

## Documentos de patente citados en la descripción

- 60 • FR 901228 [0019]
- WO 9902510 A [0819]
- WO 0222577 A [0819]
- 65 • WO 0012478 A [0819]
- WO 0162751 A [0819]

- WO 0069839 A [0819]
- WO 9924399 A [0819]
- 5 • WO 0069819 A [0819]
- WO 0185680 A [0819]
- 10 • WO 0037436 A [0819]
- US 6492394 B [0819]
- EP 574758 A [0819]
- 15 • EP 684240 A [0819]
- WO 0228829 A [0819]
- JP 10114681 A [0819]
- 20 • WO 0046221 A [0819]
- US 5834249 A [0819]
- 25 • EP 0827742 A1 [0819]
- WO 0187870 A [0819]
- WO 0012477 A [0819]
- 30 • WO 0056704 A [0819]
- WO 0144189 A [0819]
- 35 • WO 0110834 A [0819]
- WO 0230879 A [0819]
- GB 0104326 W [0819]
- 40 • WO 0226703 A [0819]
- GB 0104327 W [0819]
- 45 • WO 0226696 A [0819]
- GB 0104329 W [0819]

#### **Documentos que no son patentes citados en la descripción**

- 50 • BERGE *et al.* Pharmaceutically Acceptable Salts. *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0473]
- T. GREEN; P. WUTS. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, 1999 [0478]
- 55 • *Handbook fo Pharmaceutical Additives*. Synapse Information Resources, Inc, 2001 [0556]
- *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company, 1990 [0556]
- 60 • *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 1994 [0556]
- ANDREWS *et al.* *Int. J. Parasitol.*, 2000, vol. 30 (6), 761-768 [0819]
- 65 • BARTA *et al.* Synthesis and activity of selectiveMMP inhibitors with an aryl backbone. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, vol. 10 (24), 2815-2817 [0819]
- BERNHARD, D. *et al.* Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor sodiumbutyrate in human leukemic lymphoblasts. *FASEB J.*, 1999, vol. 13 (14), 1991-2001 [0819]

- **BERNSTEIN** *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97 (25), 13708-13713 [0819]
- **BREHM**, A. *et al.* Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature*, 1998, vol. 391, 597-601 [0819]
- 5 • **BUCHWALD**, S.L. *et al.* *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65, 1144 [0819]
- **BUCHWALD**, S.L. *et al.* *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65, 1158 [0819]
- 10 • **BUCHWALD**, S.L. *et al.* *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 3820 [0819]
- **CHANG** *et al.* *Nucleic Acids Res.*, 2000, vol. 28 (20), 3918-3925 [0819]
- 15 • **DANGOND** *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 242 (3), 648-652 [0819]
- **DAVID**, G. *et al.* *Oncogene*, 1998, vol. 16 (19), 2549-2556 [0819]
- 20 • **DAVIE**, J.R. Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1998, vol. 8, 173-178 [0819]
- **DESAI** *et al.* *Proc. AACR*, 1999, vol. 40 [0819]
- 25 • **EMILIANI**, S. *et al.* Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 2795-2800 [0819]
- **FINNIN** *et al.* *Nature*, 1999, vol. 401, 188-193 [0819]
- **FORT**, Y. *et al.* *Tetrahedron*, 2001, vol. 57, 7657 [0819]
- 30 • **GROZINGER** *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 4868-4873 [0819]
- **HARTWIG**, J.F. *et al.* *J. Org. Chem.*, 1999, vol. 64, 5575 [0819]
- **HOSHIKAWA**, Y. *et al.* *Exp. Cell. Res.*, 1994, vol. 214 (1), 189-197 [0819]
- 35 • **HOU** *et al.* Binding affinities for a series of selective inhibitors of gelatinase-A using molecular dynamics with a linear interaction energy approach. *J. Phys. Chem. B*, 2001, vol. 105 (22), 5304-5315 [0819]
- **HOWE**, L. *et al.* *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 1999, vol. 9 (3-4), 231-243 [0819]
- 40 • **LAVARONE** *et al.* *Mol. Cell Biol.*, 1999, vol. 19 (1), 916-922 [0819]
- **KAO** *et al.* *Genes & Dev.*, 2000, vol. 14, 55-66 [0819]
- 45 • **KIJIMA** *et al.* *J. Biol. Chem.*, 1993, vol. 268, 22429-22435 [0819]
- **KIM** *et al.* *Oncogene*, 1999, vol. 18 (15), 2461-2470 [0819]
- 50 • **KIM** *et al.* *Nature Medicine*, 2001, vol. 7 (4), 437-443 [0819]
- **KIM**, M.S. *et al.* Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumour suppressor genes. *Nature Medicine*, vol. 7 (4), 437-443 [0819]
- 55 • **KIMURA** *et al.* *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, vol. 17 (3), 399-402 [0819]
- **KITAMURA**, K. *et al.* *Br. J. Haematol.*, 2000, vol. 108 (4), 696-702 [0819]
- 60 • **KOUZARIDES**, T. Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1999, vol. 9 (1), 40-48 [0819]
- **KUUSISTO** *et al.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 280 (1), 223-228 [0819]
- **KWON** *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 3356-3361 [0819]
- 65 • **LAHERTY**, C.D. *et al.* *Cell*, 1997, vol. 89 (3), 349-356 [0819]
- **LEA; TULSYAN**. *Anticancer Res.*, 1995, vol. 15, 879-883 [0819]

