



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 269**

51 Int. Cl.:

C07D 207/48 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06725053 .0**

96 Fecha de presentación : **14.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861365**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **N-sulfonilpirroles y su utilización como inhibidores de la histona desacetilasa.**

30 Prioridad: **15.03.2005 EP 05102019**
21.09.2005 EP 05108735

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2009

73 Titular/es: **4SC AG.**
Am Klopferspitz 19 a
82152 Planegg-Martinsried, DE

72 Inventor/es: **Maier, Thomas;**
Bär, Thomas;
Beckers, Thomas;
Zimmermann, Astrid;
Schneider, Siegfried y
Gekeler, Volker

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

N-sulfonilpirroles y su utilización como inhibidores de la histona desacetilasa.

5 **Campo de aplicación de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonilpirrol, que se utilizan en la industria farmacéutica para la producción de composiciones farmacéuticas.

10 **Antecedentes técnicos conocidos**

La regulación transcripcional en células es un proceso biológico complejo. Un principio básico es la regulación mediante la modificación postraduccional de las proteínas histona, concretamente proteínas histona H2A/B, H3 y H4 formando el complejo de núcleo de histona octamérico. Estas modificaciones N-terminales complejas en residuos de lisina mediante acetilación o metilación y en residuos de serina mediante fosforilación constituyen parte del denominado “código de histonas” (Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000). En un modelo simple, la acetilación de residuos de lisina cargados positivamente reduce la afinidad por el ADN cargado negativamente, que ahora se vuelve accesible para la entrada de factores de transcripción.

La acetilación y desacetilación de histonas está catalizada por histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC). Las HDAC están asociadas con complejos de represor transcripcional, cambiando cromatina a una estructura silenciosa, transcripcionalmente inactiva (Marks *et al.* Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Lo opuesto es válido para las HAT que están asociadas con complejos de activador transcripcional. Hasta el momento se han descrito tres clases diferentes de HDAC, concretamente la clase I (HDAC 1-3, 8) con Pm = 42-55 kDa ubicada principalmente en el núcleo y sensibles frente a la inhibición por tricostatina A (TSA), la clase II (HDAC 4-7, 9, 10) con Pm = 120-130 kDa y sensibilidad a TSA y la clase III (homólogos a Sir2) que son bastante diferentes por su dependencia a NAD⁺ y insensibilidad a TSA (Ruijter *et al.* Biochem. J. 370, 737-749, 2003; Khochbin *et al.* Curr Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin *et al.* Trends Gen 19, 286-293, 2003). HDAC 11 con Pm = 39 kDa se clonó recientemente y presentó homología con los miembros de la familia de clase I y II (Gao *et al.* J Biol Chem 277, 25748-25755, 2002). Las HAT y HDAC existen en grandes complejos junto con factor de transcripción y proteínas plataforma en células (Fischle *et al.* Mol Cell 9, 45-47, 2002). Sorprendentemente, sólo aproximadamente el 2% de todos los genes están regulados mediante la acetilación de histonas tal como se estima basándose en análisis de presentación diferencial de 340 genes y TSA como la HDI de referencia (von Lint *et al.* Gene Expression 5, 245-253, 1996). Nuevos estudios con SAHA en células de mieloma múltiple demostraron que estos cambios transcripcionales pueden agruparse en distintas clases de genes funcionales importantes por ejemplo para la regulación de apoptosis o proliferación (Mitsiades *et al.* Proc Natl Acad Sci 101, pp540, 2004). Existen sustratos diferentes a las proteínas de histona. Para las HDAC éstas incluyen factores de transcripción como p53 y TFII E/o chaperonas como Hsp90 (Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003). Por tanto, el nombre correcto para las HDAC sería proteína desacetilasas específicas de lisina. Como consecuencia de estos hallazgos, los inhibidores de las HDAC no sólo logran la estructura de cromatina y la transcripción génica sino también la estabilidad y función de proteínas regulando la acetilación de proteínas en general. Esta función de las HDAC en la acetilación de proteínas también podría ser importante para entender la represión génica inmediata mediante el tratamiento con las HDI (von Lint *et al.* Gene Expression 5, 245-253, 1996). A este respecto, son de importancia particular las proteínas implicadas en la transformación oncogénica, la regulación de la apoptosis y el crecimiento de células malignas.

Diferentes publicaciones destacan la importancia de la acetilación de histonas para el desarrollo de cáncer (revisado por Kramer *et al.* Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001; Marks *et al.* Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001). Estas enfermedades incluyen

- 50 (i) mutaciones de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CBP) HAT asociadas con el síndrome de Rubinstein-Taybi, una predisposición a cáncer (Murata *et al.* Hum Mol Genet 10, 1071-1076, 2001),
- (ii) reclutamiento aberrante de actividad HDAC1 mediante factores de transcripción en leucemia promielocítica aguda (LPA) mediante el gen de fusión al receptor α de PML-ácido retinoico (He *et al.* Nat genet 18, 126-135, 1998)
- 55 (iii) reclutamiento aberrante de actividad HDAC mediante la proteína BCL6 sobreexpresada en linfoma no Hodgkin (Dhordain *et al.* Nucleic Acid Res 26, 4645-4651, 1998) y finalmente
- 60 (iv) reclutamiento aberrante de actividad HDAC mediante la proteína de fusión AML-ETO en leucemia mielógena aguda (subtipo M2 de LMA; Wang *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998). En este subtipo de LMA, el reclutamiento de actividad HDAC1 causalmente conduce al silenciamiento de genes, un bloqueo de la diferenciación y transformación oncogénica.
- 65 (v) La desactivación de genes de HDAC1 en ratones demostró que HDAC1 presenta una función profunda en la proliferación de células madre embrionarias reprimiendo los inhibidores de la cinasa dependientes de ciclina p21^{waf1} y p27^{kip1} (Laggar *et al.* Embo J. 21, 2672-2681, 2002). Puesto que p21^{waf1} está inducido por

las HDI en muchas líneas de células de cáncer, HDAC1 también podría ser un componente crucial en la proliferación de células de cáncer. Experimentos de desactivación de genes a base de ARNiP iniciales en células HeLa apoya esta hipótesis (Glaser *et al.* 310, 529-536, 2003).

- 5 (vi) HDAC2 se sobreexpresa en el carcinoma de colon con la activación constitutiva de la ruta de señalización *wnt*/ β -catenina/TCF mediante la pérdida de la proteína *coli* de poliposis adenomatosa (APC) funcional tal como se notifica por Zhu *et al.* recientemente (Cancer cell 5, 455-463, 2004).

10 A nivel molecular, una plétora de datos publicados con diversos inhibidores de HDAC como tricotatina A (TSA) demostró que muchos genes relevantes de cáncer están regulados por incremento o disminución. Éstos incluyen *p21^{waf1}*, ciclina E, factor de crecimiento transformante β (TGF β), p53 o los genes supresores del tumor de von Hippel-Lindau (VHL), que están regulados por incremento, mientras que Bcl-2, bcl2, factor inducible por hipoxia (HIF)1 α , factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y ciclina A/D están regulados por disminución mediante la inhibi-
15 ción de HDAC (revisado por Kramer *et al.* Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001). Los inhibidores de HDAC arrestan células en G1 y G2/M dentro del ciclo celular y reducen las células en fase S, tal como se muestra por depéptido como ejemplo (Sandor *et al.*, British J Cancer 83, 817-825, 2000). Los compuestos inhibidores de HDAC inducen la apoptosis independiente de p53 y caspasa3/8 y presentan una amplia actividad anti-tumoral. También se describió la actividad anti-angiogénica, que podría estar relacionada con la regulación por disminución de VEGF y
20 HIF1 α . En resumen, la inhibición de HDAC logra células tumorales a diferentes niveles moleculares y se seleccionan como diana múltiples proteínas celulares.

De manera interesante, se encontró que los inhibidores de HDAC inducían la diferenciación celular y esta actividad farmacológica también podría contribuir a su actividad anti-cancerígena. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente
25 que el ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA) induce la diferenciación de líneas de células de cáncer de mama, dadas como ejemplo por la resíntesis de la proteína de la membrana de glóbulos de grasa de leche (MFMG), lípido y proteína de glóbulos de grasa de leche (Munster *et al.* Cancer Res. 61, 8492, 2001).

Existe un crecimiento racional del sinergismo de inhibidores de HDAC con fármacos quimioterápicos así como
30 fármacos contra el cáncer específicos de diana. Por ejemplo, se mostró sinergismo para SAHA con el inhibidor de cinasa/cdk flavopiridol (Alemenara *et al.* Leukemia 16, 1331-1343, 2002), para LAQ-824 con el inhibidor de bcr-abl cinasa glivec en células CML (Nimmanapalli *et al.* Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003), para SAHA y tricotatina A (TSA) con etopósido (VP16), cisplatino y doxorubicina (Kim *et al.* Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003) y LBH589 con el inhibidor de hsp90 17-alil-amino-desmetoxi-geldanamicina (17-AAG; George *et al.* Blood online 28 de oct de 2004). También se demostró que la inhibición de HDAC provoca la reexpresión de receptores de estrógeno o
35 andrógenos en células de cáncer de mama y próstata con el potencial para resensibilizar estos tumores frente a un tratamiento anti-hormonas (Yang *et al.* Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama *et al.* Lab Invest 80, 1789-1796, 2000).

Se describieron inhibidores de HDAC de diversas clases de productos químicos en la bibliografía con cuatro
40 clases más importantes, concretamente (i) análogos del ácido hidroxámico, (ii) análogos de benzamida, (iii) péptidos/peptídeos cíclicos y (iv) análogos de ácidos grasos. Un resumen completo de inhibidores de HDAC conocidos se publicó recientemente por Miller *et al.* (J Med Chem 46, 5097-5116, 2003). Existen sólo datos limitados publicados con respecto a la especificidad de estos inhibidores de la histona desacetilasa. En general, la mayor parte de HDI a
45 base de hidroxamato no son específicas con respecto a las enzimas de HDAC de clase I y II. Por ejemplo, TSA inhibe las HDAC 1, 3, 4, 6 y 10 con valores de CI_{50} de aproximadamente 20 nM, mientras que HDAC8 se inhibió con CI_{50} = 0,49 μ M (Tatamiya *et al.*, AACR Annual Meeting 2004, Resumen n° 2451). Pero existen excepciones como la HDI experimental tubacina, selectiva para la enzima de clase II HDAC 6 (Haggarty *et al.* Proc natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003). Además, están surgiendo datos sobre la selectividad de la clase I de las HDI de benzamida. MS-
50 275 inhibió HDAC1 y 3 de clase I con CI_{50} = 0,51 μ M y 1,7 μ M, respectivamente. Por el contrario, las HDAC 4, 6, 8 y 10 de clase II se inhibieron con valores de CI_{50} de >100 μ M, >100 μ M, 82,5 μ M y 94,7 μ M, respectivamente (Tatamiya *et al.*, AACR Annual Meeting 2004, Resumen n° 2451). Hasta el momento no está claro si la especificidad hacia las enzimas de clase I o II de HDAC o una isoenzima individual definida debe ser superior con respecto a la razón y eficacia terapéutica.
55

Estudios clínicos del cáncer con inhibidores de HDAC están en curso, concretamente con SAHA (Merck Inc.), ácido valproico, FK228/depsipéptido (Gloucester Pharmaceuticals/NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget/Curagen), MGCD0103 (Metilgene Inc) y pivaloiloximetilbutirato/pivanex (Titan Pharmaceuticals). Estos estudios mostraron primeras pruebas de eficacia clínica, destacadas recientemente por res-
60 puestas parciales y completas con FK228/depsipéptido en pacientes con linfoma de células T periféricas (Plekarz *et al.* Blood, 98, 2865-2868, 2001) y linfoma difuso de células B grandes por SAHA (Kelly *et al.* J. Clin. Oncol. 23, 3923-3931, 2005).

Publicaciones recientes también mostraron una posible utilización médica de inhibidores de HDAC en enfermedad
65 diferente al cáncer. Estas enfermedades incluyen lupus eritematoso sistémico (Mishra *et al.* J Clin Invest 111, 539-552, 2003, Reilly *et al.* J. Immunol. 173, 4171-4178, 2004), artritis reumatoide (Chung *et al.* Mol Therapy 8, 707-717, 2003; Nishida *et al.* Arthritis & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004), enfermedades inflamatorias (Leoni *et al.* Proc

Natl Acad Sci USA 99, 2995-3000, 2002) y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington (Steffan *et al.* Nature 413, 739-743, 2001, Hockly *et al.* Proc Natl Acad Sci USA 100(4):2041-6, 2003).

La quimioterapia contra el cáncer se estableció basándose en el concepto de que se destruyen de manera preferente las células de cáncer con proliferación incontrolada y una alta proporción de células en la mitosis. Los fármacos quimioterápicos contra el cáncer convencionales destruyen finalmente células de cáncer tras la inducción de la muerte celular programada ("apoptosis") seleccionado como diana procesos celulares básicos y moléculas, concretamente ARN/ADN (agentes de alquilación y carbamitación, análogos de platino e inhibidores de la topoisomerasa), metabolismo (los fármacos de esta clase se denominan antimetabolitos) así como el aparato del huso mitótico (inhibidores de tubulina estabilizantes y desestabilizantes). Los inhibidores de las histona desacetilasas (HDI) constituyen una nueva clase de fármacos anti-cancerígenos con actividad de inducción de apoptosis y diferenciación. Mediante la selección como diana de histona desacetilasas, las HDI logran la acetilación de histonas (proteínas) y la estructura de cromatina, induciendo una reprogramación transcripcional compleja, dada como ejemplo mediante la reactivación de genes supresores de tumores y la represión de oncogenes. Además de lograr la acetilación de residuos de lisina N-terminales en proteínas de histona de núcleo, existen dianas distintas de histonas importantes para la biología de las células de cáncer como la proteína de choque térmico 90 (Hsp90) o la proteína supresora de tumores p53. La utilización médica de las HDI podría no estar limitada al tratamiento de cáncer, ya que se mostró la eficacia en modelos para enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y neurodegeneración.

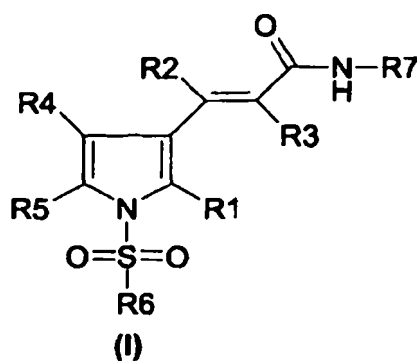
Se describen en la bibliografía pública pirrolil propenamidas sustituidas con benzoílo o acetilo como inhibidores de HDAC, mientras que la conectividad del grupo acilo está en la posición 2 ó 3 de la estructura de pirrol. (Mai *et al.*, Journal Med. Chem. 2004, vol. 47, N° 5, 1098-1109; o Ragno *et al.*, Journal Med.Chem. 2004, vol. 47, n° 5, 1351-1359). Se describen derivados de ácido hidroxámico sustituido con pirrolilo adicionales en el documento US4960787 como inhibidores de la lipoxigenasa o en el documento US6432999 como inhibidores de la ciclooxigenasa. Se notifican diversos compuestos, que se dice que son inhibidores de HDAC, en el documento WO 01/38322; Journal Med. Chem. 2003, vol. 46, n° 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003, vol. 46, n° 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, vol. 46, n° 5, 820-830; y en Current Opinion Drug Discovery 2002, vol. 5, 487-499.

Sigue existiendo la necesidad en la técnica de nuevos inhibidores más eficaces y bien tolerados de las HDAC.

Descripción de la invención

Se ha descubierto que los derivados de N-sulfonilpirrol, que se describen en mayor detalle más adelante, difieren profundamente de los compuestos de la técnica anterior y son inhibidores eficaces de histona desacetilasas y presentan propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

Por tanto, la invención se refiere en un primer aspecto (aspecto A) a compuestos de fórmula I



en la que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace o alquilenos C1-4,

ES 2 327 269 T3

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,

en el que

R61 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, hidroxil-alquilo C1-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, tolilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, carbamoilo, sulfamoilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminocarbonilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo, -T2-N(R611) R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)-carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,

T3 es alquileo C2-4,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)-carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo

R614 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

T4 es un enlace o alquileo C1-4,

Het3 es 1 N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1 N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,

V es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T5 es un enlace o alquileo C1-4,

Het4 es 1N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,

R62 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical arilheteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se

ES 2 327 269 T3

selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos arilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unido dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

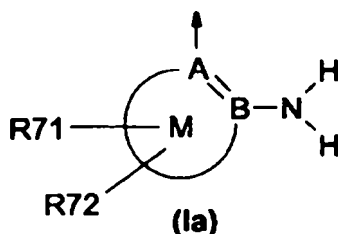
Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha4 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados parcialmente saturados que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos y uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha4 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

La invención se refiere en un segundo aspecto (aspecto B), que es una realización del aspecto A, a compuestos de fórmula I,

en la que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace o alquileo C1-4,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,

en el que

R61 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, hidroxil-alquilo C1-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, toilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, carbamoilo, sulfamoilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminocarbonilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo, -T2-N(R611) R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquileo C2-4,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

ES 2 327 269 T3

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical arilheteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos arilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

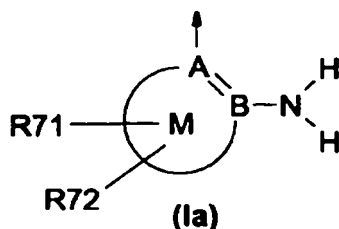
Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unido dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

La invención se refiere en un tercer aspecto (aspecto C), que es también una realización del aspecto A, a compuestos de fórmula I,

en la que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace o alquileo C1-4,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor o -T2-N(R611)R612, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,

Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical aril-heteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos arilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unido dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

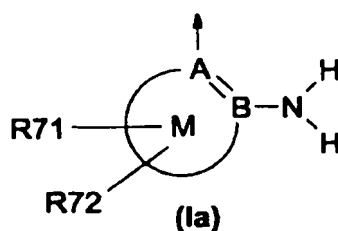
ES 2 327 269 T3

Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

Alquilo C1-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y preferentemente los radicales etilo y metilo.

Alquilo C2-4 representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y preferentemente el radical etilo.

Cicloalquilo C3-7 significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, de los que se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Cicloalquil(C3-7)-metilo significa un radical metilo, que está sustituido con uno de los radicales cicloalquilo C3-7 mencionados anteriormente. Ejemplos preferidos que pueden mencionarse son los radicales ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

Alquilenio C1-4 es un radical alquilenio ramificado, o particularmente de cadena lineal que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metileno (-CH₂-), etileno (dimetileno) (-CH₂-CH₂-), trimetileno (-CH₂-CH₂-CH₂-) y tetrametileno (-CH₂CH₂-CH₂-CH₂-).

ES 2 327 269 T3

Alquileo C2-4 es un radical alquileo ramificado, o particularmente de cadena lineal que presenta de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical etileno (dimetileno) ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), trimetileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y tetrametileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

5 Alcoxilo C1-4 representa radicales que, además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, tertbutoxilo, propoxilo, isopropoxilo y preferentemente los radicales etoxilo y metoxilo.

10 Alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, perfluoroetoxilo, 1,2,2-trifluoroetoxilo y en particular el radical 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, trifluorometoxilo y difluorometoxilo, de los que se prefiere el radical difluorometoxilo. "Predominantemente" con respecto a esto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno de los grupos alcoxilo C1-4 se sustituyen por átomos de flúor.

15 Alcoxi(C1-4)-alquilo C1-4 significa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxilo C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo y 2-etoxietilo.

20 Alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4 significa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con uno de los radicales alcoxilo C1-4 mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo y 2-etoxietilo.

25 Hidroxi-alquilo C1-4 significa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente que está sustituido con hidroxilo. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical hidroximetilo, el radical 2-hidroxietilo o el radical 3-hidroxipropilo.

Hidroxi-alquilo C2-4 significa uno de los radicales alquilo C2-4 mencionados anteriormente que está sustituido con hidroxilo. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical 2-hidroxietilo o el radical 3-hidroxipropilo.

30 Fenil-alquilo C1-4 representa uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente, que está sustituido con un radical fenilo. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales bencilo y fenetilo.

35 Los radicales mono o di-alquil(C1-4)-amino contienen además del átomo de nitrógeno, uno o dos de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Se prefieren los radicales di-alquil(C1-4)-amino, especialmente el radical dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

40 Los radicales mono o di-alquil(C1-4)-aminocarbonilo contienen, además del grupo carbonilo, uno o dos de los radicales mono o di-alquil(C1-4)-amino mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical N-metil-, N,N-dimetil-, N-etil-, N-propil-, N,N-dietil- y N-isopropilaminocarbonilo, de los que se prefiere el radical N,N-dimetilaminocarbonilo.

45 Mono o di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo significa un grupo sulfonilo al que está unido uno de los radicales mono o di-alquil(C1-4)-amino mencionados anteriormente. Ejemplos que pueden mencionarse son el radical metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo y etilaminosulfonilo, de los que se prefiere el radical N,N-dimetilaminosulfonilo (dimetilsulfamoilo) $[(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2-]$.

Un radical alquil(C1-4)-carbonilamino es, por ejemplo, el radical propionilamino ($\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{NH}-$) y acetilamino (acetamido) ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

50 Un radical alquil(C1-4)-sulfonilamino es, por ejemplo, el radical etanosulfonilamino (etilsulfonilamino) ($\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$) y metanosulfonilamino (metilsulfonilamino) ($\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$).

55 Alquil(C1-4)-sulfonilo es un grupo sulfonilo al que está unido uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical metanosulfonilo (metilsulfonilo) (CH_3SO_2-).

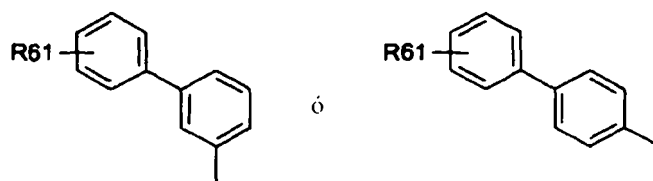
Alquil(C1-4)-carbonilo es un grupo carbonilo al que está unido uno de los radicales alquilo C1-4 mencionados anteriormente. Un ejemplo es el radical acetilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$).

60 Tolilo solo o como parte de otro grupo incluye o-tolilo, m-tolilo y p-tolilo.

Halógeno dentro del significado de la invención es bromo o, en particular, cloro o flúor.

65 Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo. Aa1 puede incluir, sin limitarse a ello, el radical bifenilo, por ejemplo, el radical 1,1'-bifenil-4-ilo o 1,1'-bifenil-3-ilo.

Como ejemplos no limitativos de derivados de Aa1 sustituidos con R61 pueden mencionarse los siguientes radicales:



en los que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo de benceno está unido al radical fenilo, tal como por ejemplo 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o, en particular, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o, aún en particular, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo.

Como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino o 4N-metil-piperazino o piperidino o pirrolidino;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo y 4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 son ambos metilo; tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de 2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 3'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo y 3'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 es hidrógeno, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,

R612 es hidrógeno;

por ejemplo,

o bien

ES 2 327 269 T3

R611 es ciclopropilo o 2-metoxietilo, y

R612 es hidrógeno,

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo y 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo

o bien

R611 es hidrógeno, ciclopentilo, acetilo o metilsulfonilo, y

R612 es hidrógeno,

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4'-aminometil-bifenil-3-ilo, 4'-aminometil-bifenil-4-ilo, 4'-(acetilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 3'-(acetilaminometil-bifenil-3-ilo, 3'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-3-ilo y 4'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es -O-T3-N(R613)R614, en el que

T3 es dimetileno o trimetileno, y

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino o piperidino;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-iletexi)-bifenil-4-ilo, 4'-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo, 4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo y 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es -O-T5-Het4, en el que

T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno, y

Het4 es 1-metil-piperidin-4-ilo;

tal como por ejemplo 4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es metilsulfonilamino, N,N-dimetilaminosulfonilo, acetamido, hidroximetilo, amino, dimetilamino, morfolino, hidroxilo, trifluorometilo o metoxilo;

por ejemplo,

o bien

R61 es metilsulfonilamino, N,N-dimetilaminosulfonilo, acetamido o hidroximetilo,

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

2'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo, 3'-acetamido-bifenil-4-ilo, 4'-acetamido-bifenil-4-ilo y 3'-hidroximetil-bifenil-4-ilo

o bien

R61 es amino, dimetilamino, morfolino, hidroxilo, trifluorometilo o metoxilo,

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

3'-amino-bifenil-4-ilo, 4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 4'-hidroxi-bifenil-4-ilo, 3'-trifluorometil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilamino-bifenil-4-ilo y 4'-metoxi-bifenil-4-ilo.

Aún como radicales Aa1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en los que

R61 es -C(O)-N(H)-T3-N(R613)R614, en el que

T3 es dimetileno o trimetileno, y

R613 y R614 son ambos metilo;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo, 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo y 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo.

Un ejemplo de radicales Aa1 sustituidos con R61 puede ser 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Aa1} que consiste en 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metilpiperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamoilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo y hidroximetilo.

Otro ejemplo de radicales Aa1 sustituidos con R61 puede ser 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Aa1} facilitado anteriormente.

Otro ejemplo de radicales Aa1 sustituidos con R61 puede ser 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Aa1} facilitado anteriormente.

Otro ejemplo de radicales Aa1 sustituidos con R61 puede ser 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Aa1} facilitado anteriormente.

Específicamente, como radical Aa1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera explícita, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo,

4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-ilo,

ES 2 327 269 T3

4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo,

3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo, 4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo, 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo,

4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo

2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,

2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,

3'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,

3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo,

2'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo,

4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo,

3'-acetamido-bifenil-4-ilo, 4'-acetamido-bifenil-4-ilo,

3'-amino-bifenil-4-ilo, 4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 4'-hidroxi-bifenil-4-ilo, 3'-trifluorometil-bifenil-4-ilo y 4'-metoxi-bifenil-4-ilo,

4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo,

4'-aminometil-bifenil-3-ilo, 4'-aminometil-bifenil-4-ilo, 4'-(acetilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 3'-(acetilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 3'-(metilsulfonilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo, y 3'-hidroximetil-bifenil-4-ilo.

Más específicamente, como radical Aa1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera más explícita, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de

4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,

4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, y

4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo.

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo.

Hh1 puede incluir, sin limitarse a ello, el radical bitiofenilo por ejemplo, tiofen-3-il-tiofenilo o tiofen-2-il-tiofenilo, bipiridilo, pirazolil-piridinilo por ejemplo, pirazol-1-il-piridinilo o pirazol-4-il-piridinilo como 6-(pirazol-4-il)-piridin-3-ilo, imidazolil-piridinilo por ejemplo, imidazol-1-il-piridinilo, pirazolil-tiofenilo por ejemplo, pirazol-4-il-tiofenilo como 5-(pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo o piridinil-tiofenilo por ejemplo, piridin-2-il-tiofenilo, piridin-3-il-tiofenilo o piridin-4-il-tiofenilo como 5-(piridin-2-il)-tiofen-2-ilo o 5-(piridin-4-il)-tiofen-2-ilo o el radical tiazolil-tiofenilo por ejemplo, tiazol-4-il-tiofenilo como 5-(tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo o tiazolil-piridinilo como 6-(tiazol-4-il)-piridin-3-ilo.

En un detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir piridinil-tiofenilo, por ejemplo, 5-(piridin-4-il)-tiofen-2-ilo.

En otro detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir pirazolil-tiofenilo, por ejemplo, 5-(pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo.

En otro detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir bipiridilo, por ejemplo, 2,4'-bipiridil-5-ilo.

En otro detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir tiazolil-tiofenilo, por ejemplo, 5-(tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo.

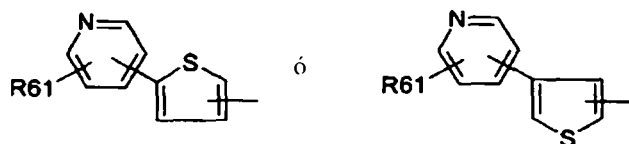
En otro detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir pirazolil-piridinilo, por ejemplo, 6-(pirazol-4-il)-piridin-3-ilo.

En otro detalle especial, los radicales Hh1 a título de ejemplo pueden incluir tiazolil-piridinilo, por ejemplo, 6-(tiazol-4-il)-piridin-3-ilo.

Como ejemplo no limitativo de derivados de Hh1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-tiofenilo, tal como por ejemplo [1N-(alquil C1-4)-pirazol-4-il]-tiofenilo, como 5-[1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-tiofen-2-ilo, por ejemplo, 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo.

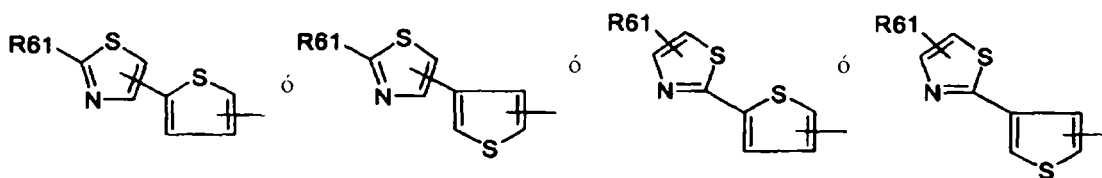
Aún como ejemplo no limitativo de derivados de Hh1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-piridinilo, tal como por ejemplo [1N-(alquil C1-4)-pirazol-4-il]-piridinilo o 6-[1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-piridin-3-ilo, como 6-[1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-piridin-3-ilo, por ejemplo, 6-(1N-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo.

Aún como ejemplo no limitativo de derivados de Hh1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [(R61)-piridinil]-tiofenilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



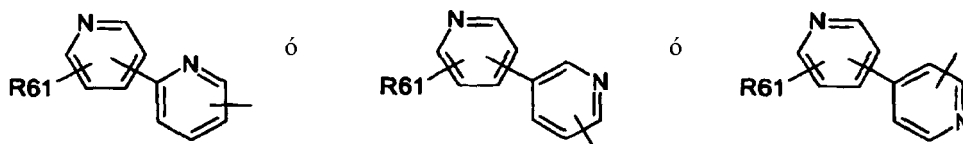
en los que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo de piridinilo está unido al radical tiofenilo, tal como por ejemplo [2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo, como 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo.

Aún como ejemplo no limitativo de derivados de Hh1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [(R61)-tiazolil]-tiofenilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



tal como por ejemplo [2-(R61)-tiazol-4-il]-tiofenilo, como 5-[2-(R61)-tiazol-4-il]-tiofen-2-ilo.

