

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 241**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014 PCT/US2014/015706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14124418**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14708987 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2953941**

54 Título: **Moduladores de enzimas modificadoras de metilo, composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**11.02.2013 WO PCT/US2013/025639**

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

**12.09.2017**

73 Titular/es:

**CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.  
(100.0%)  
215 First Street, Suite 200  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**ALBRECHT, BRIAN K.;  
AUDIA, JAMES EDMUND;  
COOK, ANDREW S.;  
DAKIN, LES A.;  
DUPLESSIS, MARTIN;  
GEHLING, VICTOR S.;  
HARMANGE, JEAN-CHRISTOPHE;  
NASVESCHUK, CHRISTOPHER G. y  
VASWANI, RISHI G.**

74 Agente/Representante:

**FORTEA LAGUNA, Juan José**

ES 2 632 241 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Moduladores de enzimas modificadoras de metilo, composiciones y usos de los mismos.

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Internacional N.º PCT/US2013/025639, presentada el 11 de febrero de 2013, la Solicitud Internacional N.º PCT/US2013/025639 reivindica la prioridad de las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos n.º de serie 61/597.695, presentada el 10 de febrero de 2012, y 61/667.821, presentada el 3 de julio de 2012.

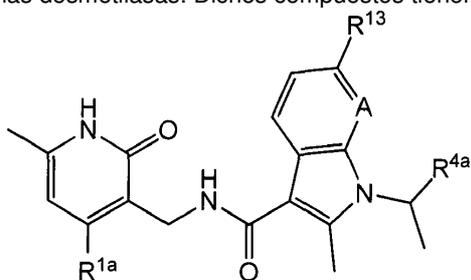
**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La cromatina eucariótica está compuesta por complejos macromoleculares llamados nucleosomas. Un nucleosoma tiene 147 pares de bases de ADN envueltas alrededor de un octámero proteico que tiene dos subunidades de cada una de las proteínas histonas H2A, H2B, H3 y H4. Las proteínas histonas están sujetas a modificaciones  
15 postraduccionales que a su vez afectan a la estructura de la cromatina y la expresión génica. Un tipo de modificación postraducciona que se encuentra en las histonas es la metilación de residuos de lisina y arginina. La metilación de histona desempeña un papel crítico en la regulación de la expresión génica en eucariotas. La metilación afecta a la estructura de la cromatina y se ha relacionado tanto con la activación como con la represión de la transcripción (Zhang y Reinberg, Genes Dev. 15: 2343-2360, 2001). Las enzimas que catalizan la unión y la eliminación de los  
20 grupos metilo de las histonas están implicadas en el silenciamiento génico, el desarrollo embrionario, la proliferación celular y otros procesos.

El documento WO 2011/140324 A1 desvela indoles que son útiles para tratar el cáncer. El documento WO 2012/118812 A2 se refiere a compuestos heteroarilo bicíclicos condensados 6,5 sustituidos, así como a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos de tratamiento de cáncer mediante la  
25 administración de estos compuestos y composiciones farmacéuticas a sujetos que lo necesiten. El documento US 2012/264734 A1 se refiere a compuestos benceno sustituidos con arilo o heteroarilo, así como a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos de tratamiento de cáncer mediante la administración de estos compuestos y composiciones farmacéuticas a sujetos que lo necesiten.

**30 RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente divulgación incluye el reconocimiento de que las enzimas modificadoras de metilo son una diana atractiva para la modulación, dado su papel en la regulación de diversos procesos biológicos. Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos,  
35 son eficaces como agentes que estimulan la actividad de las enzimas modificadoras de histona metilada, incluyendo las histonas metilasas y las histonas desmetilasas. Dichos compuestos tienen la fórmula general II:

**(II);**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada variable es como se define en el presente documento.

40

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, que se asocian a una enzima modificadora de metilo. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento.

45 Los compuestos proporcionados por esta invención son también útiles para el estudio de enzimas modificadoras de metilo en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por enzimas modificadoras de metilo y la evaluación comparativa de nuevos moduladores de enzimas modificadoras de metilo.