# ES 2 309 313 T3

- LEA *et al.* *Int. J. Oncol.*, 1999, vol. 2, 347-352 [0819]
- LIN, R.J. *et al.* *Nature*, 1998, vol. 391 (6669), 811-814 [0819]
- 5 • MCCAFFREY *et al.* *Blood*, 1997, vol. 90 (5), 2075-2083 [0819]
- MIELNICKI, L.M. *et al.* *Exp. Cell. Res.*, 1999, vol. 249 (1), 161-176 [0819]
- 10 • NG, H.H.; BIRD, A. *Trends Biochem. Sci.*, 2000, vol. 25 (3), 121-126 [0819]
- NIKI *et al.* *Hepatology*, 1999, vol. 29 (3), 858-867 [0819]
- 15 • NOKAJIMA *et al.* *Exp. Cell Res.*, 1998, vol. 241, 126-133 [0819]
- ONISHI *et al.* *Science*, 1996, vol. 274, 939-940 [0819]
  - PAZIN, M.J. *et al.* What's up and down with histone deacetylation and transcription?. *Cell*, 1997, vol. 89 (3), 325-328 [0819]
- 20 • RICHON *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, 5705-5708 [0819]
  - RICHON *et al.* A class of hybrid poler inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 3003-3007 [0819]
- 25 • SAITO *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, vol. 96, 4592-4597 [0819]
  - SAUNDERS, N. *et al.* Histone deacetylase inhibitors as potential anti-skin cancer agents. *Cancer Res.*, 1999, vol. 59 (2), 399-404 [0819]
- 30 • SONODA, H. *et al.* *Oncogene*, 1996, vol. 13, 143-149 [0819]
  - SPENCER, V.A.; DAVIE, J.R. *Gene*, 1999, vol. 240 (1), 1-12 [0819]
- 35 • SUZUKI *et al.* Synthesis and histone deactylase inhibitory activity of new benzamide derivatives. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 3001-3003 [0819]
  - TAKAHASHI *et al.* *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, vol. 49 (5), 453-457 [0819]
- 40 • TAKAHASHI, I. *et al.* Selective inhibition of IL-2 gene expression by trichostatin A, a potent inhibitor of mammalian histone deacetylase. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1996, vol. 49 (5), 453-457 [0819]
  - TAUTON, J. *et al.* Amammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science*, 1996, vol. 272, 408-411 [0819]
- 45 • TSUJI *et al.* *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1976, vol. 29 (1), 1-6 [0819]
  - UEDA, H. *et al.* *J. Antibiot. (Toyo)*, 1994, vol. 47 (3), 315-323 [0819]
- 50 • VAN DEN WYNGAERT *et al.* *FEBS*, 2000, vol. 478, 77-83 [0819]
  - VIGUSHIN *et al.* *Clin. Cancer Res.*, 2001, vol. 7 (4), 971-976 [0819]
- 55 • WARRELL *et al.* *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, vol. 90, 1621-1625 [0819]
  - WONG, J. *et al.* *EMBO J.*, 1998, vol. 17 (2), 520-534 [0819]
- YANG, W.M. *et al.* Transcriptional repression of YY1 is mediated by interaction with amammalianhomolog of the yeast global regulator RPD3, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, 12845-12850 [0819]
- 60 • YANG, W.M. *et al.* Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 28001-28007 [0819]
  - YOSHIDA *et al.* *Bioessays*, 1995, vol. 17, 423-430 [0819]
- 65 • YOSHIDA, M.; HORINOUCHI, S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999, vol. 886, 23-36 [0819]
  - YOSHIDA, M.; BEPPU, T. Reversible arrest of proliferation of rat 3Y1 fibroblasts in both G1 and G2 phases by trichostatin A. *Exp. Cell. Res.*, 1988, vol. 177, 122-131 [0819]

ES 2 309 313 T3

- YOSHIDA, M. et al. *J. Biol. Chem.*, 1990, vol. 265 (28), 17174-17179 [0819]
- YOSHIDA, M. et al. *J. Antibiot. (Tokyo)*, 1990, vol. 43 (9), 1101-1106 [0819]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

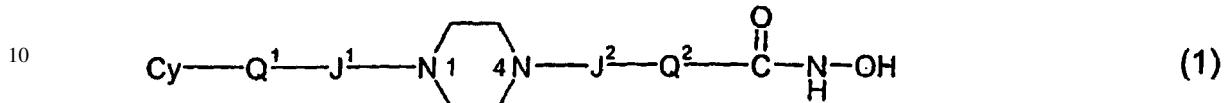
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de los compuestos de la siguiente fórmula y sales, solvatos, amidas, ésteres y éteres  
 5 del mismo farmacéuticamente aceptables:



15 en la que:

Cy es independientemente un grupo ciclico;

20 Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o un grupo ciclico principal;

el grupo piperazin-1,4-diilo está opcionalmente sustituido;

en una o más de las posiciones 2, 3, 5 ó 6 con alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o -C(=O)-;

J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

30 Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo ácido principal;

en los que

35 Cy es independientemente:

carbociclico C<sub>3-20</sub>,

heterociclico C<sub>3-20</sub>, o

40 arilo C<sub>5-20</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

45 Q<sup>1</sup> es independientemente:

un enlace covalente;

alquíleno C<sub>1-7</sub>; o

50 alquíleno C<sub>1-7</sub>-X-alquíleno C<sub>1-7</sub>, -X-alquíleno C<sub>1-7</sub>-, o alquíleno C<sub>1-7</sub>-X,

en los que X es -O- o -S-;

55 y está opcionalmente sustituido

Q<sup>2</sup> es independientemente:

alquíleno C<sub>4-8</sub>;

60 y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos;

65 o;

# ES 2 309 313 T3

$Q^2$  es independientemente:

arileno  $C_{5-20}$ ;

5 arileno  $C_{5-20}$ -alquileno  $C_{1-7}$ ,

alquileno  $C_{1-7}$ -arileno  $C_{5-20}$ ; o,

10 alquileno  $C_{1-7}$ -arileno  $C_{5-20}$ -alquileno  $C_{1-7}$ ;

y está opcionalmente sustituido;

y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos;

15 en los que los sustituyentes en Cy,  $Q^1$  y  $Q^2$ , si están presentes, se seleccionan, independientemente, de: (1) éster; (2) amido; (3) acilo; (4) halógeno; (5) hidroxilo; (6) éter; (7) alquilo  $C_{1-7}$ , incluyendo alquilo  $C_{1-7}$  sustituido; (8) arilo  $C_{5-20}$ , incluyendo arilo  $C_{5-20}$  sustituido; (9) sulfonilo; (10) sulfonamido; (11) amino; (12) morfolino; (13) nitro; y (14) ciano;

20 en los que cada grupo alquilo es un grupo monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo, que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado; y

25 en los que cada grupo alquieno es un grupo bidentado obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno, ya sea del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de los dos átomos diferentes de carbono, de un compuesto hidrocarburo que puede ser alifático o alicíclico, y que puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo piperazin-1,4-diilo no está sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

$J^1$  es un enlace covalente y  $J^2$  es  $-C(=O)-$ ; o:

35  $J^1$  es  $-C(=O)-$  y  $J^2$  es  $-C(=O)-$ ; o:

$J^1$  es un enlace covalente y  $J^2$  es  $-S(=O)_2-$ .