Aún como ejemplo no limitativo de derivados de Hh1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [(R61)-piridinil]-piridinilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



en la que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo de piridinilo terminal está unido al otro radical piridinilo, tal como por ejemplo [2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo o 6-[(R61)-piridinil]-piridin-3-ilo, como 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo [es decir 2'-(R61)-2,4'-bipiridil-5-ilo] o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo [es decir 6'-(R61)-2,3'-bipiridil-5-ilo].

ES 2 327 269 T3

Como radicales Hh1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, y

R611 y R612 son ambos hidrógeno o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino o 4N-metil-piperazino o piperidino o pirrolidino; tal como por ejemplo 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo.

Aún como radicales Hh1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 2'-(R61)-2,4'-bipiridil-5-ilo o 6'-(R61)-2,3'-bipiridil-5-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, y

R611 y R612 son ambos hidrógeno o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino, 4N-metil-piperazino, piperidino o pirrolidino; tal como por ejemplo 2'-(4-metil-piperazin-1-il)-2,4'-bipiridil-5-ilo.

Específicamente, como radical Hh1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera explícita, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo, 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo, 2'-(4-metil-piperazin-1-il)-2,4'-bipiridil-5-ilo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo y 6-(1N-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo.

Más específicamente, como radical Hh1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera más explícita, por ejemplo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo.

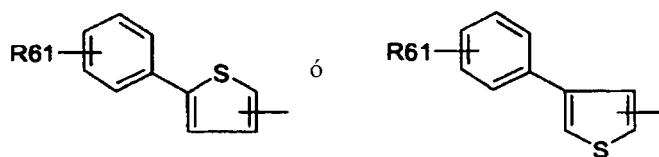
Ah1 es un radical arilheteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos arilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original.

Ah1 puede incluir, sin limitarse a ello, el radical fenil-tiofenilo por ejemplo, 5-fenil-tiofen-2-ilo o el radical fenil-piridilo por ejemplo, 6-fenil-piridin-3-ilo.

En un detalle especial, los radicales Ah1 a título de ejemplo pueden incluir fenil-tiofenilo, por ejemplo, 5-(fenil)-tiofen-2-ilo.

Aún en un detalle especial, los radicales Ah1 a título de ejemplo pueden incluir fenil-piridinilo, por ejemplo, 6-(fenil)-piridin-3-ilo.

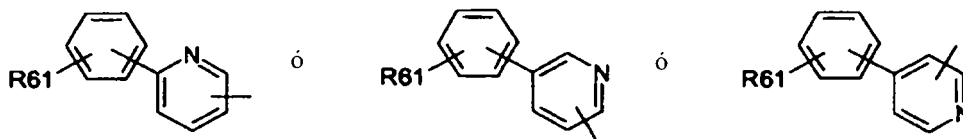
Como ejemplo no limitativo de derivados de Ah1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [(R61)-fenil]-tiofenilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



en los que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo de fenilo está unido al radical tiofenilo, tal como por ejemplo [3-(R61)-fenil]-tiofenilo o [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, como 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo.

ES 2 327 269 T3

Aún como ejemplo no limitativo de derivados de Ah1 sustituidos con R61 pueden mencionarse [(R61)-fenil]-piridinilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



en los que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo de fenilo está unido al radical piridinilo, tal como por ejemplo [3-(R61)-fenil]-piridinilo o [4-(R61)-fenil]-piridinilo o 6-[(R61)-fenil]-piridin-3-ilo, como 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo.

Como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino o 4N-metil-piperazino o piperidino o pirrolidino;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo y 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo.

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 son ambos metilo;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo y 5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo.

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 es hidrógeno, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,

R612 es hidrógeno;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-[3-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo y 5-[3-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo.

ES 2 327 269 T3

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es metilsulfonilamino, N,N-dimetilaminosulfonilo, acetamido, hidroximetilo, amino, dimetilamino, morfolino, hidroxilo, trifluorometilo o metoxilo;

tal como por ejemplo 5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo.

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en los que

R61 es -O-T3-N(R613)R614, en el que

T3 es dimetileno o trimetileno, y

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino o piperidino; tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-tiofen-2-ilo y 5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo.

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 son ambos metilo; tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo y 6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo.

Aún como radicales Ah1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo, en los que

R61 es -O-T3-N(R613)R614, en el que

T3 es dimetileno o trimetileno, y

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino; tal como por ejemplo 6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo.

Un ejemplo de radicales Ah1 sustituidos con R61 puede ser [4-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Ah1} que consiste en 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamoilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilaminoetilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilaminometilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo.

Otro ejemplo de radicales Ah1 sustituidos con R61 puede ser [3-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 6-[3-(R61)-fenil]piridin-3-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Ah1} facilitado anteriormente.

Un ejemplo adicional de radicales Ah1 sustituidos con R61 puede ser [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, por ejemplo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Ah1} facilitado anteriormente.

Otro ejemplo de radicales Ah1 sustituidos con R61 puede ser [3-(R61)-fenil]-tiofenilo, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en el que R61 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo G_{Ah1} facilitado anteriormente.

Específicamente, como radical Ah1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera explícita, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-{4-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi)-fenil}-tiofen-2-ilo, 5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo, 6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo, y

6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo,

5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-[3-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, y

5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo.

Más específicamente, como radical Ah1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse más explícitamente, por ejemplo, 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo.

Ha de indicarse, que cada uno de los radicales Hh1 y Ah1 está unido por medio de un átomo de carbono del anillo al resto T1.

Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unido dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original. Una realización particular de dichos radicales Ha1 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo.

Ha1 puede incluir, sin limitarse a ello, los radicales furanil-fenilo, tiofenil-fenilo, pirazolil-fenilo por ejemplo, pirazol-1-il-fenilo o pirazol-4-il-fenilo, imidazolil-fenilo por ejemplo, imidazol-1-il-fenilo, isoxazolil-fenilo o piridinilfenilo o el radical tiazolil-fenilo por ejemplo, tiazol-4-il-fenilo.

En un detalle especial, los radicales Ha1 a título de ejemplo pueden incluir pirazolil-fenilo, por ejemplo, 3-(pirazolil)-fenilo o 4-(pirazolil)-fenilo.

Todavía en un detalle especial, los radicales Ha1 a título de ejemplo pueden incluir piridinil-fenilo, por ejemplo, 4-(piridinil)-fenilo o 3-(piridinil)-fenilo.

Todavía en un detalle especial, los radicales Ha1 a título de ejemplo pueden incluir isoxazolil-fenilo, por ejemplo, 4-(isoxazolil)-fenilo o 3-(isoxazolil)-fenilo.

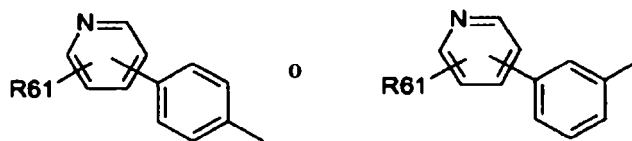
Todavía en un detalle especial, los radicales Ha1 a título de ejemplo pueden incluir tiazolil-fenilo, por ejemplo, 4-(tiazolil)-fenilo o 3-(tiazolil)-fenilo.

En un detalle especial adicional, los radicales Ha1 a título de ejemplo pueden incluir 3-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 4-(piridin-4-il)-fenilo, 3-(piridin-4-il)-fenilo, 4-(piridin-3-il)-fenilo, 3-(piridin-3-il)-fenilo, 4-(isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(pirazol-4-il)-fenilo o 4-(pirazol-4-il)-fenilo.

A título de ejemplo no limitativo de derivados de Ha1 sustituidos con R61 puede mencionarse [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-fenilo, tal como por ejemplo [1N-(alquil C1-4)-pirazol-4-il]-fenilo, como 3-[1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-fenilo, por ejemplo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

Como ejemplo no limitativo de derivados de Ha1 sustituidos con R61 y/o R62 puede mencionarse (metil-isoxazolil)-fenilo o (dimetil-isoxazolil)-fenilo, tal como por ejemplo 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo o 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo.

Todavía como ejemplo no limitativo de derivados de Ha1 sustituidos con R61 puede mencionarse [(R61)-piridinil]-fenilo, tal como por ejemplo los siguientes radicales:



en los que el sustituyente R61 puede estar unido en la posición orto o, en particular, meta o para con respecto a la posición de unión en la que el anillo piridinilo está unido al radical fenilo, tal como por ejemplo 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo.

Como radicales Ha1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en los que

R2 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, y

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical morfolino o 4N-metil-piperazino o piperidino o pirrolidino; tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo y 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo.

Aún como radicales Ha1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, y

R611 y R612 son ambos hidrógeno; tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo y 3-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo.

Aún como radicales Ha1 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en los que

R61 es metoxilo;

tal como, por ejemplo, cualquiera seleccionado de

4-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo y 3-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo.

Específicamente, como radical Ha1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse de manera explícita, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo, 4-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo y 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo.

Más específicamente, como radical Ha1 sustituido con R61 a título de ejemplo puede mencionarse más explícitamente, por ejemplo, uno cualquiera seleccionado de 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo y 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

Como parte de los radicales Hh1, Ah1 y Ha1, el grupo heteroarilo mencionado seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, puede seleccionarse, por

ejemplo, de entre el grupo constituido por, los radicales heteroarilo de 5 miembros, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo y pirazolilo, y los radicales heteroarilo de 6 miembros, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

5 Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están
10 unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original.

Una realización particular de dichos radicales Ha2 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo.

15 Otra realización particular de dichos radicales Ha2 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo, en los que el resto heteroarilo contiene un anillo de benceno.

Otra realización particular de dichos radicales Ha2 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo, en los que el resto heteroarilo contiene un anillo de benceno, y según lo
20 cual el resto heteroarilo está unido por medio de dicho anillo de benceno al resto fenilo.

Ha2 puede incluir, sin limitarse a ello, el indolil-fenilo, benzotiofenil-fenilo, benzofuranil-fenilo, benzoxazolil-fenilo, benzotiazolil-fenilo, indazolil-fenilo, bencimidazolil-fenilo, bencisoxazolil-fenilo, bencisotiazolil-fenilo, benzofurazanil-fenilo, benzotriazolil-fenilo, benzotiadiazolil-fenilo, quinolinil-fenilo, isoquinolinil-fenilo, quinazolinil-fenilo, quinoxalinil-fenilo, cinnolinil-fenilo, indolizinil-fenilo o naftiridinil-fenilo.
25

En un detalle especial, los radicales Ha2 a título de ejemplo pueden incluir 3-(indolil)-fenilo o 4-(indolil)-fenilo.

En un detalle especial adicional, los radicales Ha2 a título de ejemplo pueden incluir 3-(indol-5-il)-fenilo o 4-(indol-5-il)-fenilo.
30

Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original.
35

Una realización particular de dichos radicales Ha3 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo.
40

Ha3 puede incluir, sin limitarse a ello, los radicales tiadiazolil-fenilo (por ejemplo, [1,3,4]tiadiazol-2-il-fenilo o [1,2,5]tiadiazol-3-il-fenilo), oxadiazolil-fenilo (por ejemplo, [1,3,4]oxadiazol-2-il-fenilo o [1,2,4]oxadiazol-5-il-fenilo), triazolil-fenilo (por ejemplo, triazol-1-il-fenilo o [1,2,3]triazol-4-il-fenilo) o tetrazolil-fenilo (por ejemplo, tetrazol-1-il-fenilo o tetrazol-5-il-fenilo).
45

En un detalle especial, los radicales Ha3 a título de ejemplo pueden incluir triazolil-fenilo, por ejemplo, 3-(triazolil)-fenilo o 4-(triazolil)-fenilo.

En un detalle especial adicional, los radicales Ha3 a título de ejemplo pueden incluir 3-[1,2,3]triazol-4-il-fenilo o 4-[1,2,3]triazol-4-il-fenilo.
50

Como ejemplo no limitativo de derivados de Ha3 sustituidos con R61 puede mencionarse {1N-(R61)-[1,2,3]triazolil}-fenilo, tal como por ejemplo {1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, como 3-{1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo o 4-{1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo.
55

Como radicales Ha3 sustituidos con R61 a título de ejemplo pueden mencionarse con mayor detalle, por ejemplo, 3-[1N-(R61)-1,2,3-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il]-fenilo, en los que

60 R61 es -T2-N(R611) R612, en el que

T2 es dimetileno o trimetileno, y

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un radical piperidino, pirrolidino, morfolino o 4N-metil-piperazino; tal como por ejemplo 4-{1-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo o 4-{1-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo.
65

Ha4 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados parcialmente saturados que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos y uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y arilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha4 está unido por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original. Una realización particular de dichos radicales Ha4 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo. Otra realización particular de dichos radicales Ha4 se refiere a radicales heteroaril-fenilo, particularmente radicales 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo, según lo cual el resto heteroarilo está unido por medio de su anillo de benceno al resto fenilo.

Ha4 puede incluir, sin limitarse a ello, el indolinil-fenilo, isoindolinil-fenilo, (1,2,3,4-tetrahidroquinolinil)-fenilo o (1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil)-fenilo, (2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo, (2,3-dihidrobenzotiofenil)-fenilo, (benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, (2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinil)-fenilo, cromanil-fenilo, cromenilfenilo o (2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazinil)-fenilo.

En un detalle especial, los radicales Ha4 a título de ejemplo pueden incluir (benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, por ejemplo, 3-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo o 4-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, tal como, por ejemplo, (benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, por ejemplo, 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo o 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo.

Todavía en un detalle especial, los radicales Ha4 a título de ejemplo pueden incluir (2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo, por ejemplo, 3-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo o 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo, tal como, por ejemplo, (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo o (2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-fenilo, por ejemplo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo o 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo.

En un detalle especial adicional, los radicales Ha4 a título de ejemplo pueden incluir 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo.

Har2 significa un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Har2 puede incluir, sin limitarse a ello, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina.

En un detalle especial, un radical Har2 a título de ejemplo puede ser piridina.

Cyc1 significa un sistema de anillo de fórmula Ia, que está unido al átomo de nitrógeno del grupo carboxamida por medio del resto A. Cyc1 puede incluir, sin limitarse a ello, 2-aminofenilo sustituido con R71 y/o R72.

En un detalle especial, un radical Cyc1 a título de ejemplo puede ser 2-aminofenilo.

Naftilo, solo o como parte de otro grupo, incluye naftalen-1-ilo y naftalen-2-ilo.

En el sentido de la presente invención, ha de entenderse que, cuando dos partes estructurales de los compuestos según esta invención están unidas por medio de un constituyente que presenta el significado de "enlace", entonces dichas dos partes están unidas directamente entre sí por medio de un enlace sencillo.

Cuando R61 presenta el significado de -U-T3-N(R613)R614, en el que U significa -C(O)NH-, entonces R61 es el radical -C(O)NH-T3-N(R613)R614.

Tal como es conocido por el experto en la materia, las expresiones morfolino, 4N-(alquil C1-4)-piperazino, pirrolidino y similares significan morfolin-4-ilo, 4N-(alquil C1-4)-piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y similares, respectivamente.

En general, a menos que se mencione lo contrario, los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren a todas las formas isoméricas posibles de los mismos.

Los grupos heterocíclicos mencionados en la presente memoria se refieren, a menos que se indique lo contrario, en particular a todos los isómeros de posición posibles de los mismos. Por tanto, por ejemplo, el término piridinilo o piridinilo, solo o como parte de otro grupo, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos tal como se indica en la presente memoria, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible.

Los grupos carbocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares originales facilitados, a menos que se indique lo contrario, en cualquier átomo de carbono del anillo que puede estar sustituido.

Los grupos heterocíclicos, solos o como parte de otros grupos, mencionados en la presente memoria pueden estar sustituidos con sus sustituyentes o grupos moleculares originales facilitados, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo en cualquier átomo de nitrógeno o de carbono del anillo que puede estar sustituido.

Los anillos que contienen átomos de nitrógeno del anillo de tipo imino cuaternizable (-N=) pueden preferentemente no estar cuaternizados en estos átomos de nitrógeno del anillo de tipo imino por los sustituyentes o grupos moleculares originales mencionados.

Se supone que cualquier heteroátomo de un anillo heterocíclico con valencias insatisfechas mencionado en la presente memoria presenta el/los átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando se produce cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Sales adecuadas para los compuestos de fórmula I (dependiendo de la sustitución) son todas las sales de adición de ácido o todas las sales con bases. Puede hacerse una mención particular de los ácidos y las bases inorgánicos y orgánicos farmacológicamente tolerables utilizadas habitualmente en farmacia. Por otra parte, las adecuadas son sales de adición de ácido insolubles en agua y, particularmente, solubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico tal como ácido (-)-L-málico o ácido (+)-D-málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico tal como ácido (+)-L-tartárico o ácido (-)-D-tartárico o ácido meso-tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en la preparación de sales (dependiendo de si se refiere o no a un ácido mono o polibásico y dependiendo de qué sal se desea) en una razón cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma.

En el contexto de lo anterior, como ácidos adicionales que pueden utilizarse en la preparación de posibles sales de compuestos de fórmula I, pueden mencionarse cualquiera seleccionado de ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido caprílico (ácido octanoico), ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido hipúrico, ácido láctico tal como ácido D-láctico o ácido L-láctico, ácido malónico, ácido mandélico tal como ácido (+)-mandélico o ácido (-)-mandélico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico, ácido piroglutámico tal como ácido L-piroglutámico, ácido yodhídrico, ácido ciclámico, ácido tiociánico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido glicólico, ácido oleico, ácido glutárico, ácido cinámico, ácido caprónico, ácido isobutírico, ácido propiónico, ácido cáprico, ácido undecilénico y ácido orótico.

Por otra parte, también son adecuadas las sales con bases (dependiendo de la sustitución). Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, empleándose en este caso también las bases en la preparación de sales en una razón cuantitativa equimolar o una que difiere de la misma.

Las sales farmacológicamente intolerables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de procedimiento durante la preparación de los compuestos según la invención a escala industrial, se convierten en sales farmacológicamente tolerables mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia.

Según el conocimiento del experto, los compuestos de fórmula I de la invención así como sus sales pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por tanto se incluyen dentro del alcance de la invención todos los solvatos y en particular todos los hidratos de los compuestos de fórmula I así como todos los solvatos y en particular todos los hidratos de las sales de los compuestos de fórmula I.

En una realización de esta invención, las sales de los compuestos de fórmula I incluyen sales de compuestos de fórmula I con ácido clorhídrico.

Los sustituyentes R61 y R62 de compuestos de fórmula I pueden estar unidos en cualquier posición posible del radical Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1, según lo cual se enfatiza la unión en el anillo terminal;

en otra forma de realización, Q1 está monosustituido con R61, y es Aa1, Hh1, Ha1 o Ah1, según lo cual se enfatiza la unión de R61 en el anillo terminal;

aún en otra realización, R6 es Aa1, Ha1 o Ha2, cada de los cuales está monosustituido con R61, según lo cual se enfatiza la unión de R61 en el anillo terminal;

aún en otra realización, R6 es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2 o Ah1, cada uno de los cuales está monosustituido con R61, según lo cual se enfatiza la unión de R61 en el anillo terminal;

ES 2 327 269 T3

aún en otra realización, R6 es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1, cada uno de los cuales está monosustituido con R61, según lo cual se enfatiza la unión de R61 en el anillo terminal;

aún en otra realización, R6 es Ha2, Ha3 o Ha4, cada uno de los cuales no está sustituido.

Dentro del significado de esta invención, el anillo terminal de Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1 se refiere a la parte de anillo de estos radicales que no está directamente unida al resto T1.

El experto en la materia es consciente, debido a sus conocimientos de experto, de que ciertas combinaciones de las características variables mencionadas en la descripción de esta invención pueden conducir a compuestos químicamente menos estables. Esto puede aplicarse, por ejemplo, a ciertos compuestos, en los que (de una manera que es desventajosa para la estabilidad química) dos heteroátomos (S, N u O) se encontrarían directamente o sólo estarían separados por un átomo de carbono. Por tanto se prefieren los compuestos según esta invención en los que la combinación de los sustituyentes variables mencionados anteriormente no conduce a compuestos químicamente menos estables.

Compuestos según el aspecto A de la presente invención más dignos de mencionar son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1,

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxil-alquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, tolilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, di-alquil(C1-4)-amino-sulfonilo, -T2-N(R611)R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace o alquilenos C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)-carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquilenos C2-4,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo,

ES 2 327 269 T3

R614 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

T4 es un enlace o alquileo C1-4,

Het3 es 1 N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,

V es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,

T5 es un enlace o alquileo C1-4,

Het4 es 1 N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,

R62 es alquilo C1-4,

Aa1 es bifenilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos fenilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

Ha1 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha4 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados parcialmente saturados que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos y uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha4 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

Compuestos según el aspecto A de la presente invención dignos de mencionar en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,

en el que

R61 es alquilo C1-2, alcoilo C1-2, hidroxilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxialquilo C1-2, alquil(C1-2)-sulfonilamino, alquil(C1-2)-carbonilamino, di-alquil(C1-2)-aminosulfonilo, -T2-N(R611)R612, -UT3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4 de cadena lineal,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5, alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3, alquil(C1-2)-carbonilo o alquil(C1-2)-sulfonilo,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-2)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,

T3 es alquileo C2-4 de cadena lineal,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5, alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3, alquil(C1-2)-carbonilo o alquil(C1-2)-sulfonilo,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-2)-piperazino,

T4 es un enlace o alquileo C1-4 de cadena lineal,

Het3 es 1N-(alquil C1-2)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-2)-pirrolidinilo,

V es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,

T5 es un enlace o alquileo C1-4 de cadena lineal,

ES 2 327 269 T3

Het4 es 1N-(alquil C1-2)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-2)-pirrolidinilo,

R62 es alquilo C1-2,

Aa1 es 1,1-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos fenilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha4 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados parcialmente saturados que comprenden un anillo de benceno libre de heteroátomos y uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha4 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto A de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

ES 2 327 269 T3

- T1 es un enlace,
o bien
- 5 Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1
o bien
- 10 Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,
en el que
- 15 R61 es metilo, metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, di-
metilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -VT5-Het4, en los que
- T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,
- 20 R612 es hidrógeno o metilo, o
- R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico
Het1, en el que
- 25 Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4-metil-piperazino,
U es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,
- T3 es dimetileno o trimetileno,
- 30 R613 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,
R614 es hidrógeno o metilo, o
- 35 R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico
Het2, en el que
- Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4-metil-piperazino,
- 40 T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo,
- V es -O- (oxígeno) o -C(O) NH-,
- 45 T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
Het4 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo,
- 50 R62 es metilo,
Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,
- 55 Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente
de entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y que están unidos entre sí por
medio de un enlace sencillo,
- tal como, por ejemplo,
- 60 Hh1 es piridinil-tiofenilo, tiazolil-tiofenilo, pirazolil-tiofenilo, biperidilo, pirazolil-piridinilo o tiazolil-piridinilo,
- Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de
entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, según lo cual dichos grupos fenilo
y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por
65 medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

tal como, por ejemplo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

tal como, por ejemplo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo, 3-(tiazolil)-fenilo, 3-(pirazolil)-fenilo, 3-(isoxazolil)-fenilo, 4-(piridinil)-fenilo, 4-(tiazolil)-fenilo, 4-(pirazolil)-fenilo o 4-(isoxazolil)-fenilo,

Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, indolizínilo y naftiridinilo, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

tal como, por ejemplo,

Ha2 es 3-(indolil)-fenilo o 4-(indolil)-fenilo,

Ha3 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por tiadiazolilo oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

tal como, por ejemplo,

Ha3 es 3-(triazolil)-fenilo o 4-(triazolil)-fenilo,

Ha4 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cremenilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

tal como, por ejemplo,

Ha4 es 3-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo o 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula I en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

ES 2 327 269 T3

- R6 es -T1-Q1, en el que
- T1 es un enlace;
- 5 o bien
- Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que
- Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,
- 10 tal como, por ejemplo,
- 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo,
- 15 Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,
- tal como, por ejemplo,
- 20 3-(R61)-fenil]-tiofenilo, [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, [3-(R61)-fenil]-piridinilo o [4-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo,
- en los que
- 25 R61 es metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que
- T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- 30 R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,
- R612 es hidrógeno o metilo, o
- R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
- 35 Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,
- U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,
- 40 T3 es dimetileno o trimetileno,
- R613 es metilo,
- 45 R614 es metilo, o
- R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
- 50 Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,
- T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo,
- 55 V es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,
- T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- 60 Het4 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo;
- o bien
- Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que
- 65 Hh1 es piridinil-tiofenilo o bipyridilo,

ES 2 327 269 T3

tal como, por ejemplo,

[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo,

por ejemplo, 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo

o

[2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo, por ejemplo, 2-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-4-ilo, 2-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo, 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo,

en los que

R61 es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 es hidrógeno o metilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino;

o bien

Q1 es 3-(1-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1-metil-pirazolil)-fenilo,

3-(metil-tiazolil)-fenilo, 4-(metil-tiazolil)-fenilo,

3-(dimetil-isoxazolil)-fenilo, 4-(dimetil-isoxazolil)-fenilo,

(1-metil-pirazolil)-tiofenilo,

(1-metil-pirazolil)-piridinilo,

(metil-tiazolil)-tiofenilo,

(metil-tiazolil)-piridinilo,

3-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo,

3-(1-metil-indolil)-fenilo o 4-(1-metil-indolil)-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo, 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo,

3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-4-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

ES 2 327 269 T3

(2-metil-tiazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-4-ilo,

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo;

o bien

Q1 es 3-[1N-(R61)-pirazolil]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazolil]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazolil]-tiofenilo,

[1N-(R61)-pirazolil]-piridinilo,

3-[1N-(R61)-triazolil]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazolil]-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofenilo por ejemplo, 5-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofen-2-ilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridinilo por ejemplo, 2-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-4-ilo o 6-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-3-ilo.

3-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo,

en el que

R61 es -T2-N(R611)R612 o -T4-Het3, en el que

T2 es dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,

T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo;

R7 es hidroxilo;

y las sales de estos compuestos.

Otros compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

ES 2 327 269 T3

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

tal como, por ejemplo,

3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

tal como, por ejemplo,

[3-(R61)-fenil]-tiofenilo, [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, (3-(R61)-fenil)-piridinilo o [4-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo,

en el que

R61 es metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 es metilo,

R614 es metilo, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,

T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo,

V es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

Het4 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo o biperidilo,

ES 2 327 269 T3

tal como, por ejemplo,

[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo, por ejemplo, 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo o [2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo, por ejemplo, 2-[2-(R61)piridin-4-il]-piridin-4-ilo, 2-[6(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo, 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en el que

R61 es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 es hidrógeno o metilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino;

o bien

Q1 es 3-(1-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1-metil-pirazolil)-fenilo,

3-(metil-tiazolil)-fenilo, 4-(metil-tiazolil)-fenilo,

3-(dimetil-isoxazolil)fenilo, 4-(dimetil-isoxazolil)-fenilo,

(1-metil-pirazolil)-tiofenilo,

(1-metil-pirazolil)-piridinilo,

(metil-tiazolil)-tiofenilo,

(metil-tiazolil)-piridinilo,

3-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxolil)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuranil)-fenilo,

3-(1-metil-indolil)-fenilo o 4-(1-metil-indolil)-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo, 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo,

3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

(1-metil-pirazol-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(1-metil-pirazol-4-il-piridin-3-ilo o 2-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-4-ilo

(2-metil-tiazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-4-ilo,

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo;

ES 2 327 269 T3

o bien

Q1 es 3-[1N-(R61)-pirazolil]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazolil]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazolil]-tiofenilo,

[1N-(R61)-pirazolil]-piridinilo,

3-[1N-(R61)-triazolil]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazolil]-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofenilo por ejemplo, 5-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofen-2-ilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridinilo por ejemplo, 2-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-4-ilo o 6-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-3-ilo,

3-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo,

en el que

R61 es -T2-N(R611)R612 o -T4-Het3, en el que

T2 es dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4-metil-piperazino,

T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo;

R7 es 2-aminofenilo;

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse más son los compuestos de fórmula

I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

ES 2 327 269 T3

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

tal como, por ejemplo,

5 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

10 tal como, por ejemplo,

[3-(R61)-fenil]-tiofenilo, [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, [3-(R61)-fenil]-piridinilo o [4-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo,

15 en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetil-sulfamoilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, amino-metilo, acetilamino-metilo, metil-sulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo;

30 o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo o biperidilo,

35 tal como, por ejemplo,

[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo,

40 por ejemplo, 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo

o

45 [2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo, por ejemplo, 2-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-4-ilo, 2-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo, 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

50 tal como, por ejemplo,

3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo,

55 en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de metilsulfonilamino, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo y metoxilo;

60 o bien

Q1 es 3-(1-metil)-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo, 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo,

65 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

ES 2 327 269 T3

(1-metil-pirazol-4-il) por ejemplo, 6-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-4-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(2-metil-tiazol-4-il)piridin-3-ilo o 2-(2-metil-tiazol-4-il)piridin-4-ilo,

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo;

o bien

Q1 es 3-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofenilo por ejemplo, 5-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofen-2-ilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridinilo por ejemplo, 2-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-4-ilo o 6-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-3-ilo,

3-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo,

en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, 2-dimetilamino-etilo y 3-dimetilamino-propilo;

R7 es hidroxilo;

y las sales de estos compuestos.