**50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

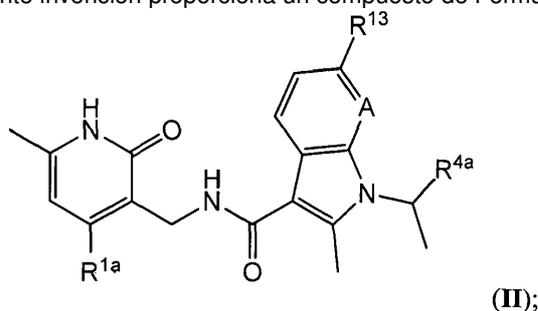
Figura 1. Compuestos ejemplares de Fórmula II.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES**

55

**1. Descripción general de compuestos de la invención**

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es CH o N;

R<sup>1a</sup> se selecciona de entre -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), en la que R<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más flúor;

10 R<sup>4a</sup> se selecciona de entre 1-haloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-piperidin-4-ilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más flúor, y tetrahidropiraniilo; y

R<sup>13</sup> se selecciona de entre hidrógeno, halo, fenilo, piridinilo, y -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

**2. Compuestos y definiciones**

15

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., cubierta interior, y se definen generalmente grupos funcionales específicos como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987; cuyo contenido en su totalidad de cada uno se incorpora en el presente documento por referencia.

20

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solamente en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, incluyendo el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

35

40 Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas realizaciones éste puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también se puede denominar como "enriquecido ópticamente". "Enriquecido ópticamente", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está compuesto por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente el 95 %, 98 %, o el 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

45 Un enlace ondulado (wavy) en un centro quiral en una estructura química se usa para representar compuestos de la invención que son ópticamente puros, pero cuya rotación óptica no se ha determinado. Un enlace recto en un centro

55



Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe una S-adenosilmetionina (SAM) diana usando una enzima con afinidad medible. En ciertas realizaciones, un inhibidor tiene una  $CI_{50}$  y/o una constante de unión de menos de aproximadamente 50  $\mu$ M, menos de aproximadamente 1  $\mu$ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

Las expresiones "afinidad medible" e "inhibir mensurablemente", como se usan en el presente documento, se refieren a un cambio medible en la actividad de al menos una SAM usando una enzima entre una muestra que comprende un compuesto proporcionado, o una composición del mismo, y al menos una enzima dependiente de SAM, y una muestra equivalente que comprende al menos una enzima dependiente de SAM, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

### **3. Descripción de compuestos ejemplares**

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^{1a}$  se selecciona de entre  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCHF_2$ , y  $-CH_2CH_3$ .

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^{4a}$  se selecciona de entre 4,4-difluorociclohexilo, ciclopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo, 1-(2,2-difluoroetil)-piperidin-4-ilo, 1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidin-4-ilo.

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^{13}$  se selecciona de entre hidrógeno, cloro, flúor,  $-OCH(CH_3)_2$ , fenilo y piridin-2-ilo.

Los compuestos ejemplares de Fórmula II se exponen en la figura 1. En algunos casos, dos (o más) de los compuestos de la figura 1 que tienen uno (o más) enlaces ondulados tendrán la misma estructura exacta. Debido a que el enlace ondulado representa un centro quiral de rotación óptica indeterminada, se entenderá que dichos compuestos son isómeros ópticos separados y distintos entre sí. La figura 1 se anota para indicar aquellos conjuntos de dos o más compuestos que tienen la misma estructura representada, pero son de estereoquímica diferentes.

### **4. Usos, formulación y administración**

#### **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para modular de forma medible una enzima modificadora de histona metilada, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para modular de forma medible una enzima modificadora de histona metilada, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente.

En ciertas realizaciones, se formula una composición de esta invención para su administración a un paciente que necesita tal composición. En algunas realizaciones, una composición de esta invención se formula para su administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y mucho más preferiblemente un ser humano.

El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibitoriamente activo del mismo.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se

usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinoval, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butano-diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, una solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. También se puedan usar para los fines de la formulación otros tensioactivos de uso común, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas, sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y maíz desecado. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saporíferos o colorantes.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Éstas se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxiethylene, compuesto de polioxiopropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetarílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para su administración oral. Dichas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que se pueda administrar una dosificación entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

## 20 **Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables**

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la modulación de la actividad de una o más enzimas implicadas en la regulación epigenética.