40 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

$J^1$  es un enlace covalente; y  $J^2$  es  $-C(=O)-$ .

45 5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

$J^1$  es  $-C(=O)-$ ; y  $J^2$  es  $-C(=O)-$ .

50 6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

$J^1$  es un enlace covalente; y  $J^2$  es  $-S(=O)_2-$ .

55 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $Q^1$  es independientemente:

un enlace covalente; o

un grupo ciclilo principal;

60 y está opcionalmente sustituido.

65 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $Q^1$  es independientemente un grupo ciclilo principal y está opcionalmente sustituido.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $Q^1$  es independientemente alquileno  $C_{1-7}$  y está opcionalmente sustituido.

# ES 2 309 313 T3

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

Q<sup>1</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-7</sub> y está opcionalmente sustituido;

5 J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.

10 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

Q<sup>1</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-7</sub> y está opcionalmente sustituido;

15 J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;

J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.

20 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

Q<sup>1</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-7</sub> y está opcionalmente sustituido;

J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;

25 J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.

30 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

Q<sup>1</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-7</sub> y está opcionalmente sustituido;

J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;

35 J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.

40 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Q<sup>1</sup> es independientemente alquileno C<sub>1-3</sub> y está opcionalmente sustituido.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q<sup>1</sup> es independientemente:

alquileno C<sub>1-7</sub>-X-alquileno C<sub>1-7</sub>, -X-alquileno C<sub>1-7</sub>; o alquileno C<sub>1-7</sub>-X,

45 en los que X es -O- o -S-;

y está opcionalmente sustituido.

50 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q<sup>1</sup> es independientemente:

alquileno C<sub>1-3</sub>-X-alquileno C<sub>1-3</sub>, -X-alquileno C<sub>1-3</sub>; o alquileno C<sub>1-3</sub>-X,

en los que X es -O- o -S-;

55 y está opcionalmente sustituido.

60 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que Q<sup>1</sup>, si es diferente de un enlace covalente, está sustituido.

18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que los sustituyentes en Q<sup>1</sup>, si están presentes, se seleccionan independientemente de: halógeno, hidroxilo, éter, arilo C<sub>5-20</sub>, acilo, amino, amido, acilamido y oxo.

65 19. Compuesto según la reivindicación 17, en el que los sustituyentes en Q<sup>1</sup>, si están presentes, se seleccionan independientemente de: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OMe, -OEt, -OPr, -Ph, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub> y =O.

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que Q<sup>1</sup>, si es diferente de un enlace covalente, no está sustituido.

## ES 2 309 313 T3

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente.
- 5      22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- 10     J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.
23. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- 15     Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;
- J<sup>2</sup> es independientemente -C(=O)-.
- 20     24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- 25     J<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.
- 30     25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- Q<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente;
- 35     J<sup>1</sup> es independientemente -C(=O)-;
- J<sup>2</sup> es independientemente -S(=O)<sub>2</sub>-.
- 40     26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:
- alquileno C<sub>4-8</sub>;
- y está opcionalmente sustituido;
- 45     y tiene una longitud de cadena de por los menos 4 átomos.
- 50     27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> saturado.
28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> parcialmente insaturado.
- 55     29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> alifático.
30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> lineal.
- 60     31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> alifático saturado.
- 65     32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> lineal saturado.
33. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> alifático parcialmente insaturado.

## ES 2 309 313 T3

34. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente un grupo alquileno C<sub>4-8</sub> lineal parcialmente insaturado.
- 5      35. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-;  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
10     -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-; y  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-.  
15
36. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-; y -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-.  
20
37. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:  
arileno C<sub>5-20</sub>;  
25     arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o  
30     alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
y está opcionalmente sustituido;  
y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.  
35
38. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:  
arileno C<sub>5-20</sub>;  
40     y está opcionalmente sustituido;  
y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.  
45
39. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:  
arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>; o  
50     alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-20</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
y está opcionalmente sustituido;  
55     y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.  
60
40. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:  
arileno C<sub>5-6</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-6</sub>; o  
65     alquileno C<sub>1-7</sub>-arileno C<sub>5-6</sub>-alquileno C<sub>1-7</sub>;  
y está opcionalmente sustituido;  
y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

ES 2 309 313 T3

41. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:

fenileno-alquileno C<sub>1-7</sub>;

5 alquileno C<sub>1-7</sub>-fenileno; o

alquileno C<sub>1-7</sub>-fenileno-alquileno C<sub>1-7</sub>;

y está opcionalmente sustituido;

10 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

42. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> se selecciona independientemente de:

15 metileno-fenileno;

etileno-fenileno;

20 fenileno-metileno;

fenileno-etileno;

fenileno-etenileno;

25 metileno-fenileno-metileno;

metileno-fenileno-etileno;

30 metileno-fenileno-etenileno;

etileno-fenileno-metileno;

35 etileno-fenileno-etileno; y

etileno-fenileno-etenileno;

y está opcionalmente sustituido;

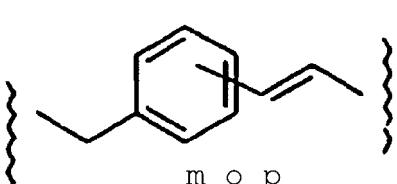
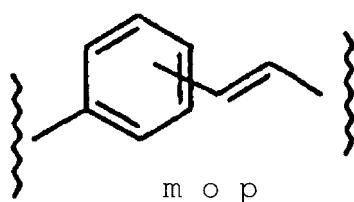
40 y tiene una longitud de cadena de por lo menos 4 átomos.