Otros compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse más son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

tal como, por ejemplo,

3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

tal como, por ejemplo,

[3-(R61)-fenil-tiofenilo, [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, [3-(R61)-fenil]-piridinilo o [4-(R61)-fenil]-piridinilo, por ejemplo, 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo,

en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamido, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo o biperidilo,

tal como, por ejemplo,

[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo, por ejemplo, 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo o

[2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo o [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo, por ejemplo, 2-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-4-ilo, 2-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo, 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

tal como, por ejemplo,

3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo,

en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de metilsulfonilamino, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo y metoxilo;

o bien

Q1 es 3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo, 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo,

3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, (1-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo, (1-metil-pirazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-4-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-tiofenilo por ejemplo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-piridinilo por ejemplo, 6-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-3-ilo o 2-(2-metil-tiazol-4-il)-piridin-4-ilo,

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo;

o bien

Q1 es 3-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo,
 [1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofenilo por ejemplo, 5-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofen-2-ilo,
 [1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridinilo por ejemplo, 2-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridin-4-ilo o 6-[1N-(R61)-pi-
 razol-4-il]-piridin-3-ilo,
 3-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo,

en el que

R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, 2-dimetilamino-etilo y 3-dimetilamino-propilo;

R7 es 2-aminofenilo;

y las sales de estos compuestos

Compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-4-ilo,

3'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-4-ilo,

4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-ilo, 4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-ilo,

3'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-ilo, 3'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-4-ilo,

4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,

3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo,

3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo, 3'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 3'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo,

4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,

ES 2 327 269 T3

3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,
 3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo,
 5 3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,
 4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo, 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo, 4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-3-ilo, 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-3-ilo,
 10 4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-3-ilo,
 3'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-3-ilo,
 2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,
 15 2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,
 3'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,
 3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo, 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,
 20 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo, 3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo,
 2'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 2'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo,
 25 4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilsulfamoil-bifenil-3-ilo,
 3'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilsulfamoil-bifenil-3-ilo,
 30 3'-acetamido-bifenil-4-ilo, 4'-acetamido-bifenil-4-ilo, 3'-acetamido-bifenil-3-ilo, 4'-acetamido-bifenil-3-ilo, 3'-amino-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilamino-bifenil-4-ilo, 4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 4'-hidroxi-bifenil-4-ilo, 3'-trifluorometil-bifenil-4-ilo, 4'-metoxi-bifenil-4-ilo, 3'-amino-bifenil-3-ilo, 3'-dimetilamino-bifenil-3-ilo, 4'-morfolin-4-il-bifenil-3-ilo, 4'-hidroxi-bifenil-3-ilo, 3'-trifluorometil-bifenil-3-ilo, 4'-metoxi-bifenil-3-ilo, 4'-amino-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilamino-bifenil-4-ilo, 3'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 3'-hidroxi-bifenil-4-ilo, 4'-trifluorometil-bifenil-4-ilo,
 35 3'-metoxi-bifenil-4-ilo, 4'-amino-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilamino-bifenil-3-ilo, 3'-morfolin-4-il-bifenil-3-ilo, 3'-hidroxi-bifenil-3-ilo, 4'-trifluorometil-bifenil-3-ilo y 3'-metoxi-bifenil-3-ilo,
 40 4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo, 4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-4-ilo,
 3'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo, 3'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-4-ilo,
 4'-aminometil-bifenil-3-ilo, 4'-aminometil-bifenil-4-ilo, 3'-aminometil-bifenil-3-ilo, 3'-aminometil-bifenil-4-ilo,
 45 4'-(acetilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 3'-(acetilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 3'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 4'-(acetilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 3'-(acetilamino)-metilbifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-ciclopentilaminometil-bifenil-3-ilo,
 50 3'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-ilo, 3'-ciclopentilaminometil-bifenil-3-ilo,
 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-4-ilo,
 3'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo, 3'-ciclopropilaminometil-bifenil-4-ilo,
 55 3'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 3'-hidroximetil-bifenil-3-ilo,
 4'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 4'-hidroximetil-bifenil-3-ilo,
 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,
 60 5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,
 6-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo,
 65 2'-(4-metil-piperazin-1-il)-2,4'-bipiridil-5-ilo
 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

ES 2 327 269 T3

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,
 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,
 6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo, 6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo,
 6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo, 6-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo,
 5-(3-aminometil-fenilo)-tiofen-2-ilo, 5-[3-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo,
 5-(4-aminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-[4-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo,
 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,
 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo,
 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo,
 3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,
 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,
 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo,
 4-{1-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 4-{1-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 3-{1-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 3-{1-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo,
 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo y 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo y 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo,
 R7 es hidroxilo,
 y las sales de estos compuestos.

Otros compuestos según el aspecto A de la presente invención que han de enfatizarse en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo,

ES 2 327 269 T3

4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,
 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo,
 5 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-4-ilo,
 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-4-ilo,
 3'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-4-ilo,
 10 4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-4-ilo,
 3'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo, 3'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-4-ilo,
 15 4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,
 3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,
 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo,
 20 3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-ilo,
 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo, 3'-[2-(4-me-
 til-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo, 3'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-ilo,
 25 4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,
 3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo, 3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-ilo,
 3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-ilo,
 30 3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,
 4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo, 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-ilo, 4'-[3-(4-
 metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-3-ilo, 3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-3-ilo,
 35 4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-3-ilo,
 3'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi)-bifenil-3-ilo,
 2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,
 40 2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,
 3'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,
 3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo, 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,
 45 4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo, 3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo,
 2'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 2'-
 metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-3-ilo, 4'-me-
 50 tilsulfonilamino-bifenil-3-ilo,
 4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilsulfamoil-bifenil-3-ilo,
 3'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilsulfamoil-bifenil-3-ilo,
 55 3'-acetamido-bifenil-4-ilo, 4'-acetamido-bifenil-4-ilo, 3'-acetamido-bifenil-3-ilo, 4'-acetamido-bifenil-3-ilo, 3'-
 amino-bifenil-4-ilo, 3'-dimetilamino-bifenil-4-ilo, 4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 4'-hidroxibifenil-4-ilo, 3'-tri-
 fluorometil-bifenil-4-ilo, 4'-metoxi-bifenil-4-ilo, 3'-amino-bifenil-3-ilo, 3'-dimetilamino-bifenil-3-ilo, 4'-morfolin-
 4-il-bifenil-3-ilo, 4'-hidroxi-bifenil-3-ilo, 3'-trifluorometil-bifenil-3-ilo, 4'-metoxi-bifenil-3-ilo, 4'-amino-bifenil-
 4-ilo, 4'-dimetilamino-bifenil-4-ilo, 3'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilo, 3'-hidroxi-bifenil-4-ilo, 4'-trifluorometilbife-
 60 nil-4-ilo, 3'-metoxi-bifenil-4-ilo, 4'-amino-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilamino-bifenil-3-ilo, 3'-morfolin-4-il-bifenil-3-
 ilo, 3'-hidroxi-bifenil-3-ilo, 4'-trifluorometil-bifenil-3-ilo y 3'-metoxi-bifenil-3-ilo,
 4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo, 4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-4-ilo,
 65 3'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo, 3'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-4-ilo,
 4'-aminometil-bifenil-3-ilo, 4'-aminometil-bifenil-4-ilo, 3'-aminometil-bifenil-3-ilo, 3'-aminometil-bifenil-4-ilo,

ES 2 327 269 T3

4'-(acetilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 3'-(acetilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 3'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 4'-(acetilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 4'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-3-ilo, 3'-(acetilamino)-metilbifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonilamino)-metil-bifenil-4-ilo, 4'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-ciclopentilaminometil-bifenil-3-ilo,

3'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-ilo, 3'-ciclopentilaminometil-bifenil-3-ilo,

4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-ciclopropilaminometil-bifenil-4-ilo,

3'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo, 3'-ciclopropilaminometil-bifenil-4-ilo,

3'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 3'-hidroximetil-bifenil-3-ilo,

4'-hidroximetil-bifenil-4-ilo, 4'-hidroximetil-bifenil-3-ilo,

5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,

5-(1-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

6-(1-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo,

2'-(4-metil-piperazin-1-il)-2,4'-bipiridil-5-ilo

5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-tiofen-2-ilo, 5-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo, 6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-ilo,

6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo, 6-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-ilo,

5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-[3-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo,

5-(4-aminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-[4-(acetilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(metilsulfonilamino)-metil-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-(3-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-ilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo,

4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo,

3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo,

4-{1-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 4-{1-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 3-{1-(2-morfolin-4-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, 3-{1-(2-piperidin-1-il-etil)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo,

4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo y 4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo y 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo,

R7 es 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

I Compuestos según el aspecto B de la presente invención más dignos de mencionar son los compuestos de fórmula

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, halógeno, hidroxialquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, toilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquilenos C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquilenos C2-4,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-4,

Aa1 es bifenilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

ES 2 327 269 T3

Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos fenilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

Ha1 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,
y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto B de la presente invención dignos de mencionar en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2 o Ah1,

en el que

R61 es alquilo C1-2, alcoxilo C1-2, halógeno, hidroxil-alquilo C1-2, alquil(C1-2)-sulfonilamino, alquil(C1-2)-carbonilamino, di-alquil(C1-2C)-aminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4 de cadena lineal,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-2)-piperazino,

ES 2 327 269 T3

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquileo C2-4 de cadena lineal,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-2,

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo tiofenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y tiofenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Hh1 está unido por medio de dicho resto tiofenilo al grupo molecular original,

Ah1 es fenil-tiofenilo,

Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

En otra realización, aún compuestos según el aspecto B de la presente invención dignos de mencionar en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2 o Ah1,

ES 2 327 269 T3

en el que

R61 es alquilo C1-2, alcoxilo C1-2, hidroxilo, trifluorometilo, halógeno, hidroxi-alquilo C1-2, alquil(C1-2)-sulfonilamino, alquil(C1-2)-carbonilamino, di-alquil(C1-2)-aminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4 de cadena lineal,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-2)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquileo C2-4 de cadena lineal,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-2,

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo tiofenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y tiofenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Hh1 está unido por medio de dicho resto tiofenilo al grupo molecular original,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto B de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

ES 2 327 269 T3

	R2	es hidrógeno,
	R3	es hidrógeno,
5	R4	es hidrógeno,
	R5	es hidrógeno,
	R6	es -T1-Q1, en el que
10	T1	es un enlace,
	Q1	está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que
15	Aa1	es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,
	Ah1	es fenil-tiofenilo,
20	R61	es metoxilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N (R611) R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que
	T2	es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
25	R611	es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,
	R612	es hidrógeno o metilo, o
	R611 y R612	juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
30	Het1	es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,
	U	es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,
35	T3	es dimetileno o trimetileno,
	R613	es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,
	R614	es hidrógeno o metilo, o
40	R613 y R614	juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
45	Het2	es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino
		o
	Q1	está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que
50	Hh1	es piridinil-tiofenilo,
	Ha1	es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,
	R61	es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que
55	T2	es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
	R611	es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,
60	R612	es hidrógeno o metilo, o
	R611 y R612	juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
65	Het1	es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino
		o

ES 2 327 269 T3

Q1 es 3-(1N-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazolil)-fenilo,
3-(1N-metil-indolil)-fenilo o 4-(1 N-metil-indolil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,
y las sales de estos compuestos.

Aún compuestos según el aspecto B de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q es (1N-metil-pirazolil)-tiofenilo,
3-(dimetil-isoxazolil)-fenilo o 4-(dimetil-isoxazolil)-fenilo,

y las sales de estos compuestos.

En otra realización, todavía aún compuestos según el aspecto B de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

R61 es metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

ES 2 327 269 T3

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo o 2-metoxietilo,

R614 es hidrógeno o metilo, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo o biperidilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

R61 es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 es 3-(1N-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazolil)-fenilo,

5-(1N-metil-pirazolil)-tiofenilo, (1N-metil-pirazolil)-piridinilo,

3-(metil-tiazolil)-fenilo, 4-(metil-tiazolil)-fenilo,

(metil-tiazolil)-tiofenilo, (metil-tiazolil)-piridinilo,

3-(dimetil-isoxazolil)-fenilo, 4-(dimetil-isoxazolil)-fenilo,

3-(1N-metil-indolil)-fenilo o 4-(1N-metil-indolil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula I en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

ES 2 327 269 T3

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo,

R61 es hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 es metilo,

R614 es metilo, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

R61 es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 es hidrógeno o metilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 es 3-(1N-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazolil)-fenilo,
3-(1N-metil)-indolil)-fenilo o 4-(1N-metil-indolil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

I Aún compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula

en la que

R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q es (1N-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo,

3-(dimetil-isoxazolil)-fenilo o 4-(dimetil-isoxazolil)-fenilo,

y las sales de estos compuestos.

En otra realización, todavía aún compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en el que

R61 es metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

o bien

U es -O- (oxígeno),

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

ES 2 327 269 T3

o bien

U es -C(O)NH-,

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 es metilo,

R614 es metilo,

o bien

Q1 es 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo, 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo, en el que

R61 es metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

o bien

R611 es metilo, ciclopropilo, ciclopentilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno

o bien

R611 es hidrógeno,

R612 es hidrógeno

o bien

R611 es metilo,

R612 es metilo,

o bien

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

o bien

U es -O- (oxígeno),

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o bien

Q1 es 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo, en el que

R61 es amino, metoxilo, dimetilamino o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

ES 2 327 269 T3

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o bien

Q1 es 2-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-4-ilo, 2-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo, 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-6-ilo o 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-6-ilo, en el que

R61 es amino, metoxilo, dimetilamino o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o bien

Q1 es 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en el que

R61 es amino, metoxilo, dimetilamino o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o bien

Q1 es 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, (1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo, 6-(1N-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo, 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-ilo, 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

I Compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse más son los compuestos de fórmula

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, en el que

ES 2 327 269 T3

- R61 es hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611) R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que
- T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,
- R611 es metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,
- R612 es hidrógeno o metilo, o
- R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
- Het1 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,
- o bien
- U es -O- (oxígeno),
- T3 es dimetileno o trimetileno,
- R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
- Het2 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino
- o bien
- U es -C(O)NH-,
- T3 es dimetileno o trimetileno,
- R613 es metilo,
- R614 es metilo,
- o bien
- Q1 es 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo, en el que
- R61 es -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que
- T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,
- R611 es metilo,
- R612 es metilo, o
- R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
- Het1 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,
- U es -O- (oxígeno),
- T3 es dimetileno o trimetileno,
- R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
- Het2 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino
- o bien
- Q1 es 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo o 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo, en el que
- R61 es amino o -T2-N(R611)R612, en el que

ES 2 327 269 T3

T2 es un enlace,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

o bien

Q1 es 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo, en el que

R61 es amino, metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o bien

Q1 es 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Aún compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse más son los compuestos de fórmula I

en la que

R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q es 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo o 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

ES 2 327 269 T3

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo,

4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo,

4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,

4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo,

4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-ilo,

2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,

2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo,

3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifenil-3-ilo,

2'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifenil-4-ilo,

4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-ilo,

3'-acetamido-bifenil-4-ilo, 4'-acetamido-bifenil-4-ilo,

4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifenil-3-ilo,

4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-ilo,

3'-hidroximetil-bifenil-4-ilo,

5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,

5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo,

4-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo,

3-(1N-metil-pirazol-4-il)fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo y

4-(1N-metil-indol-5-il)fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

En una realización, compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es-T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en

4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,

4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo,

4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,

5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo y

4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

R7 es hidroxilo,

y las sales de estos compuestos.

En otra realización, compuestos según el aspecto B de la presente invención que han de enfatizarse más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en

4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo,

ES 2 327 269 T3

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-ilo,
 4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-ilo,
 5 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo,
 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,
 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,
 10 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,
 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il]-fenilo,
 4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo y
 15 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,
 R7 es 2-aminofenilo,
 20 y las sales de estos compuestos.

En una primera realización del aspecto C (realización C1) de la presente invención, compuestos según el aspecto C de la presente invención más dignos de mencionar son los compuestos de fórmula I en la que

25 R1 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 30 R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 35 R6 es -T1-Q1, en el que
 T1 es un enlace,
 40 o bien
 Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1
 o bien
 45 Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,
 en el que
 50 R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, halógeno o -T2-N(R611)R612, en el que
 T2 es un enlace o alquileno C1-4,
 R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,
 55 R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o
 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico
 Het1, en el que
 60 Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,
 R62 es alquilo C1-4,
 65 Aa1 es bifenilo,
 Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente
 de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden

ES 2 327 269 T3

uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

- Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos fenilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ah1 está unido por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,
- Ha1 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- Ha2 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- Ha3 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,
- y las sales de estos compuestos.

En una segunda realización del aspecto C (realización C2), compuestos según el aspecto C de la presente invención más dignos de mencionar son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R5 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61, y es Aa1, Ha1, Ha2 o Ha3

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, halógeno o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace o alquilenos C1-4,

R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,

ES 2 327 269 T3

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,

Aa1 es bifenilo,

Ha1 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha1 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha2 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroaril-fenilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, según lo cual dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y según lo cual Ha3 está unido por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención dignos de mencionar en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1 o Ah1

o bien

Q1 es [1N-(alquil C1-4)-indolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-imidazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-triazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-tetrazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-bencimidazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-benzotriazolil]-fenilo o [1N-(alquil C1-4)-indazol]-fenilo

o bien

Q1 es [1N-(alquil C1-4)-indolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-imidazolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-triazolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-tetrazolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-bencimidazolil]-tiofenilo, [1N-(alquil C1-4)-benzotriazolil]-tiofenilo o [1N-(alquil C1-4)-indazol]-tiofenilo

ES 2 327 269 T3

O bien

Q1 es [mono o di-(alquil C1-4)-isoxazolil]-fenilo o [mono o di-(alquil C1-4)-isoxazolil]-tiofenilo,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, halógeno o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,

Aa1 es 1,1'-bifenil-4-ilo o 1,1'-bifenil-3-ilo,

Hh1 es piridinil-tiofenilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C2 del aspecto C de la presente invención dignos de mencionar en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ha1

o bien

Q1 es [1N-(alquil C1-4)-indolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-imidazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-triazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-tetrazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-bencimidazolil]-fenilo, [1N-(alquil C1-4)-benzotriazolil]-fenilo o [1N-(alquil C1-4)-indazol-fenilo,

en el que

R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, halógeno o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

ES 2 327 269 T3

R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

5 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-metil-piperazino,

10 Aa1 es 1,1'-bifenil-4-ilo o 1,1'-bifenil-3-ilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

15 y las sales de estos compuestos.

20 Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

25 R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

30 R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

35 R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

40 Q1 está sustituido con R61 en el anillo de piridina, y es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo

o bien

45 Q1 es 2'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 2'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo

o bien

50 Q1 está sustituido con R61 en el anillo de piridina, y es piridinil-tiofenilo

o bien

55 Q1 está sustituido con R61 en el anillo de fenilo, y es fenil-tiofenilo

o bien

Q1 es 3-[1N-metil-indolil]-fenilo, 4-[1N-metil-indolil]-fenilo, 3-[1N-metil-pirazolil]-fenilo o 4-[1N-metilpirazolil]-fenilo

60 o bien

Q1 es [1N-metil-pirazolil]-tiofenilo

o bien

65 Q1 es 3-[dimetil-isoxazolil]-fenilo o 4-[dimetil-isoxazolil]-fenilo,

ES 2 327 269 T3

en el que

R61 es alcoxilo C1-2, amino o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es alquilo C1-2,

R612 es alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C2 del aspecto C de la presente invención dignos de mencionar más en particular son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo de piridina, y es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo

o bien

Q1 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo

o bien

Q1 es 3-[1N-metil-indolil]-fenilo, 4-[1N-metil-indolil]-fenilo, 3-[1N-metil-pirazolil]-fenilo o 4-[1N-metilpi-razolil]-fenilo,

en el que

R61 es alcoxilo C1-2, amino o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace o alquileo C1-2,

R611 es alquilo C1-2,

R612 es alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino,

ES 2 327 269 T3

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,
y las sales de estos compuestos.

5 Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse son, en una realización, los compuestos de fórmula I

10 en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

15 R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

20 R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

25 o bien

Q1 es 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo o 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo

30 o bien

Q1 es 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo

o bien

35 Q1 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo

o bien

40 Q1 es 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo

o bien

45 Q1 es 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo

o bien

50 Q1 es 3-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo

o bien

55 Q1 es 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo

o bien

Q1 es 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo o 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

60 en el que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,

65 o bien

R611 y R612 son ambos metilo,

ES 2 327 269 T3

o bien

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino o 4N-metil-piperazino,

R7 es hidroxilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse son, en otra realización, los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 es 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo o 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo

o bien

Q1 es 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo

o bien

Q1 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo

o bien

Q1 es 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo

o bien

Q1 es 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo o 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo

o bien

Q1 es 3-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo

o bien

Q1 es 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo

o bien

Q1 es 3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo o 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

ES 2 327 269 T3

en el que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,

o bien

R611 y R612 son ambos metilo,

o bien

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino o 4N-metil-piperazino,

R7 es 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C2 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse son los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 es 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo o 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo

o bien

Q1 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo

o bien

Q1 es 3-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

en el que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es alquileno C1-2,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse más son, en una realización, los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo, 2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo y 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

R7 es hidroxilo,

y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse más son, en otra realización, los compuestos de fórmula I

en la que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de 3-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 3'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifenil-3-ilo, 4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-ilo, 4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifenil-3-ilo, 2'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 2'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-3-ilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo, 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo, 5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo, y 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

ES 2 327 269 T3

R7 es 2-aminofenilo,
y las sales de estos compuestos.

5 Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse en particular son, en una realización, los compuestos de fórmula I

en la que

10 R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

15 R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

20 R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

25 Q1 es uno cualquiera seleccionado de

4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il)]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il)]-fenilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il)]-tiofen-2-ilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, y 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

30 R7 es hidroxilo,

35 y las sales de estos compuestos.

Compuestos según la realización C1 del aspecto C de la presente invención que han de enfatizarse en particular son, en otra realización, los compuestos de fórmula I

40 en la que

R1 es hidrógeno,

45 R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

50 R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

55 T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de

4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il)]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il)]-fenilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il)]-tiofen-2-ilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, y 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

60 R7 es 2-aminofenilo,

65 y las sales de estos compuestos.

ES 2 327 269 T3

Un especial interés en los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de esta invención que están incluidos (dentro del alcance de esta invención) mediante una, o cuando sea posible, una combinación de más de las siguientes realizaciones:

5 Una realización de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R7 es hidroxilo.

10 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R7 es 2-aminofenilo.

15 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R7 es aminopiridilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R7 es Cyc1, según lo cual en una subrealización de la misma Cyc1 es 2-fenilo.

20 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en el que T1 es un enlace.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 está sustituido con R61, y es Aa1, Ha1 o Ha2.

25 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 está sustituido con R61, y es Ah1 o Hh1.

30 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 está sustituido con R61, y es Ha3.

35 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo, cada uno de los que está sustituido con R61 en el resto piridinilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-(piridin-3-il)-fenilo, 3-(piridin-4-il)-fenilo, 4-(piridin-3-il)-fenilo o 4-(piridin-4-il)-fenilo, cada uno de los que está sustituido con R61 en el resto piridinilo.

40 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-(piridin-3-il)-fenilo o 4-(piridin-3-il)-fenilo, cada uno de los que está sustituido con R61 en el resto piridinilo.

45 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo o 4-[6-(R61)-piridin-3-il]-fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-(piridin-4-il)-fenilo o 4-(piridin-4-il)-fenilo, cada uno de los que está sustituido con R61 en el resto piridinilo.

50 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo o 4-[2-(R61)-piridin-4-il]-fenilo.

55 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 1,1'-bifenil-4-ilo o 1,1'-bifenil-3-ilo, cada uno de los que está sustituido con R61 en el resto fenilo terminal.

60 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo, 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo.

65 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo.

ES 2 327 269 T3

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 4'-(R61)-1,1'-bifenil-3-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifenil-4-ilo.

5 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es piridinil-tiofenilo, que está sustituido con R61 en el resto piridinilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [2-(R61)-piridin-4-il]-tiofenilo, tal como por ejemplo 5-[2-(R61)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo.

10 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [6-(R61)-piridin-3-il]-tiofenilo, tal como por ejemplo 5-[6-(R61)-piridin-3-il]-tiofen-2-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es bipyridilo, que está sustituido con R61 en el resto piridinilo terminal.

15 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [2-(R61)-piridin-4-il]-piridinilo, tal como por ejemplo 2-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-4-ilo o 6-[2-(R61)-piridin-4-il]-piridin-3-ilo.

20 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [6-(R61)-piridin-3-il]-piridinilo, tal como por ejemplo 2-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-4-ilo o 6-[6-(R61)-piridin-3-il]-piridin-3-ilo.

25 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es fenil-tiofenilo, que está sustituido con R61 en el resto fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [3-(R61)-fenil]-tiofenilo, tal como por ejemplo 5-[3-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo.

30 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [4-(R61)-fenil]-tiofenilo, tal como por ejemplo 5-[4-(R61)-fenil]-tiofen-2-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es fenil-piridinilo, que está sustituido con R61 en el resto fenilo.

35 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [3-(R61)-fenil]-piridinilo, tal como por ejemplo 2-[3-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo o 6-[3-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo.

40 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [4-(R61)-fenil]-piridinilo, tal como por ejemplo 2-[4-(R61)-fenil]-piridin-4-ilo o 6-[4-(R61)-fenil]-piridin-3-ilo.

45 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [1N-(alquil C1-4)-indolil]-fenilo o [1N-(alquil C1-4)-pirazolil]-fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [1N-(alquil C1-2)-indol-5-il]-fenilo o [1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-fenilo.

50 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo o 4-(1 N-metil-pirazol-4-il)-fenilo.

55 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es [1N-(alquil C1-2)-pirazol-4-il]-piridinilo, tal como por ejemplo 2-(1N-metil-pirazol-4-il)-piridin-4-ilo o 6-(1N-metil-pirazol-4-il)-piridin-3-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es triazolil-fenilo, que está sustituido con R61 en el resto triazolilo.

60 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es {1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo, tal como por ejemplo 3-{1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo o 4-{1N-(R61)-[1,2,3]triazol-4-il}-fenilo.

65 Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es -T2-N(R611)R612.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T2 es un enlace.

ES 2 327 269 T3

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T2 es alquileo C1-4, tal como por ejemplo alquileo C1-2.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T2 es metileno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T2 es dimetileno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T2 es trimetileno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 son ambos hidrógeno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 son ambos metilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de morfolino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de 4N-metil-piperazino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de piperidino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es -O-T3-N(R613)R614.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T3 es dimetileno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que T3 es trimetileno.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R613 y R614 son ambos metilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de morfolino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de 4N-metil-piperazino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de pirrolidino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo de piperidino.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es -T4-Het3, en el que

T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno, y

Het3 es 1N-metil-piperidin-4-ilo.

ES 2 327 269 T3

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es -O-T5-Het4, en el que

T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno, y

Het4 es 1N-metil-piperidin-4ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamoilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo; y R7 es hidroxilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R61 es uno cualquiera seleccionado de 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperidin-1-il-propoxilo, 2-piperidin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamoilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo; y R7 es 2-aminofenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 4-(6-amino-piridin-3-il)-fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 4'-dimetilaminometil-bifenil-4-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo.

Una realización adicional de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R6 es 5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo.

Una realización especial de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno, y R7 es hidroxilo.

Otra realización especial de los compuestos según la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 son todos hidrógeno, y R7 es 2-aminofenilo.

Ha de entenderse que la presente invención también incluye cualquiera o todas las combinaciones y subconjuntos de las realizaciones posibles definidas en la presente memoria anteriormente.

Compuestos a título de ejemplo según esta invención puede incluir uno cualquiera seleccionado de

1. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
2. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,

ES 2 327 269 T3

3. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
4. (E)-3-{1-[4-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
- 5 5. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
6. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
7. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 10 8. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
9. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 15 10. (E)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
11. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
12. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 20 13. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
14. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 25 15. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
16. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
17. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 30 18. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
19. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 35 20. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
21. (E)-N-hidroxi-3-[1-(2'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
22. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
- 40 23. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
24. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico
- 45 25. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-3-carboxílico,
26. (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 50 27. (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
28. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 55 29. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(tolueno-4-sulfonilamino)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
30. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 3'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico,
- 60 31. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
32. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 65 33. (E)-N-hidroxi-3-(1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,

ES 2 327 269 T3

34. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
35. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 5 36. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
37. (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 10 38. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
39. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
40. (E)-3-[1-(3'-acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
- 15 41. (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
42. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 20 43. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
44. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-{3-[(E)-2-(2-amino-fenilcarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonil}-bifenil-3-carboxílico,
- 25 45. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
46. (E)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
47. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
- 30 48. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
49. (E)-3-[1-(4'-acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
- 35 50. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
51. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-3'-hidroximetil-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
- 40 52. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
53. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
54. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 45 55. (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
56. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 50 57. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
58. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{4'-(2-metoxi-etilamino)-metil]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 55 59. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
60. (E)-hidroxi-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
61. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 60 62. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, y
63. (E)-3-[1-(4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, y las sales de los mismos.

65

ES 2 327 269 T3

Además, compuestos a título de ejemplo según esta invención también pueden incluir uno cualquiera seleccionado de

64. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
65. (E)-3-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
66. (E)-3-[1-(3'-amino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
67. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
68. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
69. (E)-3-[1-(3'-dimetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
70. (E)-3-(1-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida,
71. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-il-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
72. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
73. (E)-N-hidroxi-3-(1-{3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
74. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
75. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
76. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
77. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
78. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
79. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
80. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
81. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
82. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
83. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
84. (E)-3-[1-(4'-ciclopentilaminometil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
85. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
86. (E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
87. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
88. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
89. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
90. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
91. (E)-3-[1-(4'-aminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
92. (E)-N-hidroxi-3-(1-{6-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
93. (E)-3-[1-(4'-aminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
94. (E)-3-{1-[5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
95. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,

ES 2 327 269 T3

96. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
97. (E)-3-{1-[4'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
- 5 98. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
99. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 10 100. (E)-3-{1-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
101. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
102. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
- 15 103. (E)-N-hidroxi-3-{1-[2'-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,4']bipiridinil-5-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
104. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 20 105. (E)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
106. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{5-[2-(4-metil)-piperazin-1-il]-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 25 107. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
108. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 30 109. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
110. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 35 111. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{5-[4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
112. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-[3'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 40 113. (E)-3-(1-{5-[4-(acetilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-N-(2-aminofenil)-acrilamida,
114. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
115. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
- 45 116. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
117. (E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
- 50 118. (E)-3-{1-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
119. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
120. (E)-N-hidroxi-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, y
- 55 121. (E)-3-{1-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxiacrilamida, y las sales de los mismos.

60 En una realización de los compuestos a título de ejemplo anteriores según esta invención puede incluirse especialmente uno cualquiera seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos 2, 4, 7, 16, 26, 28, 32, 33, 38, 42 y 46 tal como se mencionó anteriormente, y las sales de los mismos.