25 La epigenética es el estudio de cambios heredables en la expresión génica causados por mecanismos distintos de los cambios en la secuencia de ADN subyacente. Los mecanismos moleculares que desempeñan un papel en la regulación epigenética incluyen la metilación del ADN y modificaciones de cromatina/histona. La metilación de histona, en particular, es crítica en muchos fenómenos epigenéticos.

30 La cromatina, el ensamblaje organizado de ADN nuclear y proteínas de histona, es la base para una multitud de procesos nucleares vitales que incluyen la regulación de la transcripción, la replicación, la reparación del daño del ADN y la progresión a través del ciclo celular. Se han identificado una serie de factores, tales como las enzimas modificadoras de la cromatina, que desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio dinámico de la cromatina (Margueron, et al. (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15: 163-176).

35 Las histonas son los principales componentes proteicos de la cromatina. Estas actúan como carretes alrededor de los cuales se enrolla el ADN y desempeñan un rol en la regulación genética. Existe un total de seis clases de histonas (H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5) organizadas en dos superclases: las histonas nucleosomales (H2A, H2B, H3 y H4) y las histonas de enlace (H1 y H5). La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consiste en aproximadamente 147 pares de base de ADN enrollado alrededor del octámero de histonas, que consiste en dos copias de cada histona nucleosomal H2A, H2B, H3 y H4 (Luger, et al. (1997) Nature 389: 251-260).

40 Las histonas, particularmente los residuos de los extremos amino de las histonas H3 y H4 y los extremos amino y carboxilo de las histonas H2A, H2B y H1, son susceptibles a una serie de modificaciones postraduccionales que incluyen la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ribosilación, la sumoilación, la ubiquitinación, la citrulinación, la deisminación y la biotilación. El núcleo de las histonas H2A y H3 también puede modificarse. Las modificaciones a histonas son integrales en diversos procesos biológicos tales como la regulación genética, la reparación de ADN y la condensación cromosómica.

50 La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para la actividad de modulación de enzimas modificadoras de histonas metiladas. Las enzimas modificadoras de histona metilada son reguladores claves de los procesos celulares y de desarrollo. Las enzimas modificadoras de histona metilada pueden caracterizarse como histona metiltransferasa o histona-desmetilasas. Las enzimas histona desmetilasa tienen módulos que median la unión a los residuos metilados. Por ejemplo, múltiples desmetilasas contienen un dominio Tudor (por ejemplo, JMJD2C/GASC1) o un dominio PHD (por ejemplo, JARID1C/SMCX, PHF8).

55 Se han caracterizado las especificidades de lisina de muchas histona metiltransferasas. Por ejemplo SET7/9, SMYD3, y MLL1-5 son específicas para H3K4, SUV39H1, DIM-5, y G9a son específicas para H3K9, SET8 es específica para H4K20.

60 DOL1 es un ejemplo de un dominio no SET que contiene histonas metilasa. DOLT1 metila H3 en la lisina 79.

65 Del mismo modo que se ha demostrado que las histonas metilas regulan la actividad transcripcional, la estructura de la cromatina y el silenciamiento génico, también se han descubierto desmetilasas que afectan a la expresión génica. LSD1 fue la primera histona lisina desmetilasa en caracterizarse. Esta enzima muestra homología con las aminos



la regulación errónea del ciclo celular o la reparación del ADN. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Los tipos ejemplares de cáncer incluyen cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, carcinoma de células renales, cáncer de glioblastoma multiforme, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer bronquial, linfoma y cáncer de hígado.