43. Compuesto según la reivindicación 41 ó 42, en el que la unión de fenileno es meta o para.

45 44. Compuesto según la reivindicación 41 ó 42, en el que la unión de fenileno es meta.

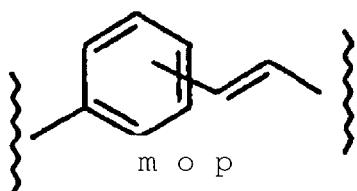
45. Compuesto según la reivindicación 41 ó 42, en el que la unión de fenileno es para.

50 46. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:



ES 2 309 313 T3

47. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que Q<sup>2</sup> es independientemente:



5

10

48. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y 37 a 45, en el que Q<sup>2</sup> está sustituido.

49. Compuesto según la reivindicación 48, en el que los sustituyentes en Q<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de:

- (1) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(Pr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(nBu), -C(=O)O(sBu), -C(=O)O(iBu), -C(=O)O(tBu), -C(=O)O(nPe); -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;
- (2) -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NMe<sub>2</sub>, -(C=O)NEt<sub>2</sub>, -(C=O)N(iPr)<sub>2</sub>, -(C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>;
- (3) -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)-cHex, -(C=O)Ph;
- (4) -F, -Cl, -Br, -I;
- (5) -OH;
- (6) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh;  
-OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;  
-OPh, -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, O-Ph-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;
- (7) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;  
-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;  
-CH<sub>2</sub>-Ph;
- (8) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;
- (9) -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Ph;
- (10) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>;
- (11)-NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>;
- (12) morfolino;
- (13) -NO<sub>2</sub>; y
- (14) -CN.

60

50. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en el que Q<sup>2</sup> no está sustituido.

51. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Q<sup>2</sup> tiene una cadena de por lo menos 5 átomos.

65

52. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Q<sup>2</sup> tiene una cadena de por lo menos 6 átomos.

# ES 2 309 313 T3

53. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente carbociclico C<sub>3-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.
54. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente carbociclico C<sub>3-20</sub> derivado de uno de los siguientes:
- ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, norbomano, adamantano, ciclopantanona, y ciclohexanona;
- 10 y está opcionalmente sustituido.
55. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente heterociclico C<sub>3-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.
- 15 56. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente heterociclico C<sub>3-20</sub> derivado de uno de los siguientes: piperidina, azepina, tetrahidropirano, morfolina, azetidina, piperazina, imidazolina, piperazinediona y oxazolinona; y está opcionalmente sustituido.
- 20 57. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente arilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.
58. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente carboarilo C<sub>5-20</sub> o heteroarilo C<sub>5-20</sub>; y está opcionalmente sustituido.
- 25 59. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente arilo C<sub>5-20</sub> derivado de uno de los siguientes: benceno, piridina, furano, indol, pirrol, imidazol, pirimidina, pirazina, piridazina, naftaleno, quinolina, indol, bencimidazol, benzotifurano, fluoreno, acridina y carbazol; y está opcionalmente sustituido.
- 30 60. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy es independientemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
61. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, en el que Cy está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de:
- 35 (1) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(Pr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(nBu), -C(=O)O(sBu), -C(=O)O(iBu), -C(=O)O(tBu), -C(=O)O(nPe); -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;
- 40 (2) -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NMe<sub>2</sub>, -(C=O)NET<sub>2</sub>, -(C=O)N(iPr)<sub>2</sub>, -(C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>;
- (3) -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)-cHex, -(C=O)Ph;
- (4) -F, -Cl, -Br, -I;
- 45 (5) -OH;
- (6) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh;
- OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;
- 50 (7) -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;
- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;
- 55 (8) -OPh, -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, O-Ph-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;
- (9) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;
- CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;
- 60 (10) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;
- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;
- CH<sub>2</sub>-Ph;
- 65 (11) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;
- (12) -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Ph;

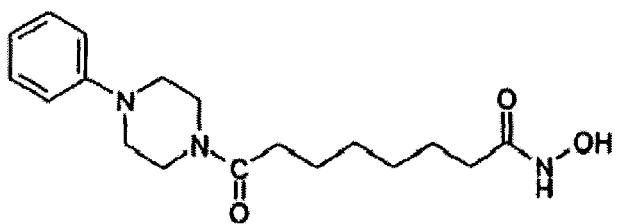
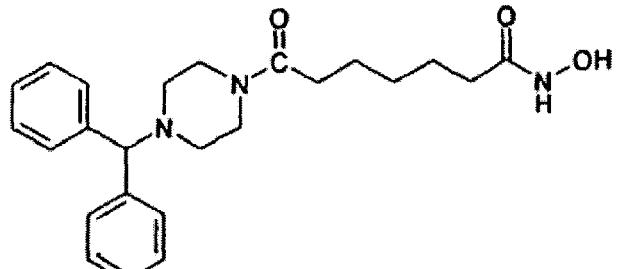
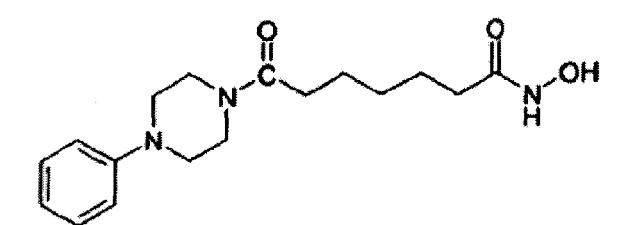
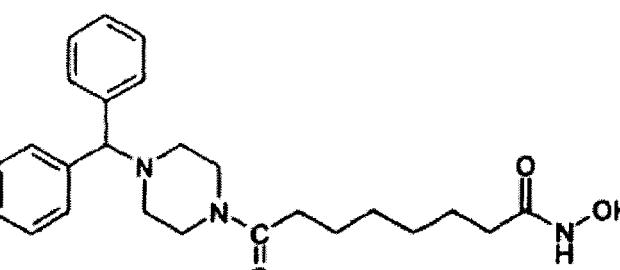
(10) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>;(11)-NMe<sub>2</sub>, -NET<sub>2</sub>;

5 (12) morfolino;

(13) -NO<sub>2</sub>; y

10 (14) -CN.

62. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos, y sales, solvatos, amidas, ésteres y éteres del mismo farmacéuticamente aceptables:

15 20 25 30 35 40 45 50 55	 <p>(1)</p>	PX117402 (Ejemplo 140)
	 <p>(2)</p>	PX117403 (Ejemplo 141)
	 <p>(3)</p>	PX117404 (Ejemplo 142)
	 <p>(4)</p>	PX117764 (Ejemplo 143)

60

65

5 10 15 20 25 30 35 40 45	<p>(5)</p>	PX117768  (Ejemplo 144)
	<p>(6)</p>	PX118490  (Ejemplo 40)
	<p>(7)</p>	PX118491  (Ejemplo 41)
	<p>(8)</p>	PX118791  (Ejemplo 145)
	<p>(9)</p>	PX118792  (Ejemplo 146)

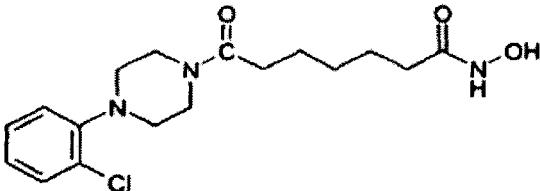
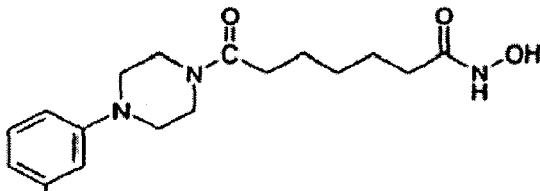
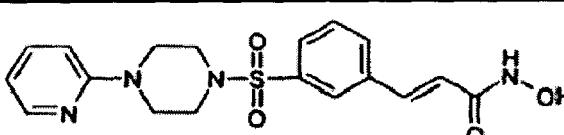
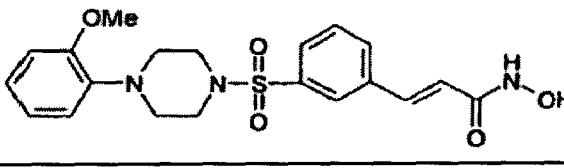
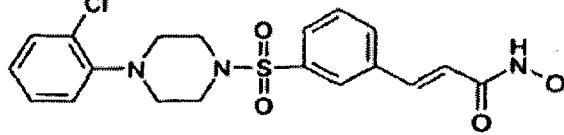
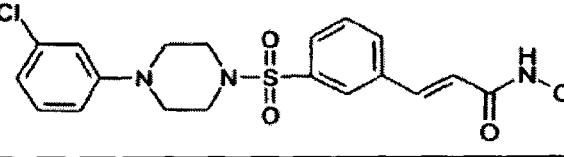
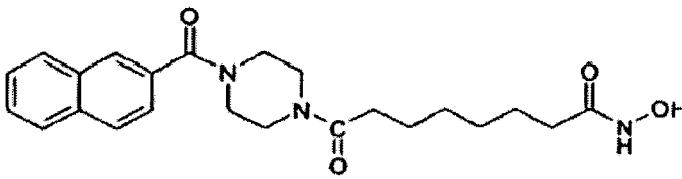
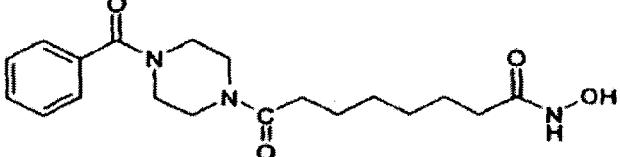
50

55

60

65

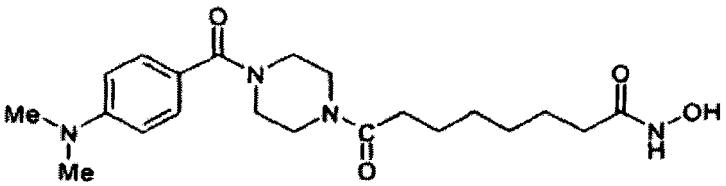
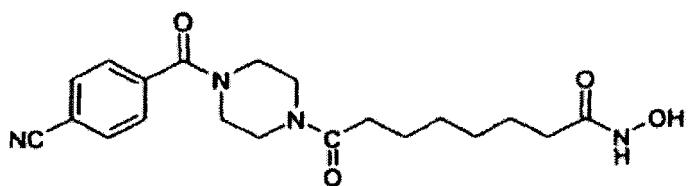
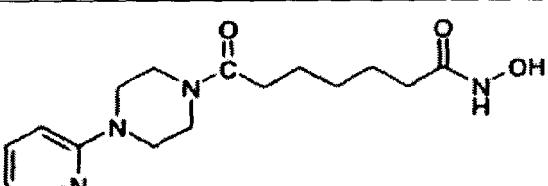
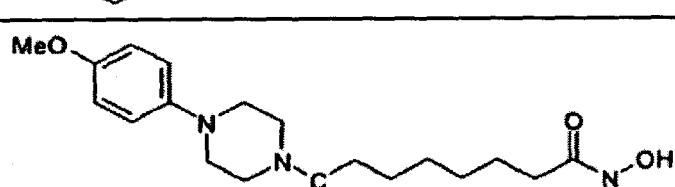
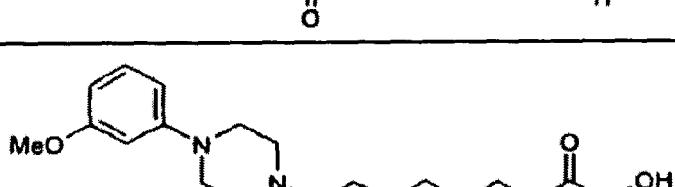
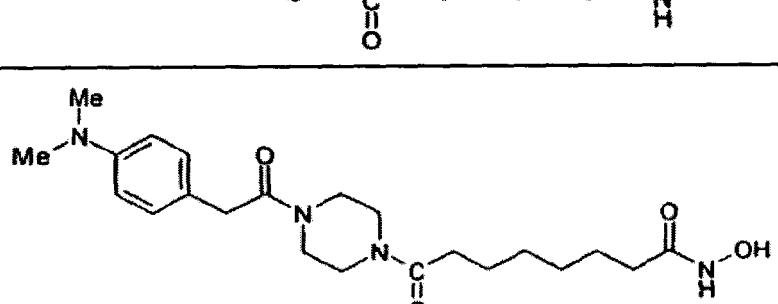
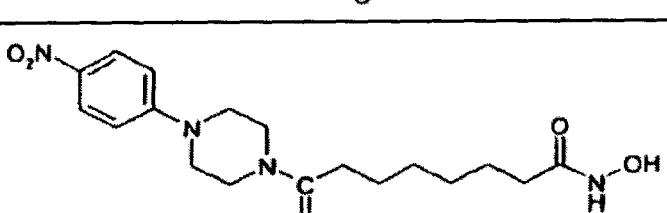
ES 2 309 313 T3