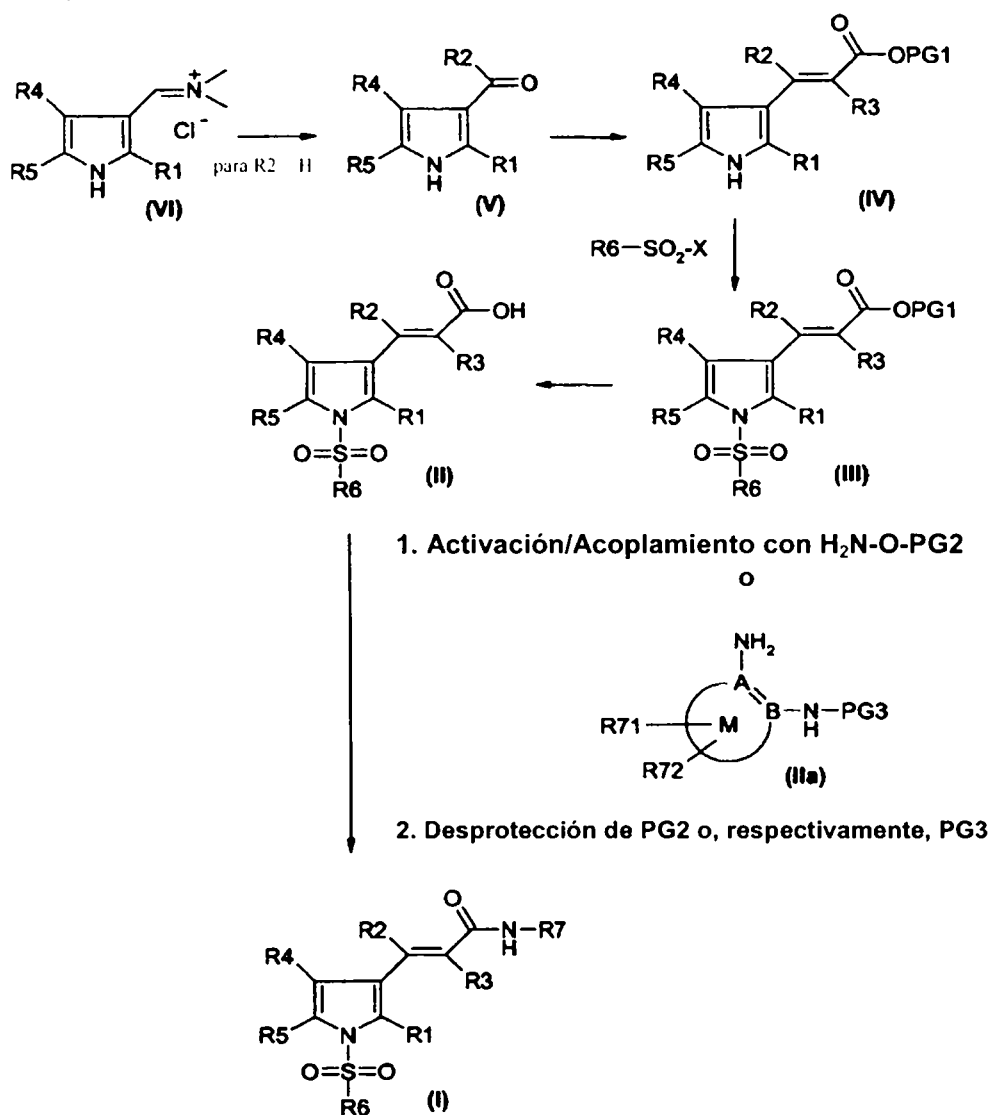
65 Los compuestos según la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, tal como se muestra en los esquemas de reacción a continuación y según las etapas de reacción especificadas tal como sigue o, particularmente, de una manera tal como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar a los mismos utilizando los procedimientos de preparación y estrategias de síntesis conocidos para el experto en la materia.

En el esquema de reacción 1, la cadena de compuestos de fórmula V, en la que R1, R2, R4 y R5 presentan los significados mencionados anteriormente, se alarga, por ejemplo, mediante una reacción de condensación (con un derivado de ácido malónico) o mediante una reacción de Wittig o Julia o, particularmente en el caso cuando R2 es hidrógeno, mediante una reacción de Homer-Wadsworth-Emmons (con un éster dialquílico del ácido β -(alcoxicarbonil)-fosfónico) para obtener compuestos de fórmula IV, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 presentan los significados mencionados anteriormente y PG1 significa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo o uno de los grupos protectores conocidos en la materia mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Se conocen o pueden prepararse compuestos de fórmula V, en la que R1, R2, R4 y R5 presentan los significados mencionados anteriormente, según procedimientos conocidos en la materia o pueden obtenerse tal como se describe en los siguientes ejemplos para el caso de que R2 sea hidrógeno a partir de compuestos de fórmula VI.

Se conocen compuestos de fórmula VI o son accesibles de manera conocida o tal como se describe en los siguientes ejemplos.

Esquema de reacción 1



Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula IV, en la que R1, R2, R3, R4 y R5 presentan los significados mencionados anteriormente y PG1 significa un grupo protector adecuado, con compuestos de fórmula $\text{R6-SO}_2\text{-X}$, en la que R6 presenta el significado mencionado anteriormente y X es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo cloro, para dar los correspondientes compuestos de fórmula III.

En la siguiente etapa de reacción, el grupo protector PG1 de compuestos de fórmula III puede eliminarse de una manera tal como se describe en los siguientes ejemplos o según una manera conocida para dar compuestos de fórmula II.

Se conocen compuestos de fórmula R_6-SO_2-X o pueden prepararse de manera conocida.

Pueden acoplarse compuestos de fórmula II, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 presentan los significados facilitados anteriormente, con compuestos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$, en la que PG_2 es un grupo protector de oxígeno adecuado tal como por ejemplo un grupo protector de sililo o tetrahidropiran-2-ilo adecuado, o IIa, en la que PG_3 significa un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como por ejemplo el grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo, mediante la reacción con reactivos de unión a enlace amida opcionalmente en presencia de aditivos de acoplamiento conocidos para el experto en la materia. Reactivos de unión a enlace amida a título de ejemplo conocidos para el experto en la materia que pueden mencionarse son, por ejemplo, carbodiimidas (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida o, preferentemente, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), derivados de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo), sales de uronio [por ejemplo, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y N,N'-carbonyldiimidazol.

Alternativamente, pueden activarse compuestos de fórmula II antes de la reacción de acoplamiento formando un haluro ácido o anhídrido ácido opcionalmente en un procedimiento *in situ* sin aislamiento del haluro ácido o anhídrido ácido.

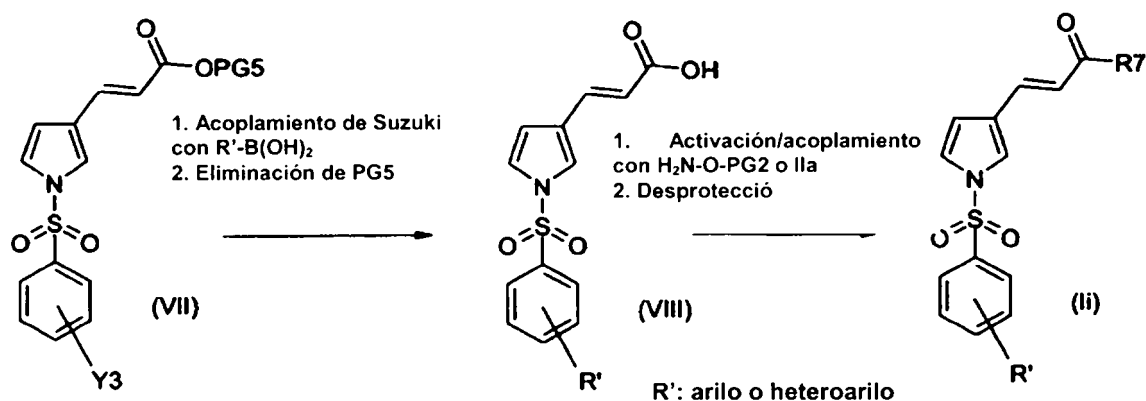
Se conocen compuestos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$ o IIa o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

La eliminación de los grupos protectores PG_2 o PG_3 puede obtenerse de una manera conocida por el experto en la materia o tal como se describe en los siguientes ejemplos para dar compuestos de fórmula I, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 presentan los significados mencionados anteriormente.

Pueden prepararse compuestos de fórmula I, en la que R_6 es Aa1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ha4 o Hh1 o Ah1, tal como se explica en los siguientes esquemas de reacción, y se especifica más adelante o tal como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar a los mismos.

Pueden prepararse compuestos de fórmula I, en la que R_6 es Aa1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ha4, tal como se explica en el siguiente esquema de reacción 1 ó 2, y se especifica más adelante o tal como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar a los mismos.

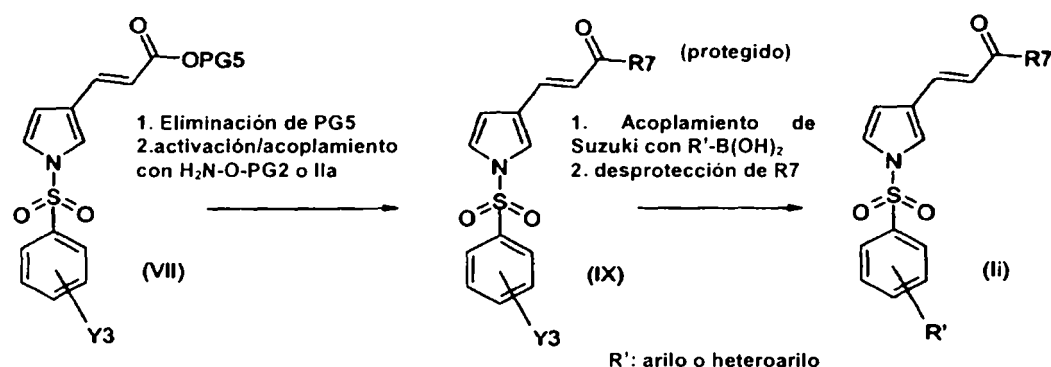
Esquema de reacción 2



Tal como se muestra en el esquema de reacción 2, pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula VII, en la que Y3 es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo yodo o bromo, y PG5 significa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo *tert*-butilo, con ácidos borónicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, en la que R' es el resto arilo o heteroarilo terminal de los radicales Aa1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ha4 mencionados anteriormente o los ésteres de ácido borónico (por ejemplo, los ésteres de pinacol) de los mismos, para dar en una reacción de Suzuki conocida en la materia los correspondientes compuestos acoplados CC, que se desprotegen mediante la eliminación de PG5 para dar los correspondientes ácidos libres de fórmula VIII, que pueden acoplarse con compuestos de fórmulas $H_2N-O-PG_2$ o IIa tal como se describió anteriormente para dar, tras la eliminación de PG_2 o PG_3 , los correspondientes compuestos de fórmula II.

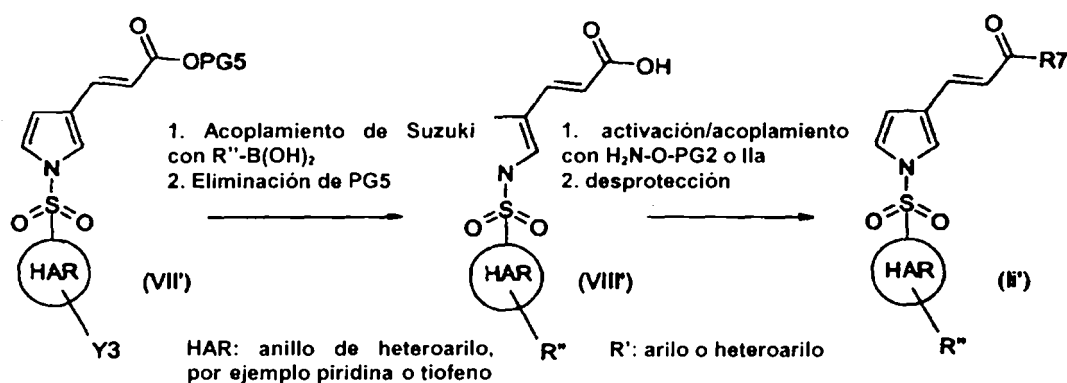
Alternativamente, tal como se muestra en el esquema de reacción 3, pueden desprotegerse compuestos de fórmula VII, en la que Y3 es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo trifluorometilsulfonilo o, particularmente, yodo o bromo, y PG5 significa un grupo protector temporal adecuado para el grupo carboxilo, por ejemplo terc-butilo, mediante la eliminación de PG5, y entonces puede acoplarse el ácido carboxílico libre con compuestos de fórmulas $H_2N-O-PG2$ o IIa tal como se describió anteriormente para dar los correspondientes compuestos de fórmula IX. Se hacen reaccionar compuestos de fórmula IX con ácidos borónicos de fórmula $R'-B(OH)_2$, en la que R' es el resto arilo o heteroarilo terminal de los radicales Aa1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ha4 mencionados anteriormente o los ésteres de ácido borónico (por ejemplo, los ésteres de pinacol) de los mismos, para dar en una reacción de Suzuki conocida en la materia los correspondientes compuestos acoplados CC, que se desprotegen mediante la eliminación de PG2 o PG3 para dar los correspondientes compuestos de fórmula II.

Esquema de reacción 3

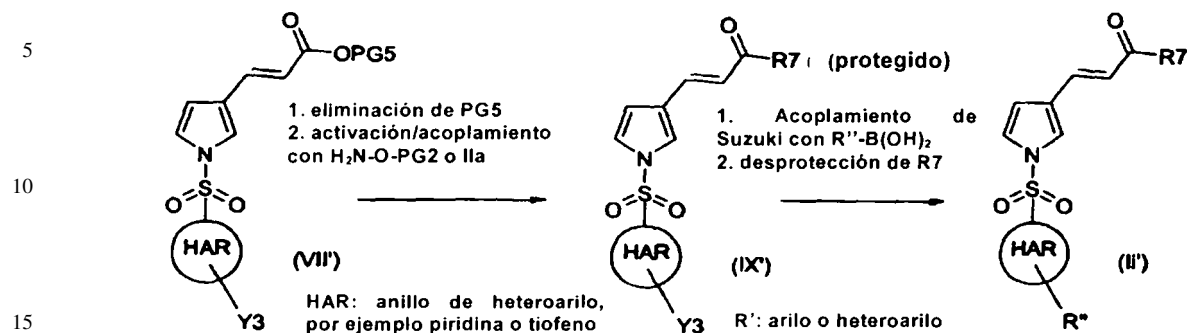


Tal como se muestra en el esquema de reacción 4 ó 5, pueden prepararse compuestos de fórmula I, en la que R6 es Ah1 o Hh1, de manera análoga o similar a las reacciones explicadas y especificadas anteriormente a partir de los correspondientes derivados de heteroarilsulfonilpirrol de fórmula VII', en la que HAR es el resto heteroarilo de los radicales Ah1 o Hh1 mencionados anteriormente directamente unidos al grupo sulfonilo, y los correspondientes ácidos borónicos de fórmula $R''-B(OH)_2$, en la que R'' es el resto arilo o heteroarilo terminal de los radicales Ah1 o Hh1 mencionados anteriormente o los ésteres de ácido borónico de los mismos o tal como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

Esquema de reacción 4



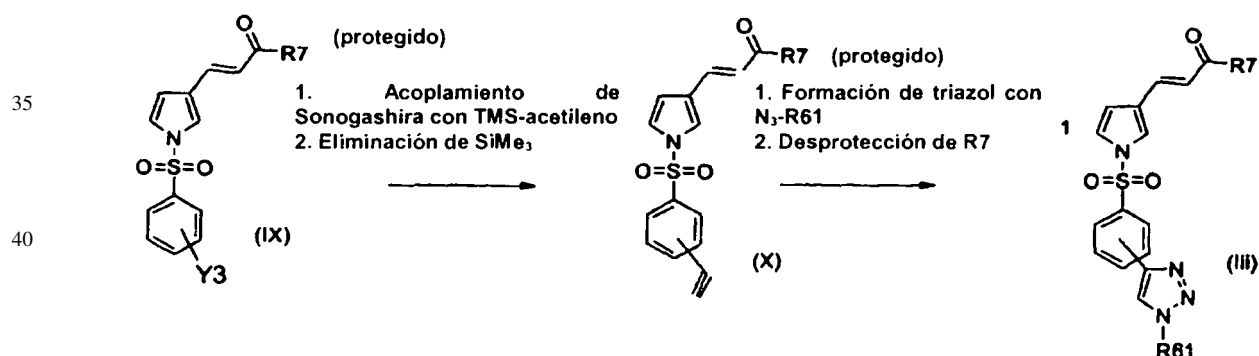
Reacción esquema 5



Las reacciones de Suzuki pueden llevarse a cabo de una manera habitual *per se* para el experto en la materia o tal como se describe en los siguientes ejemplos o de manera análoga o similar a los mismos.

Pueden obtenerse compuestos de fórmula Ia, en la que R' es [1,2,3]triazolilo, tal como se muestra en el esquema de reacción 6 a partir de los correspondientes compuestos de fórmula IX, en la que Y3 es un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo yodo o bromo, que se hacen reaccionar con TMS-acetileno en condiciones de Sonogashira para dar, tras la eliminación del grupo TMS, los correspondientes compuestos de fórmula X. Pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula X con azidas, por ejemplo, azidas de fórmula R61-N_3 , para dar en una reacción de Huisgen conocida en la materia los correspondientes triazoles, que se desprotegen para dar los correspondientes compuestos de fórmula Iii.

Esquema de reacción 6



Se conocen las azidas de fórmula R61-N_3 o pueden obtenerse según procedimientos conocidos.

Partiendo de los compuestos de partida apropiados, pueden obtenerse compuestos de fórmula VII o VII' o IX según la ruta de síntesis mostrada en el esquema de reacción 1 y descrita anteriormente, según procedimientos conocidos en la materia o de manera análoga o similar a los mismos.

Se conocen los compuestos mencionados anteriormente de fórmula $\text{R}'\text{-B(OH)}_2$ o $\text{R}''\text{-B(OH)}_2$ o pueden obtenerse según procedimientos conocidos en la materia.

Cuando los grupos protectores PG2 o PG3 se desprotegen o se lleva a cabo la purificación en presencia de un ácido inorgánico u orgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido fórmico), pueden obtenerse los compuestos de fórmula I (dependiendo de su naturaleza química individual y de la naturaleza individual del ácido utilizado) como base libre o conteniendo dicho ácido en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. La cantidad del ácido contenido puede determinarse según procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo mediante valoración.

Cuando los compuestos de fórmula I son compuestos quirales (por ejemplo, que presentan uno o más centros quirales), la invención se refiere a todos los estereoisómeros concebibles, como por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros, de forma sustancialmente pura así como en una razón de mezclado, incluyendo los racematos, así como las sales de los mismos.

En general, pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de esta invención según procedimientos conocidos en la materia, tal como por ejemplo por medio de síntesis asimétrica utilizando sintones quirales o reactivos

quirales; mediante separación cromatográfica en columnas de separación quiral; por medio de la formación de sal de los compuestos racémicos con ácidos o bases ópticamente activos, resolución posterior de las sales y liberación del compuesto deseado a partir de la sal; mediante derivatización con reactivos quirales auxiliares, separación posterior de diastereómeros y eliminación del grupo quiral auxiliar; o mediante cristalización (fraccional) en un disolvente adecuado.

De manera conveniente, las reacciones mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo de manera análoga a los métodos conocidos para el experto en la materia o tal como se describe a título de ejemplo en los siguientes ejemplos.

Además, el experto en la materia sabe que si existen varios centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal mediante grupos protectores con el fin de dejar que avance una reacción de manera específica en el centro de reacción deseado. Una descripción detallada para la utilización de un gran número de grupos protectores probados se encuentra, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3ª ed.) o en "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" por P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

El aislamiento y la purificación de las sustancias según la invención se lleva a cabo de manera conocida *per se*, por ejemplo, eliminando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo resultante en un disolvente adecuado o sometándolo a uno de los procedimientos de purificación habituales, tal como, por ejemplo, cromatografía en columna en material de soporte adecuado.

Opcionalmente, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sus sales u opcionalmente, las sales de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en los compuestos de fórmula I libres.

Se obtienen las sales disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona, un éter, tal como dietil éter, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseados o al que se añade entonces el ácido o base deseados. Se obtienen las sales filtrando, reprecipitando, precipitando con un no disolvente para la sal de adición o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse mediante alcalización o acidificación en los compuestos libres, que a su vez pueden convertirse en sales. De este modo, las sales farmacológica o farmacéuticamente intolerables pueden convertirse en sales farmacológicamente tolerables.

De manera adecuada, las conversiones mencionadas en esta invención pueden llevarse a cabo de manera análoga o similar a los procedimientos que son familiares *per se* para el experto en la materia.

El experto en la materia sabe basándose en sus conocimientos y basándose en las rutas de síntesis, que se muestran y se describen dentro de la descripción de esta invención, cómo encontrar otras posibles rutas de síntesis para dar compuestos de fórmula I. Todas estas otras posibles rutas de síntesis también son parte de esta invención.

La presente invención se refiere asimismo a productos intermedios, incluyendo sus sales, procedimientos y procesos útiles en la síntesis de compuestos según esta invención.

Habiendo descrito la invención en detalle, el alcance de la presente invención no se limita sólo a las realizaciones o características descritas. Tal como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden realizarse modificaciones, analogías, variaciones, derivaciones, homologaciones y adaptaciones a la invención descrita, basándose en los conocimientos conocidos en la materia y/o, particularmente basándose en la descripción (por ejemplo, la descripción explícita, implícita o inherente) de la presente invención sin apartarse, por ello, del espíritu y el alcance de esta invención tal como se define mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención adicionalmente sin limitarla. Asimismo, pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula I incluyendo sus sales, cuya preparación no se describe de manera explícita, de manera análoga o de manera familiar *per se* para el experto en la materia utilizando técnicas de procedimiento habituales.

Cualquiera de o todos los compuestos de fórmula I que se mencionan como productos finales en los siguientes ejemplos así como sus sales son un objetivo preferido de la presente invención.

En los ejemplos EM significa espectro de masas, M significa ion molecular, TSP significa ionización por termopulverización, ESI significa ionización por electropulverización, El significa ionización electrónica, h significa horas, min significa minutos. Otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria presentan los significados habituales *per se* para el experto en la materia.

Ejemplos

Productos finales

1. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Se agita una mezcla de 0,346 g de (E)-3-{1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 20 ml de metanol y 13,9 ml de HCl acuoso 0,5 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se aísla el producto bruto y en caso de desprotección incompleta se trata de nuevo la mezcla resultante con HCl acuoso 1 N hasta que la reacción es completa. Se aísla el producto bruto mediante evaporación y se aísla el compuesto del título mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,047 g del compuesto del título. Punto de fusión 177,1-178,8°C, la sinterización comienza a partir de 154°C

2. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Se prepara el compuesto de manera análoga al ejemplo 1. Tras la evaporación de la parte de metanol de la mezcla de reacción, se centrifuga la suspensión del producto en el medio acuoso residual y se seca a vacío el sólido resultante.

Punto de fusión: 201,8-204,2

Alternativamente:

Se agita una mezcla de 0,3 g de (E)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 22,5 ml de MeOH y 17,1 ml de HCl acuoso 0,5 M durante la noche a temperatura ambiente. Se trata la suspensión lechosa resultante con 1,5 g de NaHCO₃ (pH 7), se evapora y se evapora conjuntamente con EtOH. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice y se purifica adicionalmente el producto resultante mediante lavado repetido con MeOH/CHCl₃. Se obtienen 151 mg del compuesto del título con un pf de 188-198°C. El compuesto contiene 0,0 HCl/mol.

Alternativamente, se obtiene un compuesto con 0,88 HCl/mol:

(E)-N-Hidroxi-3-(1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol)-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 3,9 g de (E)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 146,4 ml de MeOH y 24,4 ml de HCl acuoso 0,5 M durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión resultante. Se obtiene un producto con 0,88 HCl/mol. El producto sólido sinteriza a 146°C.

3. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

El procedimiento que se utiliza para la preparación es análogo al procedimiento descrito para el compuesto 1. Tras la evaporación de la parte de metanol de la mezcla de reacción, se centrifuga la suspensión del producto en el medio acuoso residual. Se recoge el sólido resultante, se lava con diisopropiléter y se seca a vacío. Sinterización: 154,7°C, punto de fusión: 157,9-163,2°C

4. (E)-3-{1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

El procedimiento que se utiliza para la preparación es análogo al procedimiento descrito para el compuesto 1. Tras la evaporación de la parte de metanol de la mezcla de reacción, se centrifuga la suspensión del producto en el medio acuoso residual. Se recoge el sólido resultante, se lava dos veces con diisopropiléter y se seca a vacío.

Punto de fusión: 212,8-218,2°C. El compuesto contiene 1,00 HCl/mol.

Alternativamente:

Se disuelve éster terc-butílico del ácido [5-(4-{3-[(E)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxicarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonil}-fenil)-piridin-2-il]-carbámico (0,933 g) en HCl 4 N en dioxano (41 ml) y MeOH (19 ml) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evapora la disolución y se suspende el residuo en dietiléter (15 ml). Se filtra el sólido y se seca. Se obtienen 0,70 g del compuesto del título con un punto de fusión de 212-224°C. El compuesto contiene 0,98 HCl/mol.

ES 2 327 269 T3

5. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de éster terc-bufílico del ácido [2-((E)-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino-fenil)-carbámico, 2,5 ml de dioxano y 25 ml de HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora la disolución y se lava el producto bruto y se seca a vacío. Punto de fusión: sinterización a 82,6°C

6. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

El procedimiento que se utiliza para la preparación es análogo al procedimiento descrito para el compuesto 5. Punto de fusión: 198,8-205,3°C

Alternativamente:

Se disuelve éster terc-bufílico del ácido [2-((E)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico (4,00 g) en HCl 4 N en dioxano (120 ml) y se agita la mezcla durante 4 días a temperatura ambiente. Se filtra el sólido resultante, se lava con dietiléter y se seca. Se obtienen 3,44 g del compuesto del título con un punto de fusión de 214-216°C. El compuesto contiene 1,44 HCl/mol.

7. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

El procedimiento utilizado para la preparación es análogo al procedimiento descrito para el compuesto 5. Durante el procedimiento de desprotección, se detecta material de partida. Por tanto, se añade HCl acuoso 1 N adicional en agua. Se evapora parcialmente el disolvente y se centrifuga la suspensión resultante y se recoge el sólido. Se lava el sólido resultante con diisopropiléter y se seca a vacío. Sinterización a 146,9°C, punto de fusión: 191,4-195,9°C

8. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se prepara el compuesto de manera análoga al ejemplo 1. Durante la reacción, el producto se separa de la mezcla de reacción espontáneamente. Se recoge este sólido, se lava con agua y diisopropiléter y se seca a vacío. Pf: 169,4-174,8°C

9. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se prepara el compuesto de manera análoga al ejemplo 1. Durante la reacción el producto se separa de la mezcla de reacción espontáneamente. Se recoge este sólido, se lava con agua y diisopropiléter y se seca a vacío. Pf: 165,8-171,6°C

Utilizando procedimientos similares a los descritos en la presente memoria, pero con una elección adecuada de los materiales de partida, pueden prepararse compuestos adicionales, tales como por ejemplo:

10. *(E)-3-{1-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,151 g de (E)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 9,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 3 días. Se centrifuga la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,091 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: la sinterización comienza a partir de 193°C en adelante.

11. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido fórmico*

Se agita una mezcla de 0,150 g de (E)-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 9,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente. Tras 3 días, se trata la mezcla de nuevo con HCl acuoso 1 M hasta que la reacción es completa. Se liofiliza la disolución. Se aísla el producto bruto mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,009 g de un polvo incoloro.

Punto de fusión: 110-117°C. El compuesto contiene ácido fórmico.

12. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

Se agita una mezcla de 0,086 g de (E)-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 3,0 ml de metanol y 7,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora parcialmente la suspensión y se centrifuga la mezcla residual. Se lava el producto con agua y diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,045 g de un polvo de color rosa claro. Punto de fusión: 155-160°C, la sinterización comienza a partir de 85°C

13. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida

14. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,071 g de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico con 2,0 ml de dioxano y 15,0 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 4 días. Se aísla el compuesto mediante cromatografía en placa PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,043 g de un aceite marrón. El compuesto contiene HCl.

$$m/z (MH^+) = 475,0$$

15. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,138 g de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico con 4,0 ml de dioxano y 30,0 ml de HCl 14 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se liofiliza la disolución. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía en placa PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,073 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 193-197°C, la sinterización comienza a partir de 164°C

16. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,148 g de (E)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 8,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora parcialmente la suspensión y se centrifuga. Se lava el polvo resultante con agua y diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,073 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 170-177°C, la sinterización comienza a partir de 154°C. El compuesto contiene 0,99 HCl/mol.

Alternativamente:

Se disuelve (E)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (5,50 g) en MeOH (150 ml), se trata con HCl 1 N (200 ml) y se agita 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se evaporan los disolventes y se lava el residuo con dietiléter. Se obtienen 5,2 g del compuesto del título con un punto de fusión de 178-182°C. El compuesto contiene 1,2 HCl/mol.

17. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,204 g de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico con 4,0 ml de dioxano y HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora parcialmente la suspensión y se centrifuga. Se lava el producto con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,206 g de un polvo amarillo. Punto de fusión: la sinterización comienza a 111°C.

18. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,263 g de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico con 7,0 ml de dioxano y 55 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 48 h. Se liofiliza la disolución y se aísla mediante cromatografía en placa PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,082 g de un aceite amarillo. $m/z (MH^+) = 557,2$

19. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,329 g de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico con 8,0 ml de dioxano y 70,0 ml de HCL 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se liofiliza la disolución y se aísla mediante cromatografía en placa PLC. Mediante

ES 2 327 269 T3

este procedimiento, se obtienen 0,031 g del compuesto del título. Punto de fusión: 82-90°C, la sinterización comienza a 61°C.

20. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,110 g de (E)-3-[1-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 3,0 ml de metanol y 6,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 3 días. Se centrifuga la suspensión y se lava con agua. Se secan a vacío los cristales. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,076 g del compuesto del título. Punto de fusión: 151-165°C, la sinterización comienza a partir de 80°C.

21. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(2'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Se agita una mezcla de 0,220 g de (E)-3-[1-(2'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 6,0 ml de metanol y 13,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Durante la evaporación, el producto comienza a cristalizar. Se lavan los cristales con agua y diisopropiléter. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en placas PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,081 g de un aceite rojo. m/z (MH⁺) = 460,2

22. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Se agita una mezcla de 0,334 g de (E)-3-[1-(3'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 11,0 ml de metanol y 18,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 48 h. Se evapora la suspensión y se aísla el sólido y se lava con agua y diisopropiléter. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en placas PCL. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,116 g de un sólido rojo. Punto de fusión: 137-148°C

23. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Se agita una mezcla de 0,223 g de (E)-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 6,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCL acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,155 g de sólido de color rosa claro. Punto de fusión: 160-167°C

24. (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonyl]-bifenil-4-carboxílico, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,178 g de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-(tetrahydro-piran-2-iloxycarbamoil)-vinil)-pirrol-1-sulfonyl]-bifenil-4-carboxílico con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h a temperatura ambiente. Se evapora la suspensión, se centrifuga y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,124 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 119-126°C.