5

El estudio de deleciones de EZH2, mutaciones sin sentido y con desplazamiento del marco de lectura sugieren que EZH2 funciona como un supresor tumoral en los trastornos sanguíneos tales como síndromes mielodisplásicos (MDS) y neoplasias mieloides (Ernst et al., Nat Genet. 2010 Aug; 42(8): 722-6; Nikoloski et al., Nat Genet. 2010 Aug; 42(8): 665-7). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la presencia de una forma mutante de EZH2. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la presencia de Y641N EZH2. En alguna realización, la enfermedad o trastorno asociado con la presencia de una forma mutante de EZH2 es un linfoma de linfocitos B humanos. En algunas realizaciones, la enfermedad y/o trastorno asociado con la presencia de Y641N EZH2 es linfoma folicular o linfoma difuso de linfocitos B grandes. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos sanguíneos, tales como síndromes mielodisplásicos, leucemia, anemia y citopenia. Sneeringer et al., "Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas", Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS Edición anterior publicada antes de la impresión el 15 de noviembre de 2010.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la actividad de EZH2 en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la actividad de EZH2 de tipo silvestre en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la actividad de una forma mutante de EZH2 en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la actividad de una forma mutante de EZH2 en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II, en la que la forma mutante de EZH2 es Y641N EZH2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con EZH2 que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con EZH2 de tipo silvestre que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con una forma mutante de EZH2 que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con una forma mutante de EZH2, en la que la forma mutante de EZH2 es Y641N EZH2. En algunas realizaciones, el método anterior comprende adicionalmente la etapa preliminar de determinar si el sujeto está expresando una forma mutante de EZH2, tal como Y641N EZH2. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la actividad de una forma mutante de EZH2, tal como Y641N EZH2, en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto que padece una enfermedad y/o trastorno asociado con una forma mutante de EZH2 que comprende la etapa de administrar un compuesto o composición de Fórmula II. En algunas realizaciones, el método anterior comprende adicionalmente la etapa preliminar de determinar si el sujeto está expresando una forma mutante de EZH2, tal como Y641N EZH2. En algunas realizaciones, esta determinación se realiza determinando si el sujeto tiene niveles aumentados de trimetilación específica de histona H3 Lys-27 (H3K27me3), en comparación con un sujeto que se sabe que no expresa una forma mutante de EZH2.

50

## EQUIVALENTES

Los ejemplos representativos a continuación están destinados a ayudar a ilustrar la invención, y no pretenden ni deben ser interpretados como limitantes del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención y muchas realizaciones adicionales de la misma, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir del contenido completo de este documento, incluyendo los ejemplos a continuación y las referencias a las publicaciones científicas y bibliografía de patentes citada en el presente documento.

Se apreciará que para las preparaciones de compuestos descritas en el presente documento, cuando se usa HPLC de fase inversa para purificar un compuesto, puede existir un compuesto como una sal de adición de ácidos. En algunas realizaciones, un compuesto puede existir como ácido fórmico o sal de ácido mono, di o tri-trifluoroacético.

Se apreciará además que la presente invención contempla compuestos individuales descritos en el presente documento. Cuando los compuestos individuales ilustrados se aíslan y/o se caracterizan como una sal, por ejemplo,

como una sal de ácido trifluoroacético, la presente invención contempla una base libre de la sal, así como otras sales farmacéuticamente aceptables de la base libre.

Los siguientes ejemplos contienen información, ilustración y orientación adicional importante que se puede adaptar a la práctica de esta invención en sus diversas realizaciones y equivalentes de las mismas.

Los procedimientos para preparar los compuestos ilustrados a continuación, así como los compuestos/intermedios adicionales en los esquemas sintéticos se pueden encontrar en la Solicitud Internacional N.º PCT/US2013/025639, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