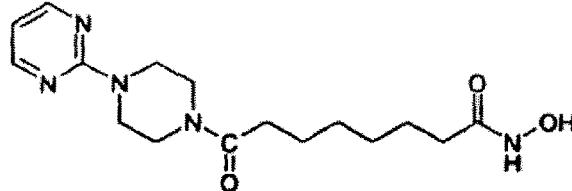
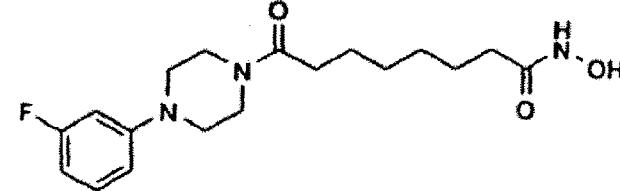
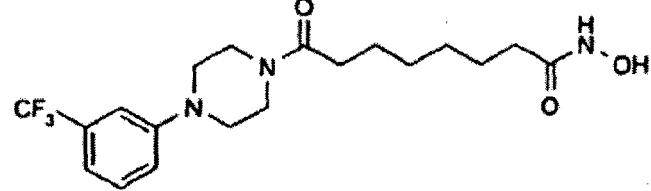
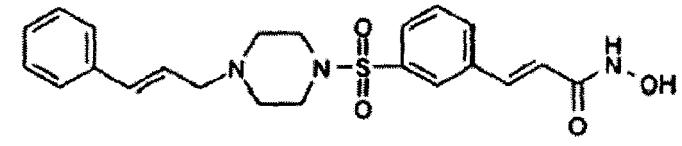
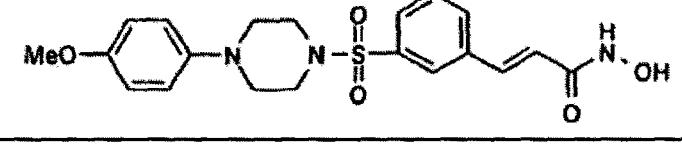
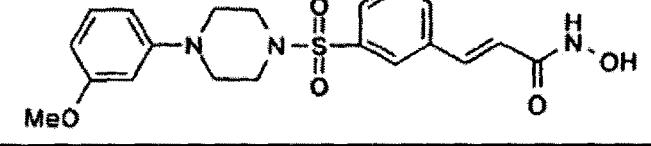
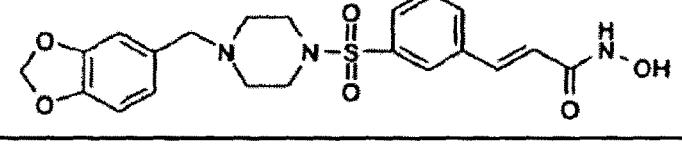
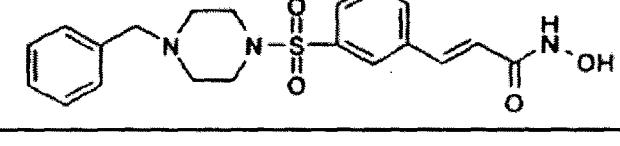
5	(10)		PX118793 (Ejemplo 147)
10	(11)		PX118794 (Ejemplo 148)
15	(12)		PX118807 (Ejemplo 45)
20	(13)		PX118810 (Ejemplo 42)
25	(14)		PX118811 (Ejemplo 43)
30	(15)		PX118812 (Ejemplo 44)
35	(16)		PX118830 (Ejemplo 149)
40	(17)		PX118831 (Ejemplo 150)

60

65

## ES 2 309 313 T3

		PX118832
5	(18)	
10	(19)	
15	(20)	
20	(21)	
25	(22)	
30	(23)	
35	(24)	
40		PX118847
45		PX118848
50		(Ejemplo 165)
55		PX118849
60		(Ejemplo 154)