25. (2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonyl]-bifenil-3-carboxílico, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,300 g de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-(tetrahydro-piran-2-iloxycarbamoil)-vinil)-pirrol-1-sulfonyl]-bifenil-3-carboxílico con 8,0 ml de metanol y 17,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 4 días. En caso de desprotección incompleta, se trata la suspensión de nuevo con HCl acuoso 1 M hasta que la reacción es completa. Se evapora la suspensión y se lava el producto con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,161 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 145-155°C, la sinterización comienza a partir de 68°C.

26. (E)-3-[1-(4'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,191 g de (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,158 g de un sólido blanco. Punto de fusión: 178-181°C. El compuesto contiene 0,78 HCl/mol.

Alternativamente: de una manera análoga, se obtienen 5,11 g del compuesto del título. El punto de fusión es 202-203°C con 1,01 HCl/mol.

(E)-3-[1-(4'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida. Se extraen 250 mg de (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida (compuesto con HCl) entre acetato de etilo e hidróxido de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 111 mg de la base libre.

ES 2 327 269 T3

(E)-3-[1-(4'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido (E)-but-2-enodioico

Se extraen 500 mg de (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida (compuesto con HCl) entre acetato de etilo y disolución de hidróxido de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se seca a vacío. Se calientan 250 mg del sólido resultante con 5 equ. de ácido maleico en 40 ml de isopropanol/0,3 ml de agua. Mientras que la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, precipita un sólido blanco. Se filtra el sólido y se lava con isopropanol. Mediante este procedimiento, se obtienen 200 mg de un sólido incoloro.

27. *(E)-3-[1-(2'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,176 g de (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,096 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: 167-173°C, la sinterización comienza a partir de 134°C

28. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,235 g de (E)-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,107 g de cristales de color marrón claro. Punto de fusión: 208-213°C.

Alternativamente:

Se disuelve (E)-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (5,3 g) en metanol (150 ml), se trata con HCl 1 N (50 ml) y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido resultante, se lava con dietiléter y etanol y se seca. Se obtienen 3,99 g del compuesto del título con un punto de fusión de 216-217°C. El compuesto contiene 2,57 HCl/mol.

29. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-{4'-(tolueno-4-sulfonilamino)-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il]-acrilamida*

Se agita una mezcla de 0,278 g de (E)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-3-[1-{4'-(tolueno-4-sulfonilamino)-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il]-acrilamida con 6,0 ml de metanol y 13,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 2 días. En caso de desprotección incompleta, se trata la suspensión de nuevo con HCl acuoso 1 M hasta que la reacción es completa. Se evapora la mezcla y se lava el sólido resultante con agua y diisopropiléter. Se aísla el producto bruto mediante cromatografía en placas PCL. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,129 g de un sólido rojo. Punto de fusión: 119-126°C, la sinterización comienza a partir de 97°C

30. *(2-Dimetilaminoetil)-amida del ácido 3'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,216 g de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3'-[3-((E)-2-(tetrahidropiran-2-iloxicarbamoilvinil)-pirrol-1-sulfonil)-bifenil-4-carboxílico con 5,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,142 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: 150-157°C, la sinterización comienza a partir de 141°C.

31. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,179 g de (E)-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 4,0 ml de metanol y 9,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente y se cristaliza el sólido en acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,149 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 118-122°C, la sinterización comienza a partir de 59°C.

32. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,271 g de (E)-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 7,0 ml de metanol y 15,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,184 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 188-191°C, la sinterización comienza a partir de 102°C. El compuesto contiene 1,6 HCl/mol.

Alternativamente:

Se disuelve (E)-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (5,6 g) en MeOH (150 ml), se trata con HCl 1 N (300 ml) y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido resultante, se lava con dietiléter y se seca a vacío. Se obtienen 4,0 g con a punto de fusión de 209-211°C. El compuesto contiene 2,1 HCl/mol.

33. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido fórmico o ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,195 g de (E)-3-(1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 7,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se liofiliza el disolvente. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,013 g de un sólido blanco. Se aísla el compuesto como sal de formiato. Punto de fusión: 116-122°C, la sinterización comienza a partir de 97°C.

Alternativamente:

Se disuelve (E)-3-(1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (5,9 g) en MeOH (150 ml), se trata con HCl 1 N (300 ml) y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se evapora la disolución de color castaño resultante, se suspende el sólido en dietiléter, se filtra y se seca. Se obtienen 5,17 g de un compuesto con punto de fusión de 214-216°C. El compuesto contiene 2,69 HCl/mol.

34. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,196 g de (E)-3-[1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 4,0 ml de metanol y 11,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,141 g de un sólido de color amarillo claro.

Punto de fusión: 107-111°C, la sinterización comienza a partir de 82°C.

35. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,097 g de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-[1-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)fenil]-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 23,0 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se centrifuga la suspensión y se lava el sólido con diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,062 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: 171°C, la sinterización comienza a partir de 156°C.

36. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,186 g de (E)-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 11,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. En caso de desprotección incompleta, se trata el disolvente de nuevo con HCl acuoso 1 M hasta que la reacción es completa. Tras 3 días, se liofiliza el disolvente y se cristaliza el compuesto del título en acetato de etilo. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,095 g de un sólido rojo. Punto de fusión: 72-76°C, la sinterización comienza a partir de 59°C.

37. (E)-3-[1-(4'-Dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,107 g de (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se liofiliza el disolvente. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,062 g de una sustancia amorfa de color marrón claro.

m/z (MH⁺) = 426,2

38. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,253 g de (E)-3-[1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 14,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se evapora la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,188 g de un sólido incoloro.

ES 2 327 269 T3

Punto de fusión: 167-172°C, la sinterización comienza a partir de 157°C. El compuesto contiene 0,98 HCl/mol.

Alternativamente:

5 Se disuelve (E)-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (4,7 g) en MeOH (50 ml), se trata con HCl 1 N (50 ml) y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido resultante, se lava con dietiléter y se seca. Se obtienen 2,66 g del compuesto del título con a punto de fusión de 175-178°C. El compuesto contiene 1,26 HCl/mol.

10 39. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

15 Se agita una mezcla de 0,115 g de éster terc-butílico del ácido (2-{(E)-3-[1-(4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano durante 24 h. Se centrifuga la suspensión y se lava el sólido con dioxano. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,071 g de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 206-212°C

20 40. (E)-3-[1-(3'-Acetilamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

25 Se agita una mezcla de 0,250 g de éster terc-butílico del ácido (2-{(E)-3-[1-(3'-acetilamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbámico con 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se centrifuga la suspensión y se lava con dioxano y diisopropiléter. Se aísla el producto bruto mediante cromatografía en placa PLC. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,095 g de un sólido de color amarillo claro. Punto de fusión: 135-140°C.

30 41. (E)-3-[1-(2'-Dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

35 Se agita una mezcla de 0,162 g de (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 11,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,078 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: 230-232°C, la sinterización comienza a partir de 218°C.

42. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

40 Se agita una mezcla de 0,072 g de (E)-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 2,0 ml de metanol y 5,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se liofiliza el disolvente y se lava el producto bruto con acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,057 g de una sustancia amorfa de color marrón claro.

45 m/z (MH^+) = 474,2

Alternativamente:

50 Se disuelven 8,5 g de (E)-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 150 ml de metanol. Añadiendo 150 ml de HCl acuoso 1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h.

Se filtra el sólido, se lava con dietiléter y se seca a vacío.

55 Mediante este procedimiento, se obtienen 4,8 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 226-230°C; el compuesto contiene HCl.

60 43. (E)-N-Hidroxi-3-[1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

65 Se agita una mezcla de 0,197 g de (E)-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 14,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,134 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 120-125°C, la sinterización comienza a partir de 90°C.

ES 2 327 269 T3

44. (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 4'-{3[(E)-2-(2-amino-fenilcarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonil}-bifenil-3-carboxílico, compuesto con ácido fórmico

Se agita una mezcla de 0,180 g de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[3'-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}alanoilamino)-fenil]-carbámico con 4,0 ml de dioxano y 40,0 ml HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se liofiliza la disolución. Se aísla el producto bruto mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,023 g de un sólido amarillo. Punto de fusión de 142-150°C, la sinterización comienza a partir de 128°C.

45. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida; compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,154 g de (E)-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 4,0 ml de metanol y 11,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,110 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: 215-217°C

46. (E)-3-{1-[5-(4-Dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,068 g de (E)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 2,0 ml de metanol y 6,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,035 g de un sólido de color marrón claro. El compuesto contiene 0,72 HCl/mol. Punto de fusión: 177-183°C

Alternativamente:

Se disuelve (E)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (5,4 g) en metanol (100 ml) y se trata con HCl 1 N (100 ml). Se agita la mezcla durante 14 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido resultante y se lava con dietiléter y se seca. Se obtienen 4,6 g del compuesto del título con un punto de fusión de 198-203°C. El compuesto contiene 0,45 HCl/mol.

47. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4'-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]}acrilamida, compuesto con ácido fórmico

Se agita una mezcla de 0,221 g de éster terc-butílico del ácido (2-{(E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbámico con 5,0 ml de dioxano y 50,0 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 48 h. Se liofiliza la disolución y se aísla el producto bruto mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,019 g de un sólido amarillo. Punto de fusión: 211-216°C, la sinterización comienza a partir de 94°C.

48. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,249 g de éster terc-butílico del ácido {2-[(E)-3-(1-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil}-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se centrifuga la suspensión y se lava el sólido resultante con diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,220 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: la sinterización comienza a partir de 199°C.

49. (E)-3-[1-(4'-Acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,333 g de éster terc-butílico del ácido (2-{(E)-3-[1-(4'-acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil)-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se centrifuga la suspensión y se lava el sólido resultante con diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,247 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: la sinterización comienza a partir de 181°C.

50. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se agita una mezcla de 0,217 g de (E)-3-{1-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,162 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 110-115°C

51. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3'-hidroximetil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,257 g de éster terc-butílico del ácido (2-((E)-3-[1-(3'-hidroximetil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la disolución y se aísla el compuesto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,118 g de un sólido amarillo. Punto de fusión: la sinterización comienza a partir de 103°C.

52. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida*

Se agita una mezcla de 0,020 g de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-[1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil]-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 3 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 1 h. Se centrifuga la suspensión. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,013 g de una sustancia amorfa de color marrón rojizo.

m/z (MH^+) = 463,0

53. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,030 g de éster terc-butílico del ácido (2-((E)-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 3,0 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 3 h. Se evapora la disolución y se filtra el sólido. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,026 g de un sólido amarillo. m/z (MH^+) = 537,0

54. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,231 g de (E)-3-[1-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 6,0 ml de metanol y 17,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,196 g de un sólido de color marrón claro. Punto de fusión: 172-178°C, la sinterización comienza a partir de 166°C.

55. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-(5-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,180 g de (E)-3-[1-(5-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 4,0 ml de metanol y 12,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,103 g de una sustancia amorfa de color rojo.

m/z (MH^+) = 517,3

56. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,173 g de (E)-3-(1-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 4,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,118 g de un sólido blando. Punto de fusión: 118-126°C

57. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-[5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,201 g de (E)-3-(1-[5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 6,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M durante 24 h. Se liofiliza la disolución y se cristaliza el aceite resultante en acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,081 g de una sustancia amorfa de color marrón claro. m/z (MH^+) = 518,3.

58. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-[4'-(2-metoxi-etilamino)-metil]-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,360 g de (E)-3-(1-[4'-(2-metoxi-etilamino)-metil]-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora el disolvente y se lava el sólido con dietiléter. Punto de fusión 63-64°C.

ES 2 327 269 T3

59. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido fórmico*

Se agita una mezcla de 0,317 g de éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico con una pequeña cantidad de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía HPLC preparativa utilizando un gradiente de formiato de amonio. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,003 g de un sólido amarillo.

m/z (MH⁺) = 536,9

60. *(E)-Hidroxi-3-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida*

Se agita una mezcla de 0,099 g de (E)-3-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 3,0 ml de metanol y 6,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava con agua y acetato de etilo. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,037 g de un sólido de color rosa claro. Punto de fusión: 163-166°C

61. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,161 g de (E)-3-[1-[5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol con 8,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la suspensión y se lava el sólido resultante con agua y diisopropiléter. Se seca a vacío el compuesto del título. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,126 g de un sólido incoloro. Punto de fusión: la sinterización comienza a partir de 99°C.

62. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-[4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,250 g de (E)-3-[1-[4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso 1 M a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora el disolvente y se lava el sólido con dietiléter. Punto de fusión >225°C descomposición.

63. *(E)-3-[1-(4'-Ciclopropilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,200 g de (E)-3-[1-(4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5,0 ml de metanol y 10,0 ml de HCl acuoso a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora el disolvente y se lava el sólido resultante con dietiléter. El compuesto contiene 1,41 HCl/mol. Punto de fusión: 118-119°C.

64. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

A una disolución de (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (0,078 mmoles) en DCM (2 ml) se le añade metanol (100 µl) y HCl 4 M en dioxano (200 µl). Tras agitar durante 60 minutos, se evapora el disolvente y se lleva el residuo dos veces en acetonitrilo y se evapora a presión reducida produciendo el producto del título (0,062 mmoles). EM ([M-H⁺]: 498,3; el compuesto contiene HCl.

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 64, se preparan los siguientes compuestos 65 a 85:

65. *(E)-3-[1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida*

EM ([M-H⁺] - ESI-neg: 411,0

66. *(E)-3-[1-(3'-Amino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

EM ([M-H⁺] - ESI-neg: 382,0; el compuesto contiene HCl.

ES 2 327 269 T3

67. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

EM ([M-H⁺]) - ESI-neg: 383,3

5

68. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{4'-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-bifenil-4-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 510,3; el compuesto contiene HCl.

10

69. (E)-3-[1-(3'-Dimetilamino-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 412,1; el compuesto contiene HCl.

15

70. (E)-3-{1-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida

ESI-EM [MH⁺]: 411,1

20

71. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-il-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 455,2; el compuesto contiene HCl.

25

72. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 496,3; el compuesto contiene HCl.

30

73. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 525,3; el compuesto contiene HCl.

35

74. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 512,3; el compuesto contiene HCl.

40

75. (E)-N-Hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-il-metil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 468,2; el compuesto contiene HCl.

50

76. (E)-N-Hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-4-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 511,5; el compuesto contiene HCl.

55

77. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 498,2; el compuesto contiene HCl.

60

78. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

ESI-EM [MH⁺]: 512,3; el compuesto contiene HCl.

65

ES 2 327 269 T3

79. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-{4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

ESI-EM [MH⁺]: 525,2; el compuesto contiene HCl.

80. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[3'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida*

ESI-EM [MH⁺]: 482,2

81. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida*

ESI-EM [MH⁺]: 496,2

82. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il}-acrilamida*

ESI-EM (neg.) [M-H⁺]: 397,0

83. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con: ácido clorhídrico*

ESI-EM [MH⁺]: 473,3; el compuesto contiene HCl.

84. *(E)-3-[1-(4'-Ciclopentilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

ESI-EM [MH⁺]: 466,2; el compuesto contiene HCl.

85. *(E)-N-Hidroxi-3-[1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida*

ESI-EM [MH⁺]: 437,0

86. *(E)-3-[1-[5-(3-Dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,133 g de (E)-3-[1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 4 ml de metanol y 20 ml de HCl acuoso 0,1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Durante la noche, precipita un sólido, se evaporan el metanol y el HCl. Se lava el residuo con acetato de etilo y se seca a vacío. Se obtienen 0,056 mg del compuesto del título mediante este procedimiento. El compuesto contiene HCl.

87. *(E)-3-[1-(3'-Dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 0,188 g de (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida con 5 ml de metanol y 30 ml de HCl acuoso 0,1 M a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la suspensión, se añade agua y se liofiliza la disolución. Se lava el residuo obtenido con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,128 mg de un sólido amarillo del compuesto del título. El compuesto contiene HCl.

Sinterización: 88°C

88. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido (E)-but-2-enodioico*

Se extraen 200 mg de (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida (compuesto con HCl) entre acetato de etilo/agua y se seca y evapora la fase orgánica. Se obtienen 180 mg de un sólido amarillo. Se calienta el sólido con 217 mg de ácido maleico en 15 ml de isopropanol/0,1 ml de agua. Durante el enfriamiento de la disolución, precipita un sólido blanco. Se filtra el sólido y se lava con isopropanol. Mediante este procedimiento, se obtienen 150 mg de un sólido incoloro. El compuesto contiene ácido (E)-but-2-enodioico.

ES 2 327 269 T3

89. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se agita una mezcla de 190 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico y 15 ml de HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el HCl en dioxano y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Mediante este procedimiento, se obtienen 120 mg del compuesto del título.

Punto de fusión: 224-229°C; El compuesto contiene HCl.

90. *(E)-N-Hidroxi-3-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se disuelven 88 mg de (E)-3-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 2 ml de metanol. Añadiendo 7 ml de HCl 1 M acuoso, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra el sólido, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 61 mg de un sólido de color beige.

Punto de fusión: descomposición lenta: 85-130°C; el compuesto contiene HCl.

91. *(E)-3-[1-(4'-Aminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido trifluoroacético*

Se disuelven 206 mg de éster terc-butílico del ácido (3'-{3-[(E)-2-(tetrahidro-piran-2-iloxicarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonyl}-bifenil-4-ilmetil)-carbámico en 0,1 ml de TFA/5 ml de diclorometano. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 6 h. Se evapora el TFA/diclorometano, se lleva el sólido en agua, se filtra y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 24 mg del compuesto del título. Punto de fusión: descomposición lenta: 81°C; el compuesto contiene ácido 2,2,2-trifluoro-acético.

92. *(E)-N-Hidroxi-3-(1-{6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se disuelven 117 mg de (E)-3-(1-{6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 3 ml de metanol. Añadiendo 8 ml de HCl acuoso 1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra el sólido, se disuelve en agua y se liofiliza. Mediante este procedimiento, se obtienen 23 mg de un sólido de color rojo.

Punto de fusión: 192-195°C; el compuesto contiene HCl.

93. *(E)-3-[1-(4'-Aminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se suspenden 380 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[4'-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra el sólido precipitado, se lava con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 240 mg del compuesto del título. Punto de fusión: 278-280°C; el compuesto contiene HCl.

94. *(E)-3-[1-[5-(3-Aminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se disuelven 105 mg de (E)-3-{1-[5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 6 ml de metanol. Añadiendo 20 ml de HCl acuoso 0,1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan los disolventes, se filtra el sólido y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 28 mg de un sólido de color rosa.

Punto de fusión: 209-213°C; el compuesto contiene HCl.

95. *(E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico*

Se suspenden 120 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evapora el HCl en dioxano y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Mediante este procedimiento, se obtienen 90 mg del compuesto del título.

Punto de fusión: 164-169°C; el compuesto contiene HCl.

ES 2 327 269 T3

96. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

5 Se suspenden 290 mg de éster terc-butilico del ácido (2-((E)-3-(1-(3'-dimetilaminometil)-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino)-fenil)-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evapora el HCl en dioxano y se lava el producto bruto con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 230 mg del compuesto del título. Punto de fusión: 163-166°C; el compuesto contiene HCl.

10 97. (E)-3-{1-[4'-(Acetilamino-metil)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

15 Se suspenden 200 mg de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[4'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil)-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano durante 24 h a temperatura ambiente. Se evapora el HCl en dioxano y se lava el producto bruto con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 167 mg de un sólido de color blanco.

Punto de fusión: 169-175°C; el compuesto contiene HCl.

20 98. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-[4'-(metanosulfonylamino-metil)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

25 Se suspenden 150 mg de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[4'-(metanosulfonylamino-metil)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil)-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano durante 24 h a temperatura ambiente. Se evapora el HCl en dioxano y se lava el producto bruto con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 100 mg del compuesto del título. Punto de fusión: 184-193°C; el compuesto contiene HCl.

30 99. (E)-N-Hidroxi-3-(1-[5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

35 Se disuelven 209 mg de (E)-3-(1-[5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 5 ml de metanol. Añadiendo 15 ml de HCl acuoso 1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan los disolventes, se recoge el sólido, se lava con agua y acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 117 mg de un sólido de color beis.

Punto de fusión: 109-113°C; el compuesto contiene HCl.

40 100. (E)-3-{1-[5-(4-Dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

45 Se disuelven 148 mg de (E)-3-{1-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 4 ml de metanol. Añadiendo 11 ml de HCl acuoso 1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan los disolventes, se filtra el sólido, se lava con agua y acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 101 mg de un sólido de color amarillo.

Punto de fusión: 167-172°C; sinterización: 66°C; el compuesto contiene HCl.

50 101. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

55 Se suspenden 182 mg de éster terc-butilico del ácido (2-((E)-3-[1-(4'-metanosulfonylamino-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico en 3 ml de dioxano y 15 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se liofiliza la disolución. Mediante este procedimiento, se obtienen 175 mg del compuesto del título. Sinterización: 62°C; el compuesto contiene HCl.

102. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

60 Se suspenden 237 mg de éster terc-butilico del ácido (2-((E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico en 3 ml de dioxano y 20 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se liofiliza la disolución y se purifica mediante cromatografía en placa PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 35 mg de un sólido de color amarillo.

65 Punto de fusión: 204-207°C; sinterización: 81°C; el compuesto contiene HCl.

ES 2 327 269 T3

103. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[2'-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,4']bipiridinil-5-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 122 mg de (E)-3-{1-[2'-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,4']bipiridinil-5-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 3 ml de metanol. Añadiendo 10 ml de HCl acuoso 1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra el sólido, se lava con agua y acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 46 mg de un sólido de color marrón.

Punto de fusión: 212-216°C; el compuesto contiene HCl.

104. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 99 mg de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 2 ml de dioxano y 25 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se añade metanol y se liofiliza la disolución y se purifica mediante cromatografía en placa PLC. Mediante este procedimiento, se obtienen 23 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

105. (E)-3-{1-[6-(4-Dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 36 mg de (E)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida en 2 ml de metanol. Añadiendo 7 ml de HCl acuoso 0,1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el metanol. Se filtra el sólido, se disuelve en metanol/diclorometano, se evapora y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 17 mg de un sólido de color gris.

Punto de fusión: 197-200°C; el compuesto contiene HCl.

106. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 189 mg de éster terc-butilico del ácido {2-[(E)-3-{1-[5-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino]-fenil]-carbámico en 4 ml de dioxano y 40 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes, se recoge el sólido, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 149 mg de un sólido de color beis.

Sinterización: 129°C; el compuesto contiene HCl.

107. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 89 mg de éster terc-butilico del ácido (2-[(E)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino}-fenil]-carbámico en 10 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes, y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Mediante este procedimiento, se obtienen 52 mg de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 196-201°C; el compuesto contiene HCl.

108. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 100 mg de éster terc-butilico del ácido [2-((E)-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 10 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes, se lava el sólido dos veces con diisopropiléter y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 61 mg de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 172-180°C; el compuesto contiene HCl.

109. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[4-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Partiendo del compuesto de partida apropiado, que se prepara de manera análoga o similar a la descrita para (E)-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-{1-[4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, se prepara el compuesto del título según el procedimiento descrito en el ejemplo 64.

ESI-EM ([M-H⁺]): 471,2; el compuesto contiene HCl.

110. (E)-3-[1-(3'-Dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 188 mg (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-il)-oxi-acrilamida en 5 ml de metanol. Añadiendo 30 ml de HCl acuoso 0,1 M, precipita un sólido amarillo. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan los disolventes y se liofiliza el producto. Se lava el producto con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 128 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

Sinterización: 88°C, MH⁺: 426,1

111. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-(1-(5-[4-(metanosulfonylamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 231 mg de éster terc-butílico del ácido {2-[(E)-3-(1-{5-[4-(metanosulfonylamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil}-carbámico en 16 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en metanol, añadiendo acetato de etilo precipita un sólido. Se lava el sólido con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 72 mg de un sólido de color marrón brillante. El compuesto contiene HCl.

Sinterización: 169°C, MH⁺: 556,9

112. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[3'-(metanosulfonylamino-metil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 209 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[3'-(metanosulfonylamino-metil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 17 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se cristaliza el residuo en acetato de etilo. Se filtra el sólido y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 157 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 550,9

113. (E)-3-(1-[5-[4-(Acetilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 200 mg de éster terc-butílico del ácido {2-[(E)-3-(1-{5-[4-(acetilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-alanoilamino]-fenil}-carbámico en 15 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes. Se lava el residuo con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 161 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

Sinterización 156°C, MH⁺: 520,9

114. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-(1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 213 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilaminofenil)-carbámico en 16 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes. Se lava el residuo con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 181 mg del compuesto del título. El compuesto contiene HCl.

Sinterización: 89°C, M⁺: 507,1

115. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 90 mg de éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico en 8 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante 24 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se disuelve el residuo en DMSO/MeOH 1:1 y se liofiliza. Mediante este procedimiento, se obtienen 72 mg del compuesto del título. El compuesto contiene HCl.

M⁺: 501,0

116. (E)-3-[1-(3'-Dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 209 mg de (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-il)-oxi-acrilamida en 5 ml de metanol. Añadiendo 32 ml de HCl 0,1 M, precipita un sólido blanco. Se agita la suspensión

ES 2 327 269 T3

durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra el sólido, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 144 mg de un sólido de color blanco. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 426,2

117. (E)-3-{1-[5-(3-Dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 133 mg de (E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 4 ml metanol. Añadiendo 20 ml de HCl acuoso 0,1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes, se lava el sólido con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 65 mg del compuesto del título. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 432,0

118. (E)-3-{1-[3'-(Acetilamino-metil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 260 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 20 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en acetonitrilo/agua y se liofiliza. Mediante este procedimiento, se obtienen 193 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 515,0

119. (E)-N-(2-Amino-fenil)-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se suspenden 50 mg de éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-alanoilamino)-fenil]-carbámico en 4 ml de HCl 4 M en dioxano. Se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes. Se lava el residuo con acetato de etilo y se seca a vacío. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 449,3

120. (E)-N-Hidroxi-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 93 mg de (E)-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 6 ml de metanol. Añadiendo 10 ml de HCl acuoso 0,1 M, precipita un sólido. Se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes, se lava el sólido con acetato de etilo y se seca a vacío. Mediante este procedimiento, se obtienen 60 mg de un sólido de color amarillo. El compuesto contiene HCl.

MH⁺: 374,0

121. (E)-3-{1-[6-(3-Dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida, compuesto con ácido clorhídrico

Se disuelven 87 mg de (E)-3-{1-[6-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida en 2 ml de metanol. Añadiendo 13 ml de HCl 0,1 N, precipita un sólido. Se agita la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en acetonitrilo/agua y se liofiliza después.

MH⁺: 427,2

Materiales de partida

A1. (E)-3-{1-[4-(1-Metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida

Se calienta ligeramente una mezcla de 0,4 g de (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida, 0,231 g de ácido N-metilindol-5-borónico y 14 ml de dimetoxietano y a esta mezcla se le añaden cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y 1,5 ml de una disolución acuosa de sulfato de sodio 2 M. Se calienta esta mezcla hasta temperatura de reflujo bajo una atmósfera de gas inerte durante la noche. Tras enfriar, se filtra la mezcla, se evapora y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica y se evapora y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

ES 2 327 269 T3

A2. *Éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-[1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil]-carbámico*

A una mezcla de 0,3 g de éster terc-butílico del ácido (2-((E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico, 0,116 g de ácido 2-metoxi-5-piridinborónico y 11 ml de dimetoxietano se le añaden bajo una atmósfera de gas inerte 0,9 ml de una disolución acuosa de sulfato de sodio 2 N y 70 mg de cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio-(II). Se somete a reflujo la mezcla durante 24 h y tras la filtración y evaporación se extrae el residuo entre acetato de etilo y una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica y se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene un 87% de un sólido incoloro.

A3. *Éster terc-butílico del ácido [5-(4-(3-[(E)-2-(tetrahydro-piran-2-iloxycarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonyl)-fenil]-piridin-2-il]-carbámico*

Se disuelven (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (0,95 g) y éster terc-butílico del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-carbámico (1,00 g) bajo una atmósfera de gas inerte en dimetiletilenglicol (35 ml), y se añaden Pd(PPh₃)₃Cl₂ (0,22 g) y una disolución de carbonato de sodio (2,21 g disueltos en 21 agua) y se calienta durante 0,5 h a 90°C. Tras enfriar, se diluye la mezcla con agua, se extrae con cloroformo y se secan y evaporan las fases orgánicas combinadas. Se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice CHCl₃/THF (4:1). Se obtienen 0,97 g del compuesto del título con un punto de fusión de 140-146°C.

A4. *(E)-3-[1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida*

Se disuelven (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (966 mg) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (662 mg) en DME (35 ml) y se añaden (Ph₃P)₃PdCl₂ (298 mg) y disolución de Na₂CO₃ 2 M (3,2 ml). Se calienta la mezcla 16 h hasta temperatura de reflujo. Se filtra la mezcla y se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

A5. *Éster terc-butílico del ácido [2-((E)-3-[1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil]-carbámico*

Se disuelven éster terc-butílico del ácido (2-((E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino)-fenil)-carbámico (3,0 g) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,71 g) en DME (93 ml), se añaden (Ph₃P)₃PdCl₂ (580 mg) y disolución de Na₂CO₃ 2 M (55 ml) y se calienta la mezcla resultante hasta temperatura de reflujo bajo una atmósfera de gas inerte. Se filtra la disolución y se evapora. Se trata el residuo con agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtiene el compuesto del título en rendimiento de 902 mg.

A6. *(E)-3-[1-[4'-(2-Morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida*

Se disuelven (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (7,60 g) y 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-etil]-morfolina (8,00 g) en DME (300 ml). Se añaden (Ph₃P)₃PdCl₂ (2,40 g) y una disolución de Na₂CO₃ 2 M (25 ml) y se calienta la mezcla 5 h hasta temperatura de reflujo bajo una atmósfera de gas inerte. Se filtra la mezcla de reacción y se evapora. Tras la adición de una disolución de NaHCO₃ y acetato de etilo, se seca la fase orgánica y se evapora. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 8,1 g del compuesto del título.