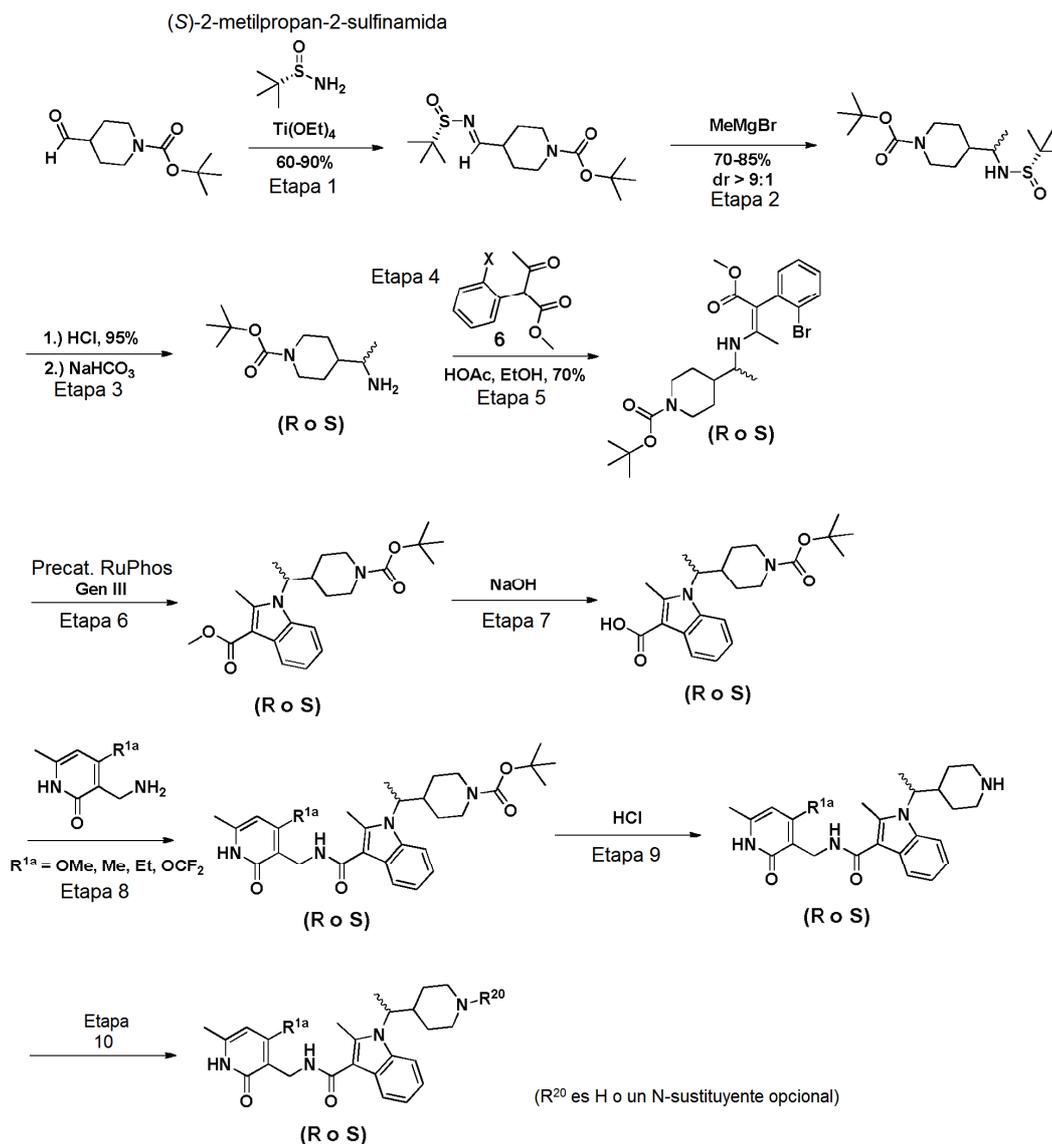
10

### Ejemplos

Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos sintéticos y los Esquemas representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos y otros métodos conocidos por un experto en la técnica se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

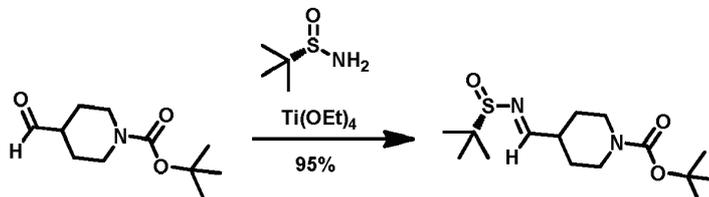
A menos que se indique otra cosa, todos los disolventes, productos químicos y reactivos se obtuvieron comercialmente y se usaron sin purificación. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se obtuvieron en  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6$ -DMSO,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , o  $d_6$ -acetona a 25 °C a 300 MHz en un OXFORD (Varian) con un desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) notificado con respecto a TMS como un patrón interno. Los cromatogramas y espectros de HPLC-MS se obtuvieron con un sistema Shimadzu LC-MS-2020. El análisis quiral y la purificación se obtuvieron con Yilite P270

**25 Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos 327 y 346 y compuestos e intermedios relacionados.** Los compuestos del título de este Ejemplo y otros compuestos relacionados se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema general. Además, cuando se indica, se desvelan modificaciones de este esquema para la síntesis de aún compuestos relacionados adicionales de la invención e intermedios de los mismos.