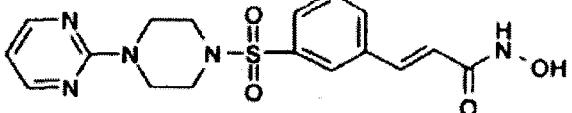
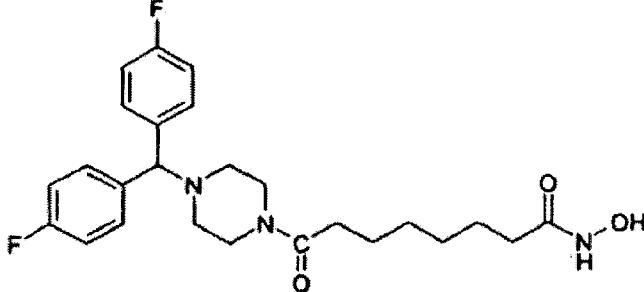
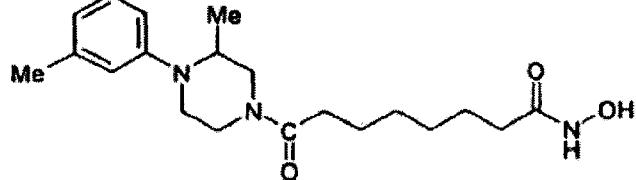
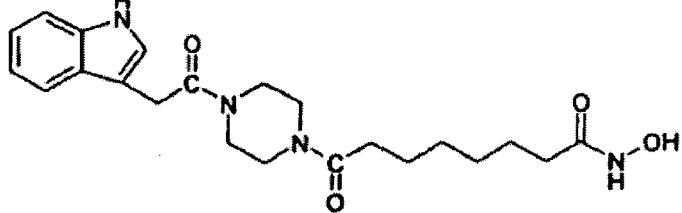
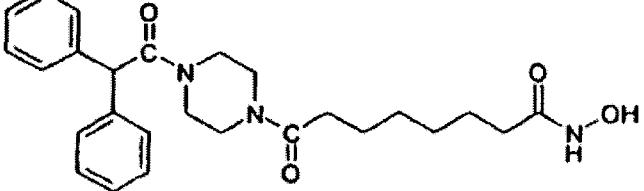
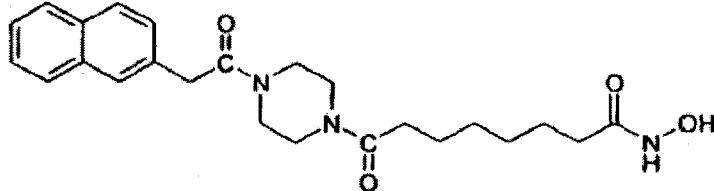
(25)		PX118850 (Ejemplo 166)
(26)		PX118859 (Ejemplo 174)
(27)		PX118860 (Ejemplo 175)
(28)		PX118870 (Ejemplo 52)
(29)		PX118871 (Ejemplo 53)
(30)		PX118872 (Ejemplo 54)
(31)		PX118873 (Ejemplo 55)
(32)		PX118874 (Ejemplo 56)

## ES 2 309 313 T3

		PX118875	
5	(33)		(Ejemplo 57)
10	(34)		PX118876 (Ejemplo 58)
15	(35)		PX118877 (Ejemplo 59)
20	(36)		PX118878 (Ejemplo 60)
25	(37)		PX118882 (Ejemplo 72)
30	(38)		PX118891 (Ejemplo 74)
35	(39)		PX118892 (Ejemplo 75)
40	(40)		PX118893 (Ejemplo 61)
45			
50			
55			
60			

ES 2 309 313 T3

5

(41)		PX118994 (Ejemplo 62)
(42)		PX118998 (Ejemplo 176)
(43)		PX118999 (Ejemplo 177)
(44)		PX118900 (Ejemplo 178)
(45)		PX118901 (Ejemplo 179)
(46)		PX118902 (Ejemplo 180)

10

15

20

25

30

35

40

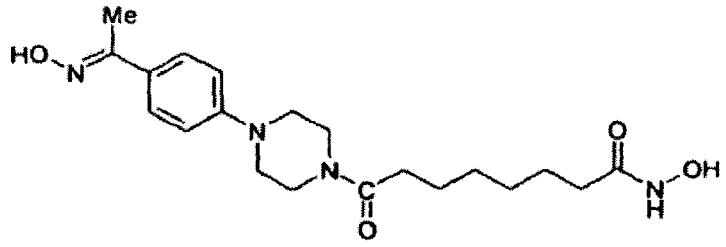
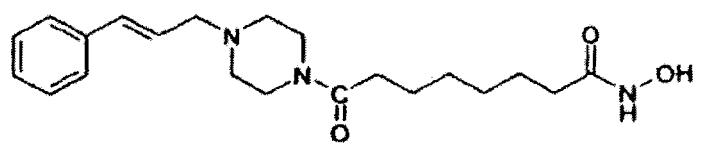
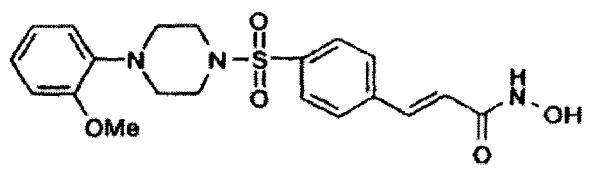
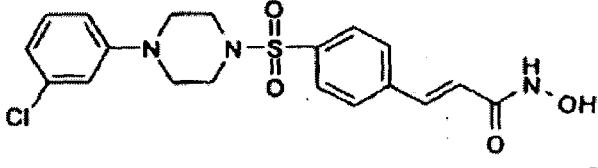
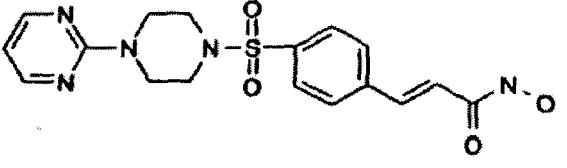
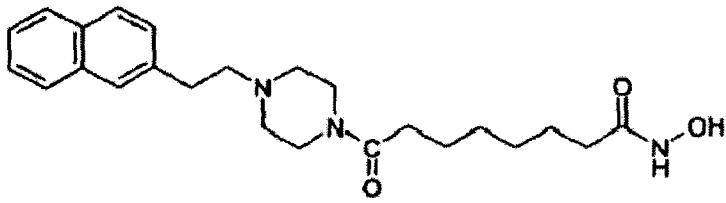
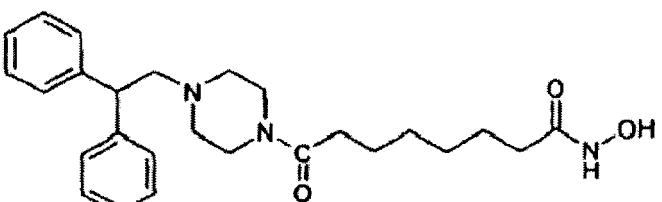
45