A7. *(E)-3-[1-[4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida*

Se disuelven (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (6,8 g) y 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazina (5,0 g) en DME (300 ml). Bajo una atmósfera de gas inerte, se añaden (Ph₃P)₃PdCl₂ (2,1 g) y disolución de Na₂CO₃ 2 M (44 ml). Se calienta la mezcla hasta 100°C durante 2,5 h. Tras la filtración y extracción, se purifica el producto bruto de la fase orgánica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Por medio de cloroformo/EtOH (30:1-19:1). Se obtienen 5,3 g del compuesto del título como un aceite castaño.

De un modo similar se obtiene (E)-3-[1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (9,2 g) a partir del compuesto de bromo correspondiente (10,9 g).

A8. *(E)-3-[1'-[4'-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida*

Se disuelven (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (4,6 g) y 4-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil]-morfolina (3,9 g) en DME (200 ml). Bajo una

atmósfera de gas inerte, se añaden (Ph3P)3PdCl2 (1,4 g) y disolución de Na2CO3 2 M (31 ml). Se calienta la mezcla hasta 100°C durante 2 h. Tras la filtración y extracción, se purifica el producto bruto de la fase orgánica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 4,7 g del compuesto del título como un aceite castaño.

A9. (E)-3-(1-{4'-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida

Se disuelven (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (7,9 g) y 1-metil-4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-etil}-piperazina (9,0 g) en DME (300 ml). Bajo una atmósfera de gas inerte, se añaden (Ph3P)3PdCl2 (2,4 g) y disolución de Na2CO3 2 M (50 ml) y se calienta la mezcla hasta 100°C durante 2 h. Se filtra la mezcla, se evapora y se trata el residuo con acetato de etilo y disolución al 5% de NaHCO3. Se seca la fase orgánica y se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 5,7 g del compuesto del título.

A10. (E)-3-{1-[5-(4-Dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida

Se disuelven (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (6,4 g) y dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-amina (4,0 g) en DME (300 ml). Bajo una atmósfera de gas inerte, se añaden (Ph3P)3PdCl2 (1,9 g) y disolución de Na2O3 2 M (42 ml) y se calienta la mezcla hasta 100°C durante 2 h. Se filtra la mezcla, se evapora y se trata el residuo con acetato de etilo y disolución al 5% de NaHCO3. Se seca la fase orgánica y se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Se obtienen 5,4 g del compuesto del título.

Los ésteres de ácido borónico o ácidos borónicos necesarios pueden prepararse según los documentos WO 2005/070900 o US 2002026052 o tal como se describe a título de ejemplo a continuación, o de manera análoga o similar a la misma. Puede encontrarse información adicional para la preparación de ácidos borónicos y sus ésteres en J Organic Chem 2000, 65, 6458, J Organic Chem 1997, 62, 164 o Synthesis, 2003, 469-483.

Éster terc-butílico del ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-carbámico. Se disuelven 5-bromo-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridina (1,00 g), acetato de potasio (1,08 g), el éster de diborano correspondiente (1,02 g) y PdCl2(dppf) (90 mg) en DMF (22 ml) y se calientan 1 h hasta 80°C. Tras la adición de catalizador adicional (90 mg) y una hora adicional a 80°C, se evapora la mezcla y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Con la elección de los materiales de partida apropiados, pueden prepararse compuestos de partida relevantes adicionales, que proporcionan compuestos finales de esta invención, de manera análoga o similar a la descrita en la presente memoria.

Procedimiento general, acoplamiento de Suzuki

Bajo nitrógeno, se carga un vial de microondas con (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (0,30 mmoles), ácido borónico (0,36 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,015 mmoles), Cs2CO3 (0,42 mmoles), etanol (0,3 ml), agua (0,5 ml) y dimetoxietano (1,2 ml). Se calienta la mezcla de reacción en un horno microondas de química personal a 140°C durante 900 segundos. Tras la filtración sobre alúmina (500 mg; neutro, actividad II-III) utilizando DCM/MeOH 4:1 como eluyente y la evaporación del disolvente, se purifica el producto bruto mediante HPLC prep.

Acoplamiento de Sonogashira

(E)-N-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-3-[1-(4-trimetilsilaniletinil-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida

Bajo nitrógeno, se carga un vial de microondas con (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (5,00 mmoles), trimetilsilacetileno (6,00 mmoles), Cul (0,50 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,25 mmoles), trietilamina (10,0 mmoles) y THF (8 ml). Se calienta la mezcla de reacción en un horno microondas de química personal a 100°C durante 3600 segundos. Se añade metanol a la mezcla de reacción y se filtra la disolución sobre alúmina (10 g, neutro, actividad II-III) utilizando MeOH como eluyente. Tras la evaporación del disolvente, se purifica el producto bruto mediante HPLC prep. produciendo el compuesto del título como un polvo amarillo (2,29 mmoles).

Desprotección

(E)-3-[1-(4-Etinil-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida

A una disolución agitada de (E)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-3-[1-(4-trimetilsilaniletinil-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida (0,139 mmoles) en metanol (1,2 ml) se le añade KF (0,26 mmoles). Tras 15 min. se evapo-

ra el disolvente y se lleva el residuo en DCM y se filtra sobre alúmina (1 g, neutra, actividad II-III) utilizando DCM como eluyente. Tras la evaporación del disolvente, se obtienen 0,0801 mmoles del compuesto del título.

Formación de triazol

5

(E)-N-(Tetrahidro-piran-2-iloxi)-3-(1-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonyl}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida

10

A una mezcla agitada de 2-morfolino-etilazida (0,30 mmoles) en agua (2 ml) se le añaden CuSO₄ pentahidratado (0,02 mmoles), ascorbato de sodio (0,04 mmoles) y (E)-3-[1-(4-etinil-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (0,30 mmoles) en t-BuOH (1 ml) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante la noche. Tras la adición de DCM, se separa la fase orgánica, se evapora a presión reducida y se purifica mediante HPLC prep. produciendo 0,081 mmoles del compuesto del título.

15

B1. (E)-3-[1-(4-Bromobencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida

20

A una mezcla de 3,16 g de ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico y 170 ml de DMF se le añaden 1,06 g de HOBt·H₂O y 7,02 g de Et₃N. Se agita esta mezcla durante 70 min. a temperatura ambiente. Se añaden 3,99 g de EDCxHCl y se agita la mezcla de reacción durante 45 min. adicionales. Se añaden 0,812 g de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica, se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

25

B2. Éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico

30

Se disuelve una mezcla de 2,5 g de ácido (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico en 140 ml de DMF. A esta mezcla se le añaden 0,949 g de HOBt·H₂O y 6,27 g de Et₃N. Tras 30 min., se añaden 3,57 g de EDCxHCl y se agita la mezcla resultante durante 30 min. A continuación, se añaden 1,29 g de N-boc-o-fenilendiamina y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se evapora el disolvente y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica y se evapora y se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

B3. (E)-3-[1-(5-Bromo-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida

35

Se agita una mezcla de 3,8 g de ácido (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 200 ml de DMF y 1,6 g de HOBt·H₂O y 15,0 ml de trietilamina a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añaden 6,04 g de EDCxHCL y se agita la suspensión de nuevo durante 0,5 h. Finalmente, se añaden 1,23 g de O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la DMF y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se aísla el producto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 4,6 g de una espuma amarilla.

40

B4. Éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico

45

Se agita una mezcla de 4,1 g de ácido (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 200 ml de DMF y 1,8 g de HOBt·H₂O y 16,0 ml de trietilamina durante 0,5 h. Entonces se añaden 6,6 g de EDCxHCL y se agita durante 0,5 h. Tras eso, se añaden 2,4 g de éster terc-butílico del ácido (2-amino-fenil)-carbámico y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la DMF y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se aísla el producto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 3,7 g de un sólido incoloro.

50

B5. Éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico

55

Se agita una mezcla de 5,4 g de ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 300 ml de DMF y 2,34 g de HOBt·H₂O y 21,0 ml de trietilamina a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añaden 8,8 g de EDC·HCL y se agita de nuevo a temperatura ambiente durante 0,5 h. Finalmente, se añaden 3,2 g de éster terc-butílico del ácido (2-amino-fenil)-carbámico y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la DMF y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se aísla el producto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 6,3 g de una espuma amarilla.

60

B6. (E)-3-[1-(3-Bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida

65

Se agita una mezcla de 6,1 g de ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonyl)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 300 ml de DMF y 2,6 g de HOBt·H₂O y 24,0 ml de trietilamina a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añaden 9,8 g de EDC·HCL y se agita la suspensión de nuevo a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tras eso, se añaden 2,0 g de

O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la DMF y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 6,3 g de una espuma amarilla.

B7. *Éster terc-butílico del ácido (2-[(E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-alanoilamino]-fenil)-carbámico*

Se agita una mezcla de 3,1 g de ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 170 ml de DMF y 1,3 g de HOBt·H₂O y 12,0 ml de trietilamina durante 0,5 h. Entonces se añaden 4,9 g de EDC·HCL y se agita la suspensión de nuevo a temperatura ambiente durante 0,5 h. Tras eso, se añaden 1,8 g de éster terc-butílico del ácido (2-amino-fenil)-carbámico y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora la DMF y se extrae el residuo con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía ultrarrápida.

B8. *(E)-3-[1-(4-Yodo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida*

Se prepara el compuesto del título de un modo similar o análogo al descrito para el compuesto B1.

C1. *Ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se prepara el compuesto del título de manera similar al análogo de yodo correspondiente C2.

C2. *Ácido (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se agita una mezcla de 6,69 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico en 180 ml de diclorometano y 18,1 ml de TFA a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. Se evapora la mezcla de reacción y se lava el producto bruto con tolueno y se seca a vacío.

C3. *Ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se agita una mezcla de 7,0 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 200 ml de diclorometano y 21,0 ml de TFA a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan el diclorometano y el TFA y se evapora conjuntamente el residuo con tolueno 3 veces. Mediante este procedimiento, se obtienen 6,0 g del compuesto del título.

C4. *Ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se agita una mezcla de 2,0 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 60 ml de diclorometano y 6,0 ml de TFA a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan el diclorometano y el TFA y se evapora conjuntamente el residuo con tolueno algunas veces. Mediante este procedimiento, se obtienen 0,77 g de un sólido marrón.

C5. *Ácido (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se agita una mezcla de 4,5 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico con 85,0 ml de diclorometano y 13,0 ml de TFA a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporan el diclorometano y el TFA y se evapora conjuntamente el residuo con tolueno 3 veces. Mediante este procedimiento, se obtienen 3,8 g de un sólido de color rosa claro.

D1. *Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(4-yodo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se enfría una mezcla de 0,85 g de NaH (60% en aceite) en 70 ml de THF hasta -30°C y se añaden a esta temperatura 5 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico. Se agita la mezcla durante 30 min. y se añaden 9,4 g de cloruro de 4-yodobencenosulfonilo a -30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente y se extingue con 25 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se lava la fase acuosa tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

D2. *Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[1-(5-bromo-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico*

Se enfría una mezcla de 0,53 g de NaH (60%) con 40,0 ml de THF hasta -30°C y se añaden 3,1 g de éster terc-butílico del ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico. Durante la adición se libera un gas. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añaden 5,0 g de cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo a -30°C. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se hidroliza el NaH con agua y se extrae la disolución con

ES 2 327 269 T3

acetato de etilo. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 4,5 g de cristales incoloros.

D3. Éster *terc-butílico* del ácido (E)-3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Se enfría una mezcla de 0,77 g de NaH (60%) con 65,0 ml de THF hasta -30°C. Entonces se añaden 3,2 g 3,1 g éster *terc-butílico* del ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico. Durante la adición se libera un gas. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 0,5 h. Finalmente, se añaden 5,0 g de cloruro de 3-bromobencenosulfonilo a -30°C. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 h. Se trata la suspensión con agua y se extrae la disolución con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se cristaliza el residuo (aceite) en metanol. Se secan a vacío los cristales. Mediante este procedimiento, se obtienen 5,7 g de cristales incoloros.

D4. Éster *terc-butílico* del ácido (E)-3-[1-(4-bromo-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrílico

Se enfría una mezcla de 0,85 g de NaH con 70,0 ml de THF hasta -30°C y se añaden 5,0 g de éster *terc-butílico* del ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico. Durante la adición se libera un gas. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añaden 7,9 g de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo a -30°C. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 3 h. Se trata la mezcla con agua y entonces se extrae con acetato de etilo. Se aísla el compuesto del título mediante cromatografía ultrarrápida. Mediante este procedimiento, se obtienen 7,0 g de un sólido incoloro.

E1. Éster *terc-butílico* del ácido (E)-3-(1H-pirrol-3-il)-acrílico

Se suspenden 5,29 g de hidruro de sodio al 60% en 100 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno a -30°C. Se añaden 27,81 g de disfosfonoacetato de *terc-butilo* a la suspensión y se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. Después de eso, se vuelve a enfriar la mezcla a -30°C y se añaden 5,24 g de 1H-pirrol-3-carbaldehído (compuesto F1) y se agita a -30°C durante 30 minutos. Se calienta lentamente la suspensión hasta temperatura ambiente y se añaden 200 ml de disolución acuosa de amoníaco. Entonces se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando un gradiente de n-hexano-acetato de etilo de desde 2:1 hasta 1:1 para dar 9,68 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (EI): 193,1 (M⁺); 137,1 (M⁺-C₄H₈, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,47 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 11,11 (sa, intercambiable, 1H)

F1. 1H-Pirrol-3-carbaldehído

Se disuelven 4,70 g de cloruro de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetil)-amonio (compuesto G1) en 500 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5,0% y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de eso, se extrae la mezcla de reacción exhaustivamente con CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄. Entonces se filtra y se evapora a vacío. Se purifica el producto bruto mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando eluyente de éter de petróleo/dietiléter 1:1 para producir 3,01 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.

EM (EI): 95,1 (M⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 6,42 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,5 Hz, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,69 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 1H); 9,68 (s, 1H); 11,59 (sa, intercambiable, 1H)

G1. Cloruro de dimetil-(1H-pirrol-3-ilmetil)-amonio

Se suspenden 10,60 g de cloruro de (clorometil)dimetilamonio y 6,25 g de N-(triisopropilsilil)-pirrol en 200 ml de CH₂Cl₂ bajo nitrógeno a 0-5°C. Se calienta la suspensión hasta 60°C y se agita durante 30 minutos. Después de eso, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente. Se filtra la suspensión y se lava con dietiléter para dar 5,67 g del compuesto del título como un sólido gris.

EM (ESI): 123,3 (MH⁺, 100%)

¹H-RMN (DMSO-d₆): 3,55 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 6,82 (m, J₁ = 1,4 Hz, J₂ = 1,5 Hz, J₃ = J₄ = 4,8 Hz, 1H); 7,22 (dd, J₁ = 4,7 Hz, J₂ = 4,9, 1H); 8,00 (dd, J₁ = 1,6 Hz, J₂ = 1,7 Hz, 1H); 8,78 (s, 1H); 12,94 (sa, intercambiable, 1H)

Utilizando procedimientos similares a los descritos para alcanzar los ejemplos mencionados anteriormente, pero con una elección adecuada de los materiales de partida, que se describen explícitamente en la presente memoria o que pueden prepararse de manera conocida por el experto en la materia o de manera análoga o similar a los materiales descritos en la presente memoria, pueden prepararse compuestos relevantes adicionales.

Utilidad comercial

Los compuestos según esta invención presentan efectos y propiedades farmacológicos valiosos, lo que los convierte en aplicables comercialmente, tal como por ejemplo son utilizables comercialmente por propiedades relacionadas con la inhibición de la función y actividad de la histona desacetilasa.

“Histona desacetilasa” (HDAC) significa una enzima con una actividad hacia el grupo ε -acetilo de residuos de lisina dentro de una proteína sustrato. Sustratos de la HDAC son isoformas y proteínas histonas H2A, H2B, H3 o H4, aunque existen proteínas sustrato diferentes a histonas como, pero sin limitarse a, proteína de choque térmico 90 (Hsp90), tubulina o la proteína supresora de tumores p53. En particular, las histona desacetilasas catalizan la hidrólisis del grupo ε -acetilo de residuos de lisina dentro de estas proteínas sustrato, formando el grupo amino libre de la lisina.

La inhibición de la histona desacetilasa mediante compuestos según esta invención significa inhibir la actividad y función de una o más isoenzimas de la HDAC, en particular isoenzimas seleccionadas de las histona desacetilasas conocidas hasta la fecha, concretamente HDAC 1, 2, 3 y 8 (clase I) y HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (clase II), HDAC 11 así como la clase III dependiente de NAD⁺ (homólogos de Sir2). En alguna realización preferida, esta inhibición es de por lo menos aproximadamente 50%, más preferible por lo menos el 75% y todavía más preferible por encima del 90%. Preferentemente, esta inhibición es específica para una clase de histona desacetilasa específica (por ejemplo, enzimas HDAC de clase I), una selección de isoenzimas de la mayor relevancia fisiopatológica (por ejemplo, enzimas HDAC 1, 2, 3) o una única isoenzima (por ejemplo, la enzima HDAC 1). Por tanto, un inhibidor de la histona desacetilasa en el significado de esta invención es un compuesto que puede interaccionar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, en particular su actividad enzimática. En este contexto, “grupo de cabeza” define los residuos dentro de un inhibidor de histona desacetilasa responsables de la interacción con el sitio activo de la enzima, por ejemplo el ion Zn²⁺.

La inhibición de histona desacetilasas se determina en ensayos bioquímicos de diversos formatos y fuentes de actividad enzimática. La actividad HDAC se utiliza derivada de extractos o bien nucleares o bien celulares o mediante expresión heteróloga de isoenzimas de HDAC definidas en *E. coli*, células de insecto o células de mamífero. Dado que las isoenzimas de HDAC son activas en complejos multiproteicos y forman homo y heterodímeros, se prefieren extractos nucleares derivados de células cancerosas humanas, por ejemplo la línea celular de carcinoma cervical humano HeLa. Estos extractos nucleares contienen enzimas de clase I y clase II, pero están enriquecidos en enzimas de clase I. Para la expresión de isoenzimas de HDAC recombinantes, se prefieren sistemas de expresión de mamíferos como células HEK293. La isoenzima de HDAC se expresa como una proteína de fusión con una etiqueta de afinidad, como el epítipo FLAG. Mediante cromatografía de afinidad, la proteína etiquetada se purifica sola o en un complejo con proteínas endógenas (por ejemplo, otros coactivadores e isoenzimas de HDAC/proteínas plataforma). Los ensayos bioquímicos se describen bien y los conocen bien los expertos en la materia. Como sustratos, se utilizan proteínas histonas, péptidos derivados de proteínas histonas u otros sustratos de HDAC así como compuestos miméticos de lisina acetilados. Un sustrato de HDAC promiscuo preferido es el tripéptido Ac-NH-GGK(Ac), acoplado con el fluoróforo 7-aminometilcumarina (AMC).

La invención se refiere asimismo a la utilización de los compuestos según esta invención para inhibir la actividad histona desacetilasa en células y tejidos, provocando hiperacetilación de proteínas sustrato y como consecuencia funcional, por ejemplo, la inducción o represión de la expresión génica, inducción de la degradación de proteínas, detención del ciclo celular, inducción de diferenciación y/o inducción de apoptosis.

La actividad celular de un inhibidor de histona desacetilasa incluye cualquier efecto celular relacionado con la inhibición de histona desacetilasa, en particular hiperacetilación de proteínas, activación y represión transcripcional, inducción de apoptosis, diferenciación y/o citotoxicidad.

La expresión “inducción de apoptosis” y expresiones análogas se utilizan para identificar un compuesto que ejecuta la muerte celular programada en células que se han puesto en contacto con ese compuesto. “Apoptosis” se define por acontecimientos bioquímicos complejos dentro de las células que se han puesto en contacto, tales como la activación de proteinasas específicas de cisteína (“caspasas”) y la fragmentación de la cromatina. La inducción de apoptosis en células que se han puesto en contacto con el compuesto puede no estar acoplada necesariamente con la inhibición de la proliferación celular o la diferenciación celular. Preferentemente, la inhibición de la proliferación, inducción de la diferenciación y/o inducción de apoptosis es específica para células con crecimiento celular aberrante.

La expresión “Inducción de la diferenciación” se define como un proceso de reprogramación celular que conduce a una detención reversible o irreversible del ciclo celular en G0 y a la reexpresión de un subconjunto de genes típicos para un cierto tejido o tipo de célula normal especializado (por ejemplo, reexpresión de proteínas de la grasa de la leche y grasa en células de carcinoma mamario).

El término “Citotoxicidad” en general significa la detención de la proliferación y/o la inducción de la muerte celular apoptótica *in vitro* en células de mamífero, en particular células cancerosas humanas.

Los ensayos para la cuantificación de la proliferación celular, apoptosis o diferenciación se conocen bien por los expertos y en el estado de la técnica. Por ejemplo, la actividad metabólica que está vinculada a la proliferación celular se cuantifica utilizando el ensayo de azul de alamar/resazurina (O’Brian *et al.* Eur j Biochem 267, 5421-

5426. 2000) y la inducción de apoptosis se cuantifica mediante la medición de la fragmentación de la cromatina con el ELISA de detección de la muerte celular comercializado por Roche. Se facilitan ejemplos para ensayos celulares para la determinación de la hiperacetilación de sustratos de HDAC midiendo la acetilación de las histonas de núcleo utilizando anticuerpos específicos mediante inmunotransferencia de tipo Western, ensayos de gen indicador utilizando elementos promotores o promotores sensibles respectivos (por ejemplo, el promotor p21 o el sitio sp 1 como elemento sensible) o finalmente mediante análisis de imágenes utilizando de nuevo anticuerpos específicos de acetilación para las proteínas histonas de núcleo.

Los compuestos según la presente invención pueden aplicarse comercialmente debido a su actividad de inducción de apoptosis, antiproliferativa y/o inhibidora de HDAC, que puede ser beneficiosa en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades sensibles a la misma, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

La invención se refiere asimismo a compuestos para su utilización en el tratamiento, la mejora o la prevención de neoplasia celular mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto según esta invención a un mamífero, en particular un ser humano que necesita tal tratamiento. Una “neoplasia” se define por células que presentan supervivencia y/o proliferación celular aberrante y/o un bloqueo en la diferenciación. El término “neoplasia” incluye neoplasia benigna, que se describe mediante la hiperproliferación de células, que no pueden formar un tumor metastasizante, agresivo *in vivo* y, por el contrario, neoplasia maligna, que se describe mediante células con múltiples anomalías bioquímicas y celulares, que pueden formar una enfermedad sistémica, por ejemplo formar metástasis tumorales en órganos distantes.

Los compuestos según esta invención pueden utilizarse particularmente para el tratamiento de neoplasia maligna, también descrita como cáncer, caracterizada por células tumorales que metastatizan finalmente en tejidos u órganos distintos. Los ejemplos de neoplasias malignas tratadas con compuestos según la presente invención incluyen tumores hematológicos y sólidos. Se muestran como ejemplos de tumores sólidos tumores de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas (por ejemplo, corteza suprarrenal y tiroides), esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva. Las neoplasias malignas incluyen cánceres heredados de los que se muestran como ejemplo retinoblastoma y tumor de Wilms. Además, la neoplasia maligna incluye tumores primarios en dichos órganos y tumores secundarios correspondientes en órganos distantes (“metástasis tumorales”). Se muestran como ejemplos de tumores hematológicos formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, concretamente enfermedad no Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (LMC/LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También se incluyen el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido así como tumores malignos relacionados con el SIDA.

Debe indicarse que una enfermedad cancerígena así como una neoplasia maligna no requieren necesariamente la formación de metástasis en órganos distantes. Ciertos tumores ejercen efectos devastadores sobre el propio órgano primario a través de sus agresivas propiedades de crecimiento. Estas pueden conducir a la destrucción del tejido y la estructura del órgano dando como resultado finalmente el fallo de la función asignada al órgano.

La proliferación de células neoplásicas podría afectar también a la función del órgano y el comportamiento celular normal. Por ejemplo, la formación de nuevos vasos sanguíneos, un proceso descrito como neovascularización, se induce por tumores o metástasis tumorales. Los compuestos según esta invención pueden aplicarse comercialmente para el tratamiento de procesos fisiopatológicos relevantes provocados por proliferación celular neoplásica o benigna, tal como pero sin limitarse a neovascularización mediante proliferación no fisiológica de células endoteliales vasculares.

La resistencia a fármacos es de particular importancia para explicar el fallo frecuente de compuestos terapéuticos contra el cáncer convencionales.

Esta resistencia a fármacos está provocada por diversos mecanismos celulares y moleculares como la sobreexpresión de bombas de salida de fármacos, mutación dentro de la proteína diana celular o proteínas de fusión formadas por translocaciones cromosómicas. La aplicabilidad comercial de los compuestos según la presente invención no se limita al tratamiento de 1ª línea de pacientes. Los pacientes con resistencia a agentes quimioterápicos contra el cáncer o fármacos anticancerígenos específicos de diana también pueden tratarse con estos compuestos para, por ejemplo, ciclos de tratamiento de 2ª o 3ª línea. Se facilita un ejemplo relevante mediante pacientes con leucemia promielocítica aguda con la proteína de fusión PML-RAR α , resistentes al tratamiento convencional con retinoides. Estos pacientes pueden volver a sensibilizarse hacia los retinoides mediante tratamiento con fármacos inhibidores de HDAC como los compuestos según la presente invención.

La invención proporciona además un compuesto para su utilización en el tratamiento de un mamífero, en particular un ser humano, que porta una enfermedad diferente a neoplasia celular, sensible al tratamiento con inhibidor de histona desacetilasa que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de un compuesto según esta invención. Estas enfermedades no malignas incluyen

- (i) artropatías y enfermedades osteopatológicas tales como artritis reumatoide, artrosis, gota, poliartritis y artritis psoriásica

- (ii) enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico y rechazo de trasplantes
- (iii) enfermedades hiperproliferativas tales como psoriasis o proliferación de células del músculo liso incluyendo trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y reestenosis
- (iv) enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y enfermedades dérmicas tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, fibrosis quística, bronquitis obstructiva crónica y asma
- (v) endometriosis, miomas uterinos, hiperplasia endometrial e hiperplasia prostática benigna
- (vi) disfunción cardíaca
- (vii) estados inmunosupresores inhibidores como infecciones por VIH
- (viii) trastornos neuropatológicos como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados con poliglutamina
- (ix) estados patológicos que pueden tratarse potenciando la expresión génica endógena así como potenciando la expresión transgénica en terapia génica.

Los compuestos según la presente invención pueden aplicarse comercialmente para el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades de comportamiento benigno y maligno tal como se describen en la presente memoria, tales como, por ejemplo, enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis y/o trastornos que responden a diferenciación celular, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

En el contexto de sus propiedades, funciones y utilidades mencionadas en la presente memoria, se espera que los compuestos según la presente invención se distingan por efectos valiosos y deseables relacionados con las mismas, tales como por ejemplo por baja toxicidad, superior biodisponibilidad en general (tal como por ejemplo buena absorción entérica), superior ventana terapéutica, ausencia de efectos secundarios significativos y/o efectos beneficiosos adicionales relacionados con su idoneidad terapéutica y farmacéutica (por ejemplo, comportamiento de solubilidad).

La presente invención incluye asimismo unos compuestos para su utilización en el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen uno de los estados, las afecciones, los trastornos o las enfermedades mencionados anteriormente. El método comprende que una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según esta invención, que funciona inhibiendo histona desacetilasas y, en general, modulando la acetilación de proteínas, que induce diversos efectos celulares, en particular inducción o represión de la expresión génica, detención de la proliferación celular, inducción de diferenciación celular y/o inducción de apoptosis, se administre al sujeto que necesita tal tratamiento.

La invención incluye asimismo unos compuestos para su utilización en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, particularmente las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como por ejemplo neoplasia celular o enfermedades diferentes de neoplasia celular tal como se indicó anteriormente, en mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen las mismas, que comprende administrar a dichos mamíferos que necesitan el mismo una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según la presente invención.

La presente invención incluye además compuestos útiles para modular la acetilación de proteínas, expresión génica, proliferación celular, diferenciación celular y/o apoptosis *in vivo* en enfermedades mencionadas anteriormente, en particular cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más de los compuestos según esta invención, que funciona inhibiendo histona desacetilasas.

La presente invención proporciona además compuestos para su utilización en la regulación de la actividad promotora endógena o heteróloga poniendo en contacto la célula con un compuesto según esta invención.

La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxis y/o la mejora de las enfermedades, los trastornos, las afecciones y/o los estados mencionados en la presente memoria.

La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que se emplean para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y/o trastornos que responden o son sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, particularmente las enfermedades mencionadas anteriormente, tales como por ejemplo neoplasia celular o enfermedades diferentes de neoplasia celular tal como se indicó anteriormente.

La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que presentan actividad inhibidora de histona desacetilasas.

5 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para inhibir o tratar neoplasia celular, tal como neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, cáncer.

10 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden a la detención del crecimiento celular aberrante, tales como por ejemplo enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente en la presente memoria.

15 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para tratar, prevenir o mejorar trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente en la presente memoria.

20 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para tratar, prevenir o mejorar trastornos que responden a la inducción de diferenciación, tales como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente en la presente memoria.

30 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse para tratar, prevenir o mejorar neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente en la presente memoria.

35 La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad diferente de neoplasia celular y sensible al tratamiento con inhibidor de histona desacetilasas, tal como las enfermedades no malignas mencionadas anteriormente.

La invención se refiere además a la utilización de los compuestos según la presente invención para la producción de composiciones farmacéuticas para inhibir la actividad histona desacetilasa en el tratamiento de enfermedades que responden a dicha inhibición o a las consecuencias funcionales de la misma.

40 La invención se refiere además a compuestos útiles en el tratamiento, la prevención o la mejora de las enfermedades, los trastornos, las afecciones y/o los estados mencionados en la presente memoria en un mamífero, en particular un paciente humano, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más compuestos según la presente invención a dicho mamífero que lo necesita.

45 La invención se refiere además a los compuestos según esta invención para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente las enfermedades mencionadas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos según esta invención y excipientes y/o compuestos auxiliares farmacéuticamente aceptables.

55 La invención se refiere además a una combinación que comprende uno o más de los compuestos según esta invención y un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades (hiper)proliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente en la presente memoria.

60 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según esta invención que presentan actividad inhibidora de histona desacetilasas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según esta invención que presentan actividad inductora de apoptosis.

65 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según esta invención que presentan actividad anti-proliferativa.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas según esta invención que presentan actividad inductora de la diferenciación celular.