**Etapa 1: 4-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S,E*)-*tert*-butilo:**

(S)-2-metilpropan-2-sulfinamida

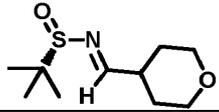


5

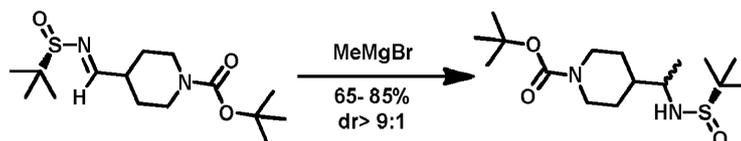
En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación magnética se añadieron (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (20,46 g, 169 mmol), 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 g, 141 mmol), DCM (300 ml), y Ti(OEt)<sub>4</sub> (59,0 ml, 281 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de inactivarse con salmuera (80 ml). La solución se agitó durante 30 minutos antes de la filtración. La torta de filtro se lavó con DCM y el filtrado se puso en un embudo de decantación y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto solidificó para dar el compuesto del título (29 g, 92 mmol, rendimiento del 65,1 %) m/z 217,

El intermedio mostrado en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Etapa 1 usando los materiales de partida y modificaciones apropiadas.

Nombre	Estructura	m/z
--------	------------	-----

(S,E)-2-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metileno)propano-2-sulfinamida		
---	---	--

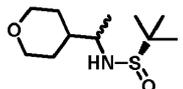
**Etapa 2: 4-((S)-1-((R o S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:**



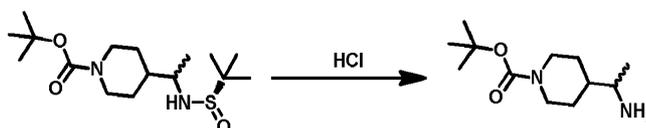
- 5 En un matraz de fondo redondo cargado con una barra de agitación magnética se añadió 4-((*terc*-butilsulfinilimino)metil)piperidin-1-carboxilato de (*S,E*)-*terc*-butilo (36,4 g, 115 mmol), DCM (400 ml), y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo con agitación. A esta solución se le añadió MeMgBr (77 ml, 230 mmol) (3 M en éter dietílico) y la reacción se agitó durante 4 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. El sólido se descompuso mediante la
- 10 adición de HCl 1 N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (29 g, >9:1 dr) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El intermedio mostrado en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la

15 Etapa 2 usando los materiales de partida y modificaciones apropiadas.

Nombre	Estructura	m/z
(S)-2-metil-N-((R o S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)propano-2-sulfinamida		234

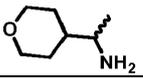
**Etapa 3: 4-(1-Aminoetil)piperidin-1-carboxilato de (*R o S*)-*terc*-butilo:**



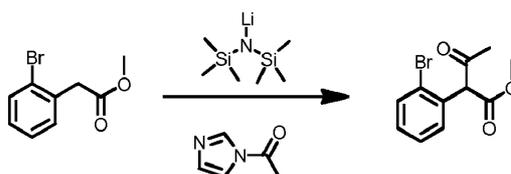
- 20 En un matraz de fondo redondo de 1 l cargado con una barra de agitación magnética se añadió 4-((S)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (29 g) y se recogió en MeOH (200 ml) antes de la adición de una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (24,06 ml, 96 mmol). Después, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h a ta. Después, el metanol se eliminó al vacío para proporcionar un aceite
- 25 viscoso que se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. (~500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Esta fase orgánica se combinó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y el disolvente se eliminó entonces al vacío proporcionando el compuesto del título (22 g) que se usó sin purificación adicional.