50

55

60

65

		PX118903
5	(47)	
10		(Ejemplo 181)
15	(48)	
20	(49)	
25	(50)	
30		(Ejemplo 77)
35	(51)	
40		(Ejemplo 78)
45	(52)	
50		(Ejemplo 183)
55	(53)	
60		(Ejemplo 184)

ES 2 309 313 T3

(54)		PX118910 (Ejemplo 79)
(55)		PX118911 (Ejemplo 80)
(56)		PX118913 (Ejemplo 63)
(57)		PX118914 (Ejemplo 64)
(58)		PX118918 (Ejemplo 73)
(59)		PX118927 (Ejemplo 155)
(60)		PX118928 (Ejemplo 167)

60

65

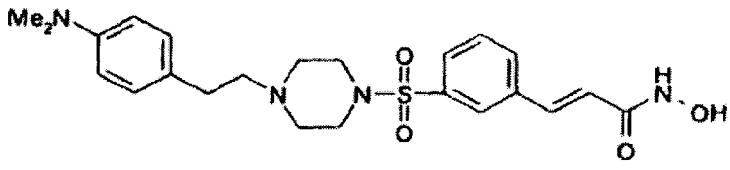
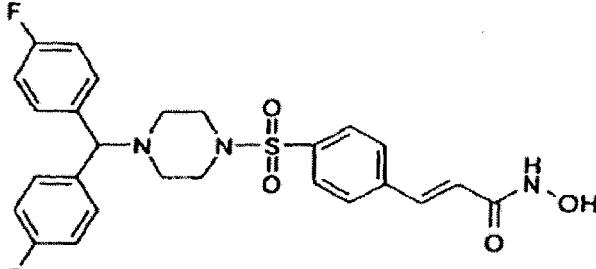
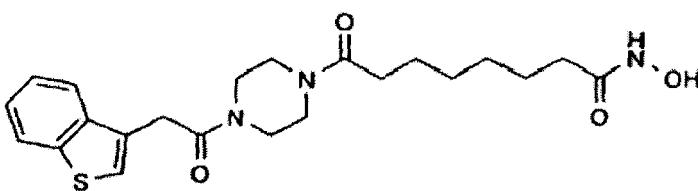
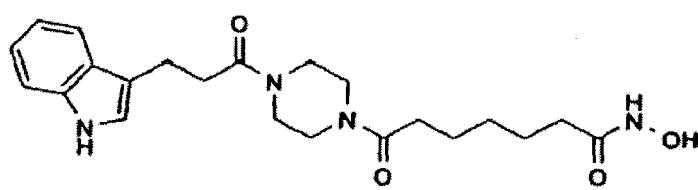
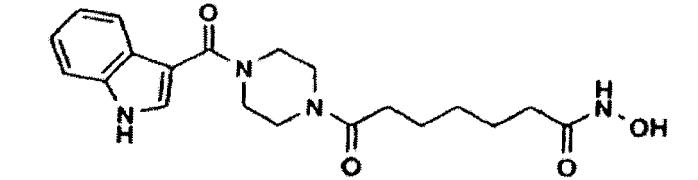
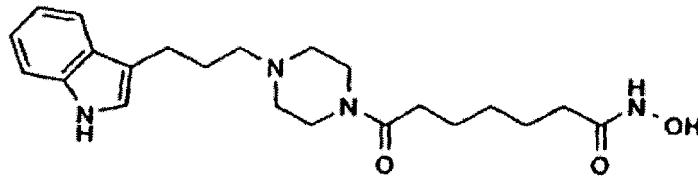
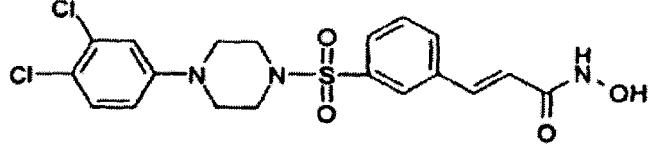
ES 2 309 313 T3

(61)		PX118929 (Ejemplo 168)
(62)		PX118930 (Ejemplo 156)
(63)		PX118931 (Ejemplo 157)
(64)		PX118932 (Ejemplo 158)
(65)		PX118933 (Ejemplo 46)
(66)		PX118934 (Ejemplo 48)
(67)		PX118935 (Ejemplo 49)
(68)		PX118937 (Ejemplo 70)

60

65

## ES 2 309 313 T3

5	(69)		PX118951 (Ejemplo 47)
10	(70)		PX118965 (Ejemplo 71)
15	(71)		PX118967 (Ejemplo 159)
20	(72)		PX118968 (Ejemplo 169)
25	(73)		PX118969 (Ejemplo 170)
30	(74)		PX118970 (Ejemplo 171)
35	(75)		PX118971 (Ejemplo 50)

60

65

5 (76)		PX118972 (Ejemplo 51)
10 (77)		PX118978 (Ejemplo 172)
15 (78)		PX118989 (Ejemplo 160)
20 (79)		PX118990 (Ejemplo 161)
25 (80)		PX118991 (Ejemplo 162)
30 (81)		PX118994 (Ejemplo 173)

- 55 63. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 y un portador farmacéuticamente aceptable.
64. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 60 65. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC del cuerpo humano o animal mediante terapia.
66. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 65 67. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer del cuerpo humano o animal mediante terapia.

## ES 2 309 313 T3

68. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para su uso en un procedimiento de tratamiento de psoriasis del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 5    69. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por HDAC.
70. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 10    71. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 15    72. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62 para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis.
- 20    73. Procedimiento de inhibición de HDAC en una célula *in vitro* que comprende dicha célula con una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65