La invención se refiere además a la utilización de una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos según esta invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como por ejemplo un envase comercial, para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas.

Adicionalmente, la invención se refiere a un artículo de fabricación, que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para inhibir los efectos de histona desacetilasas, mejorar los síntomas de un trastorno mediado por histona desacetilasas y en el que el material de envasado comprende una etiqueta o prospecto que indica que el agente farmacéutico es útil para prevenir o tratar trastornos mediados por histona desacetilasas, y en el que dicho agente farmacéutico comprende uno o más compuestos según la invención. El material de envasado, la etiqueta y el prospecto son análogos por lo demás o se asemejan a lo que se considera generalmente como material de envasado, etiquetas y prospectos convencionales para productos farmacéuticos que presentan utilidades relacionadas.

Las composiciones farmacéuticas según esta invención se preparan mediante procedimientos que se conocen *per se* y son familiares para el experto en la materia. Como composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se emplean o bien como tales, o bien preferentemente en combinación con excipientes y/o productos auxiliares farmacéuticos adecuados, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, comprimidos oblongos, supositorios, parches (por ejemplo como TTS), emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando el contenido en compuesto activo ventajosamente entre el 0,1 y el 95% y en los que, mediante la elección apropiada de los productos auxiliares y/o excipientes, puede conseguirse una forma de administración farmacéutica (por ejemplo, una forma de liberación retardada o una forma entérica) adecuada exactamente para el compuesto activo y/o para el comienzo deseado de la acción.

El experto en la materia está familiarizado con los productos auxiliares, vehículos, excipientes, diluyentes, vehículos o adyuvantes que son adecuados para las composiciones, preparaciones o formulaciones farmacéuticas deseadas debido a su conocimiento de experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases de pomada y otros excipientes de compuestos activos, pueden utilizarse por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes, colorantes, agentes complejantes o promotores de la permeación.

La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas o combinaciones según la invención puede realizarse de cualquiera de los modos de administración generalmente aceptados disponibles en la técnica. Los ejemplos ilustrativos de modos de administración adecuados incluyen administración intravenosa, oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica y rectal. Se prefieren la administración oral e intravenosa.

Para el tratamiento de dermatosis, los compuestos según esta invención se administran en particular en forma de aquellas composiciones farmacéuticas que son adecuadas para aplicación tópica. Para la producción de las composiciones farmacéuticas, los compuestos de la invención (= compuestos activos) se mezclan preferentemente con productos auxiliares farmacéuticos adecuados y se procesan adicionalmente para dar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, aceites, pomadas, pomadas grasas, cremas, pastas, geles o disoluciones.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se preparan mediante procedimientos conocidos *per se*. La dosificación de los compuestos de la invención (= compuestos activos) se lleva a cabo en el orden de magnitud habitual para inhibidores de histona desacetilasas. Las formas de aplicación tópicas (tales como pomadas) para el tratamiento de dermatosis contienen por tanto los compuestos activos en una concentración de, por ejemplo, el 0,1-99%. La dosis habitual en el caso de tratamiento sistémico (por vía oral) puede ser de entre 0,03 y 60 mg/kg al día, la (i.v.) puede ser de entre 0,03 y 60 mg/kg/h. En otra realización, la dosis habitual en el caso de tratamiento sistémico (por vía oral) es de entre 0,3 y 30 mg/kg al día, la (i.v.) es de entre 0,3 y 30 mg/kg/h. La elección del régimen de dosificación óptimo y de la duración de la medicación, particularmente la dosis óptima y la manera de administración de los compuestos activos necesarios en cada caso puede determinarla un experto en la materia basándose en su conocimiento de experto.

Dependiendo de la enfermedad particular, que va a tratarse o prevenirse, opcionalmente pueden administrarse conjuntamente agentes activos terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o prevenir esa enfermedad, con los compuestos según la presente invención. Tal como se utiliza en la presente memoria, se sabe que los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular son apropiados para la enfermedad que está tratándose.

Por ejemplo, pueden combinarse compuestos según esta invención con uno o más agentes terapéuticos convencionales o radiación utilizada para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Por tanto, en una realización particular pueden combinarse compuestos según esta invención con uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tal como por ejemplo con uno o más agentes anticancerígenos específicos de diana y/o quimioterápicos conocidos en la técnica tal como se describe a continuación, y/o radiación.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos quimioterápicos conocidos utilizados frecuentemente en terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a (i) agentes alquilantes/carbamilantes tales como ciclofosfamida (Endoxan®), ifosfamida (Holoxan®), tiotepa (tiotepa Lederle®), melfalán (Alkeran®) o cloroetilnitrosourea (BCNU); (ii) derivados de platino como cis-platino (Platinex® BMS), oxaliplatino o carboplatino (Cabroplat® BMS); (iii) agentes antimitóticos/inhibidores de tubulina tales como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina), taxanos tales como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) y análogos así como nuevas formulaciones y conjugados de los mismos, epotilonas tales como epotilona B (Patupilone®), azaepotilona (Ixabepilone®) o ZK-EPO, un análogo de epotilona B completamente sintético; (iv) inhibidores de la topoisomerasa tales como antraciclinas (de las que se muestran como ejemplo doxorubicina/Adriblastin®), epipodofilotoxinas (de las que se muestran como ejemplo etopósido/Etopophos®) y camptotecina y análogos de camptotecina (de los que se muestran como ejemplo irinotecán/Camptosar® o topotecán/Hycamtin®); (v) antagonistas de pirimidina tales como 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (Xeloda®), arabinosilcitosina/citarabina (Alexan®) o gemcitabina (Gemzar®); (vi) antagonistas de purina tales como 6-mercaptopurina (Puri-Nethol®), 6-tioguanina o fludarabina (Fludara®) y finalmente (vii) antagonistas de ácido fólico tales como metotrexato (Farmitrexat®) o premetrexed (Alimta®).

Los ejemplos de clases de fármacos anticancerígenos específicos de diana utilizados en el tratamiento contra el cáncer experimental o convencional incluyen, pero no se limitan a (i) inhibidores de cinasa tal como por ejemplo imatinib (Glivec®), ZD-1839/gefitinib (Iressa®), Bay43-9006 (sorafenib), SU11248/sunitinib (Sutent®) u OSI-774/erlotinib (Tarceva®); (ii) inhibidores de proteasoma tales como PS-341/bortezomib (Velcade®); (iii) inhibidores de la proteína de choque térmico 90 como 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (iv) agentes de selección como diana vasculares (VTA) como combretastina A4 fosfato o AVE8062/AC7700 y fármacos antiangiogénicos como los anticuerpos frente a VEGF, tales como bevacizumab (Avastin®) o inhibidores de la KDR tirosina cinasa tales como PTK787/ZK222584 (vatalanib); (v) anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab (Herceptin®) o rituximab (MabThera/Ribixan®) o alemtuzumab (Campath®) o tositumab (Bexxar®) o C225/cetuximab (Erbix®) o avastina (véase anteriormente) así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) o ibritumomab tiuxetano (Zevalin®), y fragmentos de anticuerpos; así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos; (vi) compuestos terapéuticos a base de oligonucleótidos como G-3139/oblimersen (Genasense®); (vii) agonistas de receptores de tipo “peaje” (“Toll”)/TLR 9 como Promune®, agonistas de TLR 7 como imiquimod (Aldara®) o isatoribina y análogos de los mismos o agonistas de TLR 7/8 como resiquimod así como ARN inmunoestimulador como agonistas de TLR 7/8; (viii) inhibidores de proteasa (ix) compuestos terapéuticos hormonales tales como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno o raloxifeno), anti-andrógenos (por ejemplo, flutamida o casodex), análogos de LHRH (por ejemplo, leuprolida, goserelina o triptorelina) e inhibidores de aromatasa.

Otros agentes anticancerígenos específicos de diana conocidos que pueden utilizarse para terapia de combinación incluyen bleomicina, retinoides tales como ácido retinoico todo trans (ARTT), inhibidores de la ADN metiltransferasa tales como el derivado de 2-desoxicitidina decitabina (Docagen®) y 5-azacitidina, alanosina, citocinas tales como interleucina-2, interferones tales como interferón $\alpha 2$ o interferón- γ , agonistas de receptores de muerte, tales como TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, agonistas de TNF-R y FasL, y finalmente inhibidores de histona desacetilasas diferentes de los compuestos según la invención tales como SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, depsipéptido/FK228, NVP-LBH589, NVP-LAQ824, ácido valproico (VPA) y butiratos.

Como agentes anticancerígenos a título de ejemplo para su utilización en combinación con los compuestos según esta invención en los tratamientos conjuntos mencionados en la presente memoria puede mencionarse cualquiera de los siguientes fármacos, sin limitarse a los mismos, 5 FU, actinomicina D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICINA, ADAPALENO, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINA, AMINOGLUTETIMIDA, AMIPRILOSA, AMRUBICINA, ANASTROZOL, ANCITABINA, ARTEMISININA, AZATIOPRINA, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINA, BEVACIZUMAB, BEXXAR, BICALUTAMIDA, BLEOMICINA, BORTEZOMIB, BROXURIDINA, BUSULFANO, CAMPATH, CAPECITABINA, CARBOPLATINO, CARBOCUONA, CARMUSTINA, CETRORELIX, CLORAMBUCILO, CLORMETINA, CISPLATINO, CLADRIBINA, CLOMIFENO, CICLOFOSFAMIDA, DACARBAZINA, DACLIZUMAB, DACTINOMICINA, DAUNORUBICINA, DECITABINA, DESLORELINA, DEXRAZOXANO, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINA, DOXORUBICINA, DROLOXIFENO, DROSTANOLONA, EDELFO-SINA, EFLORNITINA, EMITEFUR, EPIRUBICINA, EPITIOSTANOL, EPTAPLATINO, ERBITUX, ERLOTINIB, ESTRAMUSTINA, ETOPÓSIDO, EXEMESTANO, FADROZOL, FINASTERIDA, FLOXURIDINA, FLUCITOSINA, FLUDARABINA, FLUOROURACILO, FLUTAMIDA, FORMESTANO, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINA, FULVESTRANT, GEFITINIB, GENASENSE, GEMCITABINA, GLIVEC, GOSERELINA, GUSPERIMUS, HERCEPTINA, IDARUBICINA, IDOXURIDINA, IFOSFAMIDA, IMATINIB, IMPROSULFANO, INFLIXIMAB, IRINOTECÁN, IXABEPILONA, LANREOTIDA, LETROZOL, LEUPRORELINA, LOBAPLATINO, LOMUSTINA, LUPROLIDA, MELFALÁN, MERCAPTOPURINA, METOTREXATO, METUREDEPA, MIBOPLATINO, MIFEPRISTONA, MILTEFOSINA, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONA, MITOLACTOL, MITOMICINA, MITOXANTRONA, MIZORIBINA, MOTEXAFINA, MYLOTARG, NARTOGRASTIM, NEBAZUMAB, NEDAPLATINO, NILUTAMIDA, NIMUSTINA, OCTREOTIDA, ORMELOXIFENO, OXALIPLATINO, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PATUPILONA, PEGASPARGASA, PEGFILGRASTIM, PEMETREXED, PENTETREOTIDA, PENTOSTATINA, PERFOSFAMIDA, PIPOSULFANO, PIRARUBICINA, PLICAMICINA, PREDNIMUSTINA, PROCARBAZINA, PROPAGERMANIO, CLORURO DE PROSPIDIO, RALOXIFENO, RALTITREXED, RANIMUSTINA, RANPIRNASA, RASBURICASA, RAZOXANO, RITUXIMAB, RIFAMPICINA, RITOSULFANO, ROMURTIDA, RUBOXISTAURINA, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATINO, SIROLIMUS, SOBUZOXANO, SORAFENIB, ESPIROMUSTINA, ESTREPTOZOCINA, SUNITINIB, TAMOXIFENO, TASONERMINA, TEGAFUR, TEMOPORFINA, TEMOZOLOMIDA, TENIPÓSIDO, TESTOLACTONA, TIOTEPA, TIMALFASINA, TIAMIPRI-

NA, TOPOTECÁN, TOREMIFENO, TRAIL, TRASTUZUMAB, TREOSULFANO, TRIAZICUONA, TRIMETREXATO, TRIPTORELINA, TROFOSFAMIDA, UREDEPA, VALRUBICINA, VATALANIB, VERTEPORFINA, VINBLASTINA, VINCRISTINA, VINDESINA, VINOELBINA, VOROZOL y ZEVALIN.

5 Los agentes anticancerígenos mencionados anteriormente en la presente memoria como parejas de combinación de los compuestos según esta invención pretenden incluir derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como por ejemplo sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 El experto en la materia es consciente basándose en su conocimiento de experto de la clase, la(s) dosificación/dosificaciones diaria(s) total(es) y la(s) forma(s) de administración del/de los agente(s) terapéutico(s) adicional(es) administrado(s) conjuntamente. Dicha(s) dosificación/dosificaciones diaria(s) total(es) puede(n) variar dentro de un amplio intervalo.

15 En la puesta en práctica de la presente invención y dependiendo de los detalles, las características o los fines de sus utilizaciones mencionados anteriormente, los compuestos según la presente invención pueden administrarse en terapia de combinación de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonados (tal como por ejemplo como formas farmacéuticas unitarias combinadas, como formas farmacéuticas unitarias separadas, como formas farmacéuticas unitarias diferenciadas adyacentes, como combinaciones fijadas o no fijadas, como kit de partes o como mezclas) con uno o más compuestos terapéuticos convencionales, en particular, agentes anticancerígenos 20 conocidos en la técnica (agentes anticancerígenos específicos de diana y/o quimioterápicos), tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados anteriormente.

En este contexto, la presente invención se refiere además a una combinación que comprende

25 un primer principio activo, que es por lo menos un compuesto según esta invención, y

un segundo principio activo, que es por lo menos un compuesto terapéutico convencional conocido en la técnica, por ejemplo un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados anteriormente en la presente memoria,

30 para su utilización separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada en el tratamiento, tal como por ejemplo en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente memoria.

35 El término “combinación” según esta invención puede estar presente como una combinación fijada, una combinación no fijada o un kit de partes.

A “combinación fijada” se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una única entidad. Un ejemplo de una 40 “combinación fijada” es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fijada” es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en mezcla.

45 Un “kit de partes” se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de un “kit de partes” es una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes del kit de partes pueden administrarse de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonados.

50 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende

un primer principio activo, que es por lo menos un compuesto según la invención, y

55 un segundo principio activo, que es por lo menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados anteriormente en la presente memoria, y opcionalmente,

un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

60 para su utilización separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada en el tratamiento, tal como por ejemplo en el tratamiento de enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, particularmente enfermedades (hiper)proliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente memoria, como neoplasia benigna o maligna, especialmente cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas 65 anteriormente.

La presente invención se refiere además a un producto de combinación que comprende

- a.) por lo menos un compuesto según esta invención formulado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y
- b.) por lo menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los mencionados anteriormente en la presente memoria, formulado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un kit de partes que comprende una preparación de un primer principio activo, que es un compuesto según esta invención, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; una preparación de un segundo principio activo que es un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como uno de los mencionados anteriormente, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; para utilización simultánea, concurrente, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en el tratamiento. Opcionalmente, dicho kit comprende instrucciones para su utilización en el tratamiento, por ejemplo para tratar enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, tales como por ejemplo neoplasia celular o enfermedades diferentes de neoplasia celular tal como se indicó anteriormente, particularmente cáncer, tal como por ejemplo cualquiera de las enfermedades cancerígenas descritas anteriormente.

La presente invención se refiere además a una preparación combinada que comprende por lo menos un compuesto según esta invención y por lo menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica para administración simultánea, concurrente, secuencial o separada.

Con respecto a esto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que presentan actividad inhibidora de histona desacetilasas.

También con respecto a esto, la presente invención se refiere además a combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o kits según la presente invención que presentan actividad inductora de apoptosis y/o anti-(hiper)proliferativa.

Además, la presente invención se refiere además a un método para tratar en terapia de combinación enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, tales como por ejemplo las mencionadas anteriormente, por ejemplo trastornos y/o enfermedades (hiper)proliferativas que responden a la inducción de apoptosis, como cáncer, en un paciente que comprende administrar una combinación, composición, formulación, preparación o kit tal como se describe en la presente memoria a dicho paciente que lo necesita.

Además, la presente invención se refiere además a un método para tratar enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, tales como por ejemplo cáncer, en un paciente que comprende administrar en terapia de combinación de manera separada, simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según esta invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad farmacéuticamente activa y terapéuticamente eficaz y tolerable de uno o más agentes anticancerígenos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo uno o más de los mencionados en la presente memoria, a dicho paciente que lo necesita.

Además adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar trastornos y/o enfermedades (hiper)proliferativas que responden a la inducción de apoptosis, tal como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas en la presente memoria, en un paciente que comprende administrar de manera separada, simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada a dicho paciente que lo necesita una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según la presente invención, y una cantidad de por lo menos un segundo compuesto activo, siendo dicho por lo menos un segundo compuesto activo un agente terapéutico convencional, particularmente por lo menos un agente anticancerígeno conocido en la técnica, tal como por ejemplo uno o más de los agentes anticancerígenos específicos de diana y quimioterápicos mencionados en la presente memoria, en el que las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

Además aún adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o mejorar trastornos y/o enfermedades (hiper)proliferativas que responden a la inducción de apoptosis, tal como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, cáncer, particularmente cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas en la presente memoria, en un paciente que comprende administrar una combinación según la presente invención.

Además, la presente invención se refiere además a la utilización de una composición, combinación, formulación, preparación o kit según esta invención en la fabricación de un producto farmacéutico, tal como por ejemplo un medicamento o un envase comercial, para tratar, prevenir o mejorar enfermedades que responden o sensibles a la inhibición de histona desacetilasas, particularmente las enfermedades mencionadas en la presente memoria, tal como por ejemplo neoplasia benigna o maligna, particularmente, cáncer.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más compuestos de la presente invención junto con instrucciones para su utilización simultánea, concurrente, secuencial o separada con uno o más agentes anticancerígenos específicos de diana y/o quimioterápicos, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que consiste esencialmente en uno o más compuestos de la presente invención como único principio activo junto con instrucciones para su utilización simultánea, concurrente, secuencias o separada con uno o más agentes anticancerígenos específicos de diana y/o quimioterápicos, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en la presente memoria.

La presente invención se refiere además a un envase comercial que comprende uno o más agentes anticancerígenos específicos de diana y/o quimioterápicos, tales como por ejemplo cualquiera de los mencionados en la presente memoria, junto con instrucciones para su utilización simultánea, concurrente, secuencial o separada con uno o más compuestos según la presente invención.

Las composiciones, combinaciones, preparaciones, formulaciones, kits o envases mencionados en el contexto de la terapia de combinación según esta invención pueden incluir también más de uno de los compuestos según esta invención y/o más de uno de los agentes anticancerígenos conocidos en la técnica mencionados.

El primer y segundo principio activo de una combinación o kit de partes según la invención pueden proporcionarse como formulaciones separadas (es decir, independientemente entre sí), que posteriormente se juntan para su utilización simultánea, separada o cronológicamente escalonada en terapia de combinación; o se envasan y presentan juntas como componentes separados de un grupo de combinación para su utilización simultánea, concurrente, secuencial, separada o cronológicamente escalonada en terapia de combinación.

El tipo de formulación farmacéutica del primer y segundo principio activo de una combinación o kit de partes según esta invención puede ser similar, es decir, ambos componentes se formulan en cápsulas o comprimidos separados, o pueden ser diferentes, es decir, adecuadas para diferentes formas de administración, tal como por ejemplo un principio activo se formula como comprimido o cápsula y el otro se formula por ejemplo para administración intravenosa.

Las cantidades del primero y segundo principios activos de las combinaciones, composiciones o kits según esta invención pueden comprender juntas una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento, profilaxis o mejora de una enfermedad que responde o sensible a la inhibición de histona desacetilasas, tales como, por ejemplo, una de las enfermedades mencionadas en la presente memoria, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, particularmente cáncer, como una cualquiera de las enfermedades cancerígenas mencionadas en la presente memoria.

Además, los compuestos según la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento pre o posquirúrgico del cáncer.

Además adicionalmente, los compuestos según la presente invención pueden utilizarse en combinación con radioterapia, en particular para sensibilizar a los pacientes con cáncer hacia la radioterapia convencional.

Una combinación según esta invención puede referirse a una composición que comprende tanto el/los compuesto(s) según esta invención como el/los otro(s) agente(s) anti-cancerígeno(s) activo(s) en una combinación fijada (forma farmacéutica unitaria fijada), o un grupo de medicamentos que comprende los dos o más principios activos como formas farmacéuticas separadas diferenciadas (combinación no fijada). En el caso de un grupo de medicamentos que comprenden los dos o más principios activos, los principios activos se envasan preferentemente en blíster que son adecuados para mejorar el cumplimiento.

Cada blister contiene preferentemente los medicamentos que van a tomarse en un día de tratamiento. Si los medicamentos van a tomarse en diferentes momentos del día, los medicamentos pueden disponerse en diferentes secciones en el blister según los diferentes intervalos de momentos del día en los que van a tomarse los medicamentos (por ejemplo, por la mañana y por la noche o por la mañana, mediodía y por la noche). Las cavidades del blister para los medicamentos que van a tomarse juntos en un momento particular del día se acomodan en el intervalo respectivo de momentos del día. Naturalmente, los diversos momentos del día se colocan también en el blister de un modo claramente visible. Naturalmente, también es posible indicar por ejemplo un periodo en el que van a tomarse los medicamentos, por ejemplo estableciendo los momentos.

Las secciones diarias pueden representar una línea del blister, y los momentos del día se identifican entonces en secuencia cronológica en esta columna.

Los medicamentos que deben tomarse juntos en un momento particular del día se colocan juntos en el momento apropiado en el blister, preferentemente separados una estrecha distancia, permitiéndoles que se empujen hacia fuera del blister fácilmente, y que presentan el efecto de que no se olvide la extracción de la forma farmacéutica del blister.

*Investigaciones biológicas**Aislamiento de la actividad HDAC de núcleos de células HeLa*

- 5 Se aísla la actividad HDAC de extractos nucleares de HeLa según un procedimiento original descrito por Dignam *et al.* (Nud. Acids Res. 11, p. 1475, 1983). En resumen, se resuspenden núcleos aislados de células HeLa (CIL SA, Seneffe, Bélgica) en tampón C (Hepes 20 mM pH 7,9, glicerol al 25% v:v, NaCl 0,42 M, MgCl₂ 1,5 M, EDTA 0,2 mM, PefaBloc 0,5 mM y DTT 0,5 mM) y se agitan durante 30 min. en hielo. Tras la centrifugación, se dializa el sobrenadante frente a tampón D (Tris HCl 40 mM pH 7,4, KCl 100 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM y glicerol al 25% v:v) durante 5 h a 4°C. Tras la diálisis y la centrifugación, se guarda el sobrenadante en alícuotas a -80°C y se utiliza para el análisis de inmunotransferencia de tipo Western así como el ensayo enzimático tal como se describe a continuación.

Aislamiento de rHDAC1

- 15 HDAC1 humana fusionada con el epítipo flag se expresa de manera estable en células Hek293. Tras el cultivo en masa en DMEM con complementos y suero de ternero fetal al 2%, se lisan las células y se purifica flag-HDAC1 mediante cromatografía de afinidad en M2-agarosa tal como se describe (Sigma Art. N° A-2220). Se analizan las fracciones de la purificación mediante inmunotransferencia de tipo Western así como para determinar la actividad enzimática tal como se describe a continuación.

Ensayo fluorimétrico de la actividad HDAC

- 25 Se realiza el ensayo de la actividad de la enzima HDAC tal como se describe por Wegener *et al.* (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003). En resumen, se añaden 40 µl de una dilución 1:100 (= 0,4 µl) de extracto nuclear de HeLa (mezcla de HDAC clase I y II), 29 µl de tampón de enzima (Tris HCl 15 mM pH 8,1, EDTA 0,25 mM, NaCl 250 mM, glicerol al 10% v:v) y 1 µl de compuesto de prueba a un pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos y se inicia la reacción mediante la adición de 30 µl de sustrato (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; concentración final 25 µM y volumen final 100 µl). Tras la incubación durante 90 min. a 30°C, se termina la reacción mediante la adición de 25 µl de disolución de parada (Tris HCl 50 mM pH 8, NaCl 100 mM, tripsina 0,5 mg/ml y TSA 2 µM). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 40 min. adicionales, se mide la fluorescencia utilizando un contador de marcadores múltiples Victor 1420 de Wallac (Ex. 355 nm, Em. 460 nm) para la cuantificación de AMC (7-amino-4-metilcumarina) generada mediante la escisión con tripsina del péptido desacetilado. Para el cálculo de valores de CI₅₀, se fija la fluorescencia en pocillos sin el compuesto de prueba (DMSO al 1%, control negativo) como actividad enzimática del 100% y se fija la fluorescencia en pocillos con TSA 2 µM (control positivo) a una actividad enzimática del 0%. Se determinan los correspondientes valores de CI₅₀ de los compuestos para determinar la actividad inhibidora de HDAC a partir de las curvas concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

- 40 Se realiza el ensayo enzimático de HDAC1 con ligeras modificaciones con proteína recombinante flag-HDAC1 aislada de lisados de células HEK293. Se incuban aproximadamente 14 ng/pocillo de flag-HDAC1 con sustrato Ac-NH-GGK(Ac)-AMC 6 µM durante 3 h a 30°C. Se realizan la terminación de la reacción y todas las etapas adicionales tal como se describió para los extractos nucleares de células HeLa como fuente para determinar la actividad enzimática de HDAC.

- 45 Los valores inhibidores representativos (expresados mediante valores de CI₅₀) de la actividad HDAC derivada de los extractos nucleares de células HeLa para los compuestos según la presente invención se deducen de la siguiente tabla 1, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA 1

Actividad inhibidora de HDAC

Compuesto	CI ₅₀
1 a 7	Los valores de CI ₅₀ de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,75 nM hasta 7,5 µM
8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 a 34, 35, 36 a 38, 40 a 48, 50 a 52, 53, 54 a 59, 60, 61, 62 y 63	Los valores de CI ₅₀ de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,32 nM hasta 10 µM
64 a 68, 70 a 85, 89 a 108	Los valores de CI ₅₀ de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 1,7 nM hasta 32 µM

Valores inhibidores representativos (expresados mediante valores de CI_{50}) de la actividad rHDAC1 para los compuestos según la presente invención se deducen de la siguiente tabla 1a, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA 1a

Compuesto	CI_{50}
1 a 12, 14, 16 a 68, 70 a 85, 89 a 108	Los valores CI_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 1 nM hasta 0,94 μ M

Ensayo de acetilación de histona H3 celular

Para evaluar la eficacia celular de un inhibidor de histona desacetilasa *in vitro*, se establece un ensayo en placas de 96 pocillos de fondo transparente negro y se optimiza para su utilización en la plataforma "ArrayScan II" de Cellomics para un cálculo cuantitativo de la acetilación de histonas. El protocolo utiliza un anticuerpo de conejo policlonal, que se une específicamente a lisina acetilada 9 + 14 de histona H3 humana en células fijadas con un anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con Alexa Fluor 488 utilizado para la contratinción (modificado de Braunger *et al.* AACR annual conference 2003, Resumen 4556). Se siembran en placa 5×10^3 células de carcinoma cervicouterino HeLa/pocillo (ATCC CCL-2) en 200 μ l de medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero de ternero fetal al 10% en el día 1 en placas de visión Packard y se incuban durante 24 h en condiciones de cultivo celular convencionales. En el día 2, se añaden 2 μ l de compuesto de prueba (100x concentración final) y se continúa la incubación durante 24 h adicionales. En el día 3, se desecha el medio de cultivo y se fijan las células unidas durante 15 min. a temperatura ambiente mediante la adición de 100 μ l de tampón de fijación (formaldehído al 3,7% v:v en solución salina tamponada con fosfato/PBS). Tras desechar el tampón de fijación y un lavado con PBS, se permeabilizan las células a temperatura ambiente mediante la adición de 100 μ l/pocillo de tampón de permeabilización (NaCl 30,8 mM, Na_2HPO_4 0,54 mM, KH_2PO_4 0,31 mM, Triton X-100 al 5% v:v) durante 15 min. a temperatura ambiente. Tras desechar el tampón de permeabilización y lavar dos veces con 100 μ l/pocillo de disolución de bloqueo (PBS con Tween 20 al 0,05% v:v y leche en polvo al 5% p:v) a temperatura ambiente, se añade el 1° anticuerpo (anticuerpo anti-K9+14 histona H3, Calbiochem N° 382158) en disolución de bloqueo (50 μ l/pocillo). Tras la incubación durante 1 h a 37°C, se lavan los pocillos dos veces a temperatura ambiente con 100 μ l/pocillo de disolución de bloqueo antes de la adición del 2° anticuerpo (anticuerpo de cabra anti-conejo Alexa Fluor 488; MoBiTec N° A-11008) en disolución de bloqueo (50 μ l/pocillo). Tras la incubación adicional durante 1 h a 37°C, se lavan los pocillos dos veces con 100 μ l/pocillo de disolución de bloqueo a temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 100 μ l/pocillo de PBS y se realiza el análisis de imágenes en la plataforma "ArrayScan II" de Cellomics. Para el cálculo de valores de CE_{50} , se toma la fluorescencia nuclear en células tratadas con y sin un inhibidor de HDAC de referencia (por ejemplo NVP-LBH-589) como control positivo y negativo. Para la determinación de CE_{50} , se determina el porcentaje de células positivas y se realiza el cálculo de CE_{50} a partir de curvas de concentración-efecto por medio de una regresión no lineal.