El intermedio mostrado en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en la

30 Etapa 3 usando los materiales de partida apropiados.

Nombre	Estructura	m/z
(R o S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina		130

**Etapa 4: 2-(2-Bromofenil)-3-oxobutanoato de metilo:**



- 35 Un matraz de fondo redondo se cargó con una barra de agitación magnética y 2-(2-bromofenil)acetato de metilo (25 g, 109 mmol) y THF (50 ml). Esta solución se enfrió a -78 °C antes de la adición gota a gota de una solución 1 M

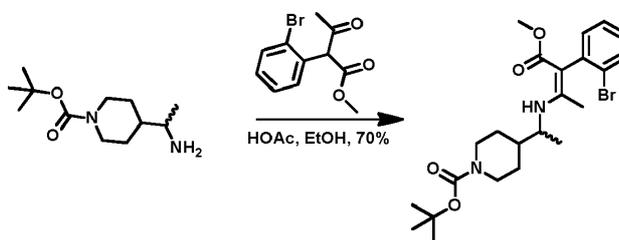
de LiHMDS en THF (218 ml, 218 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de la adición de 1-(1H-imidazol-1-il)etanona (14,42 g, 131 mmol) disuelta en una mezcla de THF:DMF (112 ml de THF, 24 ml de DMF). La solución se agitó durante 1 h antes de inactivarse con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (-250 ml) y dilución con EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (~2 x 250 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un eluyente de acetato de etilo/hexanos (10:1) para proporcionar 2-(2-bromofenil)-3-oxobutanoato de metilo (32,5 g, 102 mmol, rendimiento del 93 %).

Los intermedios mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Etapa 4 usando los materiales de partida apropiados.

Nombre	Estructura	m/z
2-(2-bromo-4-clorofenil)-3-oxobutanoato de metilo		304
2-(2-bromo-4-metoxifenil)-3-oxobutanoato de metilo		302
2-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo		289

**Etapa 5: 4-(1-(3-(2-Bromofenil)-4-metoxi-4-oxobut-2-en-2-ilamino)etil)piperidin-1-carboxilato de (R o S, E y Z)-terc-butilo:**

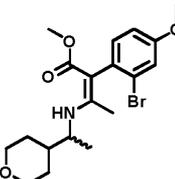
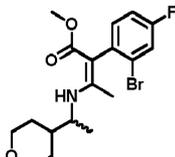
15



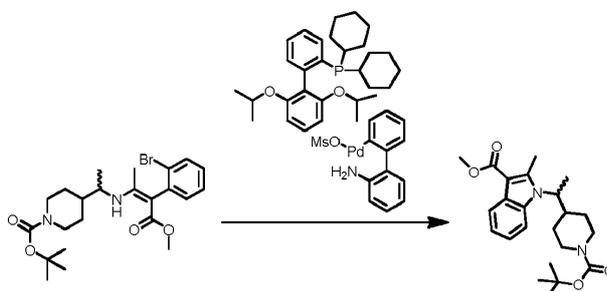
En un matraz de fondo redondo se añadieron 4-(1-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de (R o S)-terc-butilo (9,35 g, 40,9 mmol), EtOH (75 ml), y 2-(2-bromofenil)-3-oxobutanoato de metilo (7,40 g, 27,3 mmol) (de la Etapa 4). A esta solución se le añadió AcOH (1,563 ml, 27,3 mmol) y la reacción se calentó durante una noche a 85 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente y concentrarse. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (330 g, hexanos al 100 % con respecto a AE al 25 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,45 g, 13,40 mmol, rendimiento del 49,1 %).

Los intermedios mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Etapa 5 usando los materiales de partida apropiados.

Nombre	Estructura	m/z
2-(2-bromofenil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)but-2-enoato de (R o S,Z)-metilo		383
2-(2-bromo-4-clorofenil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)but-2-enoato de (R o S,Z)-metilo		417

2-(2-bromo-4-clorofenil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)but-2-enoato de (R o S,Z)-metilo		417
2-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)but-2-enoato de (R o S,Z)-metilo		401

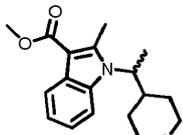