Los valores representativos de la potencia celular de acetilación de histona H3 (expresados mediante valores de CE_{50}) para los compuestos según la presente invención se deducen de la siguiente tabla 2, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA 2

Compuesto	CE_{50} (μ M)
1 a 7	Los valores CE_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,28 hasta 5,3
8, 9, 10, 12, 16, 17, 18, 20 a 31,33, 34, 36 a 38, 42, 43, 45 a 47, 54, 56 a 59, 62 y 63	Los valores CE_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,027 hasta 4,4
64 a 68, 70 a 72, 74 a 78, 81, 90, 96 a 99, 102, 104, 106 a 108,	Los valores CE_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,0052 hasta 5,8

Ensayo de citotoxicidad celular

Se evalúa la actividad anti-proliferativa de los compuestos inhibidores de histona desacetilasas tal como se describe en la presente memoria con la línea de células de carcinoma cervicouterino HeLa (ATCC CCL2) utilizando el ensayo de viabilidad celular con azul de alamar (resazurina) (O'Brien *et al.* Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000). Se reduce resazurina para dar resorufina fluorescente mediante la actividad deshidrogenasa celular, correlacionándose con célu-

las en proliferación viables. Se disuelven los compuestos de prueba como disoluciones 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyen posteriormente en etapas semilogarítmicas. Se siembran células HeLa en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 3000 células por pocillo en un volumen de 200 μ l por pocillo. 24 horas tras la siembra se añade 1 μ l de cada una de las diluciones de compuestos a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Se somete a prueba cada dilución de compuesto por cuadruplicado. Los pocillos que contienen células control no tratadas se llenan con 200 μ l de medio DMEM que contiene DMSO al 0,5% v:v. A continuación, se incuban las células con las sustancias durante 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene dióxido de carbono al 5%. Para determinar la viabilidad de las células, se añaden 20 μ l de una disolución de resazurina (Sigma; 90 mg/l). Tras 4 horas de incubación a 37°C, se mide la fluorescencia a una extinción de 544 nm y una emisión de 590 nm. Para el cálculo de la viabilidad celular, se fija el valor de emisión de las células no tratadas como la viabilidad del 100% y se fijan las tasas de emisión de las células tratadas en relación a los valores de las células no tratadas. Se expresan las viabilidades como valores en %. Se determinan los valores de CI_{50} correspondientes de los compuestos para determinar la actividad citotóxica a partir de curvas de concentración-efecto por medio de regresión no lineal.

Los valores representativos de potencia anti-proliferativa/citotóxica (expresados mediante valores de CI_{50}) para los compuestos según la presente invención se deducen de la siguiente tabla 3, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA 3

Compuesto	CI_{50} (μ M)
1 a 7	Los valores CI_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,078 hasta 2,3
8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 a 34, 36 a 52, 54 a 59, 60, 61, 62 y 63	Los valores CI_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,006 hasta 20
64 a 68, 70 a 85, 89 a 108	Los valores CI_{50} de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 0,014 hasta 6,7

Inducción de apoptosis

Se mide la inducción de apoptosis utilizando ELISA de detección de muerte celular (art. n° 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Alemania). Se siembran células A549 NSCLC en placas de fondo plano de 96 pocillos a una densidad de 3×10^3 células/pocillo en un volumen total de 100 μ l/pocillo. 24 horas tras la siembra, se añade 1 μ l de cada una de las diluciones de compuestos en DMEM en un volumen total de 100 μ l en cada pocillo (volumen final 200 μ l/pocillo). Se somete a prueba cada dilución de compuesto por lo menos por triplicado. Los pocillos que contienen células control no tratadas se llenan con 200 μ l de DMEM que contiene DMSO al 0,5% en volumen. Se incuban las células con el compuesto de prueba durante 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene dióxido de carbono al 5%. Como control positivo para la inducción de apoptosis, se tratan las células con cisplatino 50 μ M (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Alemania). Se retira el medio y se lisan las células en 200 μ l de tampón de lisis. Tras la centrifugación, tal como se describe por el fabricante, se procesan 10 μ l de lisado celular tal como se describe en el protocolo. Se calcula el grado de apoptosis tal como sigue: se fija la absorbancia a 405 nm obtenida con lisados de células tratadas con cisplatino 50 μ M como 100 ucp (unidades de cisplatino), mientras que se fija una absorbancia a 405 nm de 0,0 como 0,0 ucp. Se expresa el grado de apoptosis como ucp en relación al valor de 100 ucp alcanzado con los lisados obtenidos de células tratadas con cisplatino 50 μ M.

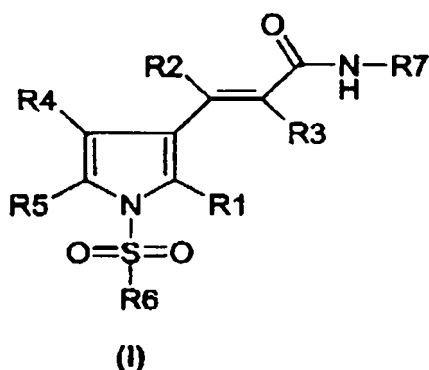
Los valores representativos de la potencia de inducción de apoptosis (expresados mediante valores de ucp) para los compuestos según la presente invención se deducen de la siguiente tabla 4, en la que los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

TABLA 4

Compuesto	ucp @ 10 μ M
1 a 10, 12, 16, 26 y 46	Los valores de ucp de estos compuestos enumerados están en el intervalo de desde 15,3 a 349,3

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace o alquileo C1-4,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,

en el que

R61 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, hidroxil-alquilo C1-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, tolilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, carbamoilo, sulfamoilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminocarbonilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo, -T2-N(R611) R612, -U-T3-N(R613) R814, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)-carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4 o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

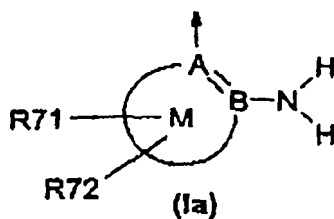
T3 es alquileo C2-4,

ES 2 327 269 T3

- R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxi-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4, alquil(C1-4)-carbonilo o alquil(C1-4)-sulfonilo
- R614 es hidrógeno o alquilo C1-4 o
- R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
- Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,
- T4 es un enlace o alquilenos C1-4,
- Het3 es 1N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,
- V es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-.
- T5 es un enlace o alquilenos C1-4,
- Het4 es 1N-(alquil C1-4)-piperidinilo o 1N-(alquil C1-4)-pirrolidinilo,
- R62 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
- Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,
- Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,
- Ah1 es un radical arilheteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando unidos dichos grupos arilo y heteroarilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ah1 por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original.
- Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha2 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha3 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- Ha4 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados parcialmente saturados que están compuestos por un anillo de benceno libre de heteroátomos y uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha4 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

2. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3, Ha4 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2, Ha3 o Ha4,

en el que

R61 es metilo, metoxilo, hidroxilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, di-metilaminosulfonilo, T2-N(R611)R612, -U-T3-N(R613)R614, -T4-Het3 o -V-T5-Het4, en los que

T2 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,

ES 2 327 269 T3

- R611 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,
- R612 es hidrógeno o metilo, o
- 5 R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
- Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4-metil-piperazino,
- 10 U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,
- vT3 es dimetileno o trimetileno,
- R613 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, acetilo o metilsulfonilo,
- 15 R614 es hidrógeno o metilo, o
- R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que
- 20 Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4-metil-piperazino,
- T4 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- 25 Het3 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo.
- V es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,
- T5 es un enlace, metileno, dimetileno o trimetileno,
- 30 Het4 es 1-metil-piperidinilo o 1-metil-pirrolidinilo,
- R62 es metilo,
- 35 Aa1 es 1,1'-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,
- Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,
- 40 Ah1 es un radical fenil-heteroarilo constituido por un grupo fenilo y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo; isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, estando unidos dichos grupos fenilo y heteroarilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ah1 por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,
- 45 Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- 50 Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo; benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzofurazanilo, benzotriazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxatinilo, cinnolinilo, indolizínilo y nftiridinilo, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha2 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- 55 Ha3 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por tiadiazolilo oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha3 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,
- 60 Ha4 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-
- 65

ES 2 327 269 T3

tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, cromenilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha4 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace;

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1-bifenil-3-ilo o 1,1'-bifenil-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo o fenil-piridinilo,

R61 es uno cualquiera seleccionado de entre 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, morfolin-4-il-metilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, (4-metil-piperazin-1-il)-metilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, pirrolidin-1-il-metilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, piperidin-1-il-metilo, 3-morfolin-4-il-propoxilo, 2-morfolin-4-il-etoxilo, 3-pirrolidin-1-il-propoxilo, 2-pirrolidin-1-il-etoxilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxilo, 3-(1-metil-piperidin-4-il)-propoxilo, 2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxilo, 3-piperazin-1-il-propoxilo, piperazin-1-il-etoxilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilamino-etilo, 3-dimetilamino-propilo, metilsulfonilamino, dimetilsulfamóilo, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo, metoxilo, (2-dimetilamino-etilamino)-carbonilo, (2-metoxi-etilamino)metilo, aminometilo, acetilamino-metilo, metilsulfonilamino-metilo, ciclopentilaminometilo, ciclopropilaminometilo e hidroximetilo

o bien

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Wh1 es piridinil-tiofenilo o bupiridilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

R61 es uno cualquiera seleccionado de entre metilsulfonilamino, acetamido, amino, dimetilamino, morfolino, piperidino, pirrolidino, 4-metil-piperazino, hidroxilo, trifluorometilo y metoxilo

o bien

Q1 es 3-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo, 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenilo,

3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, 4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-tiofenilo,

(1-metil-pirazol-4-il)-piridinilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-tiofenilo,

(2-metil-tiazol-4-il)-piridinilo,

3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, -4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-fenilo, 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo, 4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-fenilo,

3-(1-metil-indol-5-il)-fenilo o 4-(1-metil-indol-5-il)-fenilo;

o bien

Q1 es 3-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo, 4-[1N-(R61)-pirazol-4-il]-fenilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-tiofenilo,

[1N-(R61)-pirazol-4-il]-piridinilo,

3-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-(R61)-triazol-4-il]-fenilo,

en los que

R61 es uno cualquiera seleccionado de entre 3-morfolin-4-il-propilo, 2-morfolin-4-il-etilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilo, 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilo, 3-pirrolidin-1-il-propilo, 2-pirrolidin-1-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-piperidin-1-il-etilo, 2-dimetilamino-etilo y 3-dimetilamino-propilo;

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo;

y las sales de estos compuestos.

4. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4.

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace o alquileo C1-4,

o bien

Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1

o bien

Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,

en el que

R61 es alquilo C1-4, fenil-alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor, hidroxil-alquilo C1-4, alcoxi(C1-4)-alquilo C1-4, alquil(C1-4)-sulfonilamino, toilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, alquil(C1-4)-carbonilamino, carbamoilo, sulfamoilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminocarbonilo, mono o di-alquil(C1-4)-aminosulfonilo, -T2-N(R611) R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquileo C1-4,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxil-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

ES 2 327 269 T3

R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquileno C2-4,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-4, cicloalquilo C3-7, cicloalquil(C3-7)-metilo, hidroxi-alquilo C2-4 o alcoxi(C1-4)-alquilo C2-4,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-4, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-4, alcóxilo C1-4 o halógeno,

Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo,

que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,

Ah1 es un radical arilheteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, según lo cual dichos grupos arilo y heteroarilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ah1 por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,

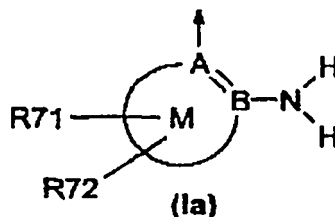
Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha2 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha3 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

5. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 está sustituido con R61 y/o R62 en el anillo terminal, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2 o Ah1.

en el que

R61 es alquilo C1-2, alcoxilo C1-2, halógeno, hidroxialquilo C1-2, alquil(C1-2)-sulfonilamino, alquil(C1-2)-carbonilamino, di-alquil(C1-2)-aminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614, en los que

T2 es un enlace o alquilenos C1-4 de cadena lineal,

R611 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R612 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

ES 2 327 269 T3

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-2)piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es alquileo C2-4 de cadena lineal,

R613 es hidrógeno, alquilo C1-2, cicloalquilo C3-5 o alcoxi(C1-2)-alquilo C2-3,

R614 es hidrógeno o alquilo C1-2, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,

R62 es alquilo C1-2,

Aa1 es 1,1'-bifen-3-ilo o 1,1'-bifen-4-ilo,

Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo tiofenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y tiofenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Hh1 por medio de dicho resto tiofenilo al grupo molecular original,

Ah1 es fenil-tiofenilo,

Ha1 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

Ha2 es un radical 3-(heteroaril)-fenilo o 4-(heteroaril)-fenilo cada uno constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo fenilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y fenilo están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha2 por medio de dicho resto fenilo al grupo molecular original,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

6. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Aa1 o Ah1, en el que

Aa1 es 1,1'-bifen-3-ilo o 1,1'-bifen-4-ilo,

Ah1 es fenil-tiofenilo,

ES 2 327 269 T3

R61 es hidroximetilo, metilsulfonilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminosulfonilo, -T2-N(R611)R612 o -U-T3-N(R613)R614; en los que

T2 es metileno, dimetileno o trimetileno,

R611 es metilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino,

U es -O- (oxígeno) o -C(O)NH-,

T3 es dimetileno o trimetileno,

R613 es metilo,

R614 es metilo, o

R613 y R614 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het2, en el que

Het2 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 está sustituido con R61 en el anillo terminal, y es Hh1 o Ha1, en el que

Hh1 es piridinil-tiofenilo,

Ha1 es 3-(piridinil)-fenilo o 4-(piridinil)-fenilo,

R61 es metoxilo o -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es un enlace,

R611 es hidrógeno o metilo,

R612 es hidrógeno o metilo, o

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino, piperidino, pirrolidino o 4N-metil-piperazino

o

Q1 es 3-(1N-metil-pirazolil)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazolil)-fenilo, 3-(1N-metil-indolil)-fenilo o 4-(1N-metil-indolil)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

7. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

ES 2 327 269 T3

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo constituido por

3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifen-4-ilo, 3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifen-3-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifen-4-ilo, 4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifen-3-ilo,

3'-(morfolin-4-il-metil)-bifen-3-ilo, 4'-(morfolin-4-il-metil)-bifen-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifen-3-ilo,

4'-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-bifen-3-ilo,

4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifen-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifen-3-ilo,

4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifen-3-ilo,

4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifen-3-ilo,

2'-dimetilaminometil-bifen-4-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifen-4-ilo,

2'-dimetilaminometil-bifen-3-ilo, 4'-dimetilaminometil-bifen-3-ilo,

3'-[(2-dimetilamino-etilamino)-carbonil]-bifen-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilaminocarbonil)-bifen-4-ilo,

4'-[(2-dimetilamino-etilaminocarbonil)-bifen-3-ilo,

2'-metilsulfonilamino-bifen-4-ilo, 3'-metilsulfonilamino-bifen-4-ilo, 4'-metilsulfonilamino-bifen-4-ilo,

4'-dimetilsulfamoil-bifen-4-ilo,

3'-acetamido-bifen-4-ilo, 4'-acetamido-bifen-4-ilo,

4'-(2-metoxi-etilamino)metil-bifen-3-ilo,

4'-ciclopropilaminometil-bifen-3-ilo,

3'-hidroximetil-bifen-4-ilo,

5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,

5-(1N-metil-pirazol-4-il)-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo, 5-[3(morfolin-4-il-metil)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)fenil]-tiofen-2-ilo,

5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-ilo,

5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo, 3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo,

4-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo, 3-[6-metoxi-piridin-3-il]-fenilo,

3-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo, 4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenilo, y

4-(1N-metil-indol-5-il)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

8. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es -T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

Q1 es uno cualquiera seleccionado de entre el grupo constituido por

4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifen-3-ilo,

4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifen-3-ilo,

4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifen-3-ilo,

4'-dimetilaminometil-bifen-4-ilo,

5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-ilo,

5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-ilo,

4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-fenilo,

4-[6-amino-piridin-3-il]-fenilo, y

4-(1N-metil-pirazol-4-il)-fenilo,

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

9. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1

en los que

R1 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

R2 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R3 es hidrógeno o alquilo C1-4,

R4 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4,

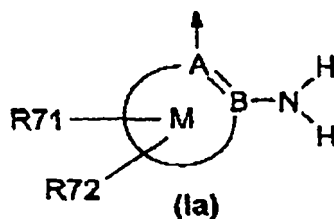
R5 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno o alcoxilo C1-4.

ES 2 327 269 T3

- R6 es -T1-Q1, en el que
- T1 es un enlace o alquileno C1-4,
- 5 o bien
- Q1 está sustituido con R61 y/o R62, y es Aa1, Hh1, Ha1, Ha2, Ha3 o Ah1
- o bien
- 10 Q1 no está sustituido, y es Ha2 o Ha3,
- en el que
- 15 R61 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxilo C1-4 completa o predominantemente sustituido con flúor o -T2-N(R611)R612, en el que
- T2 es un enlace o alquileno C1-4,
- 20 R611 es hidrógeno o alquilo C1-4,
- R612 es hidrógeno o alquilo C1-4, o
- R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que
- 25 Het1 es morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino, S,S-dioxo-tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino o 4N-(alquil C1-4)-piperazino,
- 30 R62 es alquilo C1-4, alcoxilo C1-4 o halógeno,
- Aa1 es un radical bisarilo constituido por dos grupos arilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,
- 35 Hh1 es un radical bisheteroarilo constituido por dos grupos heteroarilo, que se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que están unidos entre sí por medio de un enlace sencillo,
- 40 Ah1 es un radical aril-heteroarilo constituido por un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, y un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, estando unidos dichos grupos arilo y heteroarilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ah1 por medio de dicho resto heteroarilo al grupo molecular original,
- 45 Ha1 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 ó 6 miembros monocíclicos que comprenden uno o dos heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha1 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- 50 Ha2 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 9 ó 10 miembros bicíclicos condensados que comprenden uno, dos o tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha2 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- 55 Ha3 es un radical heteroarilarilo constituido por un grupo heteroarilo seleccionado de entre el grupo constituido por radicales heteroarilo de 5 miembros monocíclicos que comprenden tres o cuatro heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo arilo seleccionado de entre el grupo constituido por fenilo y naftilo, estando unidos dichos grupos heteroarilo y arilo entre sí por medio de un enlace sencillo, y estando unido Ha3 por medio de dicho resto arilo al grupo molecular original,
- 60
- 65

R7 es hidroxilo o Cyc1, en el que

Cyc1 es un sistema de anillo de fórmula Ia



en la que

A es C (carbono),

B es C (carbono),

R71 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

R72 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 o alcoxilo C1-4,

M con la inclusión de A y B es o bien un anillo Ar2 o bien un anillo Har2, en el que

Ar2 es un anillo de benceno,

Har2 es un anillo heteroaromático insaturado de 5 ó 6 miembros monocíclico que comprende de uno a tres heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre,

y las sales de estos compuestos.

10. Compuestos de fórmula I según la reivindicación 1

en los que

R1 es hidrógeno,

R2 es hidrógeno,

R3 es hidrógeno,

R4 es hidrógeno,

R5 es hidrógeno,

R6 es T1-Q1, en el que

T1 es un enlace,

o bien

Q1 es 3-[2-amino-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-amino-piridin-3-il]-fenilo, 3-[2-metoxi-piridin-3-il]-fenilo, 4-[2-metoxi-piridin-3-il]-fenilo

o bien

Q1 es 3'-(R61)-1,1'-bifen-4-ilo o 4'-(R61)-1,1'-bifen-4-ilo

o

Q1 es 3-[1N-metil-indol-5-il]-fenilo, 4-[1N-metil-indol-5-il]-fenilo, 3-[1N-metil-pirazol-4-il]-fenilo o 4-[1N-metil-pirazol-4-il]-fenilo,

en los que

R61 es -T2-N(R611)R612, en el que

T2 es alquileno C1-2,

R611 y R612 juntos y con la inclusión del átomo de nitrógeno, al que están unidos, forman un anillo heterocíclico Het1, en el que

Het1 es morfolino.

R7 es hidroxilo o 2-aminofenilo,

y las sales de estos compuestos.

11. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 que se selecciona de entre

1. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
2. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
3. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
4. (E)-3-{1-[4-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
5. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
6. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
7. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
8. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
9. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
10. (E)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
11. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
12. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
13. (E)-N-hidroxi-3-[3-(1-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
14. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
15. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
16. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
17. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3-(6-amino-piridin-3-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
18. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
19. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
20. (E)-N-hidroxi-3-(1-[3'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
21. (E)-N-hidroxi-3-[1-(2-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
22. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
23. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida
24. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico,

ES 2 327 269 T3

25. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 4'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-3-carboxílico,
- 5 26. (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
27. (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
28. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 10 29. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(tolueno-4-sulfonilamino)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
30. (2-dimetilaminoetil)-amida del ácido 3'-[3-((E)-2-hidroxicarbamoil-vinil)-pirrol-1-sulfonil]-bifenil-4-carboxílico,
- 15 31. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
32. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 20 33. (E)-N-hidroxi-3-(1-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
34. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 25 35. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
36. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
37. (E)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 30 38. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-propoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
39. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilsulfamoil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
- 35 40. (E)-3-[1-(3'-acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
41. (E)-3-[1-(2'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
42. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 40 43. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-metoxi)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
44. (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 4'-{3-[(E)-2-(2-amino-fenilcarbamoil)-vinil]-pirrol-1-sulfonil}-bifenil-3-carboxílico.
- 45 45. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
46. (E)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida.
- 50 47. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
48. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 55 49. (E)-3-[1-(4'-acetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-2-amino-fenil)-acrilamida,
50. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 60 51. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-hidroximetil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
52. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
53. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.
- 65 54. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,

ES 2 327 269 T3

55. (E)-N-hidroxi-3-[1-(5-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-fenil}-tiofen-2-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
56. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etoksi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
57. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
58. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-bifenil-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
59. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-metanosulfonilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
60. (E)-hidroxi-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
61. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
62. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
63. (E)-3-[1-(4'-ciclopropilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
64. (E)-N-hidroxi-3-(1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
65. (E)-3-[1-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
66. (E)-3-[1-(3'-amino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
67. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
68. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(1-metil-piperidin-4-il)-etoksi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
69. (E)-3-[1-(3'-dimetilamino-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
70. (E)-3-{1-[4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
71. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-morfolin-4-il-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
72. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
73. (E)-N-hidroxi-3-(1-{3'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
74. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
75. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
76. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoksi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
77. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etoksi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
78. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-morfolin-4-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
79. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4'-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-bifenil-4-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
80. (E)-N-hidroxi-3-{1-[3'-(2-pirrolidin-1-il-etoksi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
81. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-il}-acrilamida,
82. (E)-N-hidroxi-3-[1-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
83. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-bencenosulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
84. (E)-3-[1-(4'-ciclopentilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
85. (E)-N-hidroxi-3-[1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
86. (E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
87. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,

ES 2 327 269 T3

88. (E)-N-hidroxi-3-{1-[4'-(2-morfolin-4-il-etil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
89. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 5 90. (E)-N-hidroxi-3-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
91. (E)-3-[1-(4'-aminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
92. (E)-N-hidroxi-3-(1-{6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 10 93. (E)-3-[1-(4'-aminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-2-amino-fenil)-acrilamida,
94. (E)-3-{1-[5-(3-aminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
- 15 95. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(4-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
96. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
97. (E)-3-{1-[4'-(acetilamino-metil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,
- 20 98. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
99. (E)-N-hidroxi-3-(1-{5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 25 100. (E)-3-{1-[5-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida,
101. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-metanosulfonilamino-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida.
- 30 102. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
103. (E)-N-hidroxi-3-{1-[2'-(4-metil-piperazin-1-il)-[2,4']bipiridinil-5-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
104. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 35 105. (E)-3-(1-[6-(4-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il)-N-hidroxi-acrilamida.
106. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
- 40 107. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
108. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[4'-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-bifenil-4-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 45 109. (E)-N-hidroxi-3-(1-{4-[1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il-bencenosulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
110. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
- 50 111. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-(1-{5-[4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-acrilamida,
112. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[3'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 55 113. (E)-3-(1-{5-[4-(acetilamino-metil)-fenil]-tiofen-2-sulfonil}-1H-pirrol-3-il)-N-(2-aminofenil)-acrilamida,
114. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,
- 60 115. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-3-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-acrilamida,
116. (E)-3-[1-(3'-dimetilaminometil-bifenil-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-hidroxi-acrilamida,
117. (E)-3-{1-[5-(3-dimetilaminometil-fenil)-tiofen-2-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxiacrilamida,
- 65 118. (E)-3-{1-[3'-(acetilamino-metil)-bifenil-3-sulfonil]-1H-pirrol-3-il}-N-(2-amino-fenil)-acrilamida,

119. (E)-N-(2-amino-fenil)-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida,

120. (E)-N-hidroxi-3-{1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-acrilamida, y,

121. (E)-3-{1-[8-(3-dimetilaminometil-fenil)-piridin-3-sulfonyl]-1H-pirrol-3-il}-N-hidroxi-acrilamida

o una sal de los mismos.

12. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R7 es hidroxilo, y las sales de los mismos.

13. Compuestos de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que R7 es 2-aminofenilo, y las sales de los mismos.

14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización en el tratamiento de enfermedades.

15. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 junto con excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticos tradicionales.

16. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir o mejorar neoplasia benigna y/o maligna, tal como por ejemplo cáncer.

17. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades que responden o son sensibles a la inhibición de la actividad histona desacetilasa.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo, cáncer, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de dicho compuesto va a administrarse a un paciente.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización en el tratamiento de neoplasia benigna y/o maligna, tal como por ejemplo cáncer, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz y tolerable de dicho compuesto va a administrarse opcional, simultánea, secuencial o separadamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un paciente.

20. Combinación que comprende

un primer principio activo, que es por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y

un segundo principio activo, que es por lo menos un agente anticancerígeno seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes anticancerígenos quimioterápicos y agentes anticancerígenos específicos de diana,

para su utilización separada, secuencial, simultánea, concurrente o cronológicamente escalonada en el tratamiento, tal como por ejemplo en el tratamiento de neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer.

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización en el tratamiento, la prevención o la mejora de enfermedades hiperproliferativas y/o trastornos que responden a la inducción de apoptosis, tales como, por ejemplo, neoplasia benigna o maligna, por ejemplo cáncer,

en el que una cantidad de un primer compuesto activo, que es un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y

una cantidad de por lo menos un segundo compuesto activo, siendo dicho segundo compuesto activo un agente anticancerígeno seleccionado de entre el grupo que consiste en agentes anticancerígenos quimioterápicos y agentes anticancerígenos específicos de diana, va a administrarse de manera separada, simultánea, concurrente, secuencial o cronológicamente escalonada a un paciente que lo necesita,

en el que las cantidades del primer compuesto activo y dicho segundo compuesto activo dan como resultado un efecto terapéutico.

22. Combinación o compuesto según la reivindicación 20 ó 21, en los que dichos agentes anticancerígenos quimioterápicos se seleccionan de (i) agentes alquilantes/carbamilantes incluyendo ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, melfalán y cloroetilnitrosourea; (ii) derivados de platino incluyendo cis-platino, oxaliplatino y carboplatino; (iii) agentes

antimitóticos/inhibidores de tubulina incluyendo alcaloides de la vinca, tales como por ejemplo vincristina, vinblastina o vinorelbina, taxanos, tales como por ejemplo paclitaxel, docetaxel y análogos así como formulaciones y conjugados de los mismos, y epotilonas, tales como por ejemplo epotilona B, azaepotilona o ZK-EPO; (iv) inhibidores de la topoisomerasa incluyendo antraciclinas, tales como por ejemplo doxorubicina, epipodofilotoxinas, tales como por ejemplo etopósido, y camptotecina y análogos de camptotecina, tales como por ejemplo irinotecan o topotecan; (v) antagonistas de pirimidina incluyendo 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinosilcitosina/citarabina y gemcitabina; (vi) antagonistas de purina incluyendo 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y fludarabina; y (vii) antagonistas del ácido fólico incluyendo metotrexato y pemetrexed.

23. Combinación o compuesto según la reivindicación 20, 21 ó 22, en los que dichos agentes anticancerígenos específicos de diana se seleccionan de entre (i) inhibidores de la cinasa incluyendo imatinib, ZD-1839/gefitinib, BAY43-9006/sorafenib, SU11248/sunitinib y OSI-774/erlotinib; (ii) inhibidores del proteasoma incluyendo PS-341/bortezomib; (iii) inhibidores de la histona desacetilasa incluyendo SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, depsipéptido/FK228, NVP-L6H589; NVP-LAQ824, ácido valproico (VPA) y butiratos; (iv) inhibidores de la proteína de choque térmico 90 incluyendo 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG); (v) agentes de selección como diana vasculares (VAT) incluyendo combretastatina A4 fosfato y AVE8082/AC7700, y fármacos anti-angiogénicos incluyendo anticuerpos frente a VEGF, tales como por ejemplo bevacizumab, e inhibidores de la KDR tirosina cinasa, tales como por ejemplo PTK787/ZK222584 (vatalanib); (vi) anticuerpos monoclonales incluyendo trastuzumab, rituximab, alemtuzumab, tositumab, cetuximab y bevacizumab así como mutantes y conjugados de anticuerpos monoclonales, tales como por ejemplo gemtuzumab ozogamicina o ibritumomab tiuxetan, y fragmentos de anticuerpos; (vii) compuestos terapéuticos a base de oligonucleótidos incluyendo G-3139/oblimersen; (viii) agonistas de receptor tipo Toll/TLR 9 incluyendo Promune®, agonistas de TLR 7 incluyendo imiquimod e isatoribina y análogos de los mismos o agonistas de TLR 7/8 incluyendo resiquimod así como ARN inmunoestimulador como agonistas de TLR 7/8; (ix) inhibidores de la proteasa (x) compuestos terapéuticos hormonales incluyendo anti-estrógenos, tales como por ejemplo tamoxifeno o raloxifeno, anti-andrógenos, tales como por ejemplo flutamida o casodex, análogos de LHRH, tales como por ejemplo luprolida, goserelina o triptorelina, e inhibidores de la aromatasa; bleomicina; retinoides incluyendo ácido retinoico todo trans (ARTT); inhibidores de la ADN metiltransferasa incluyendo el derivado de 2-desoxicitidina decitabina y 5-azacitidina; alanosina; citocinas incluyendo interleucina-2; interferones incluyendo interferón α 2 e interferón- γ , y agonistas de receptores de muerte incluyendo TRAIL, anticuerpos agonistas de DR4/5, FasL y agonistas de TNF-R.

24. Utilización, compuesto o combinación según cualquiera de las reivindicaciones 16, 18, 19, 20 y 21, en los que dicho cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por

cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículos, estómago, piel, uréter, vagina y vulva;

cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms;

leucemia, linfoma, enfermedad no Hodgkin, leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T;

síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y tumores malignos relacionados con SIDA.

25. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades diferentes a neoplasia maligna, tales como por ejemplo artropatías y estados osteopatológicos, enfermedades autoinmunitarias incluyendo rechazo de trasplantes, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, enfermedades hiperproliferativas o trastornos neuropatológicos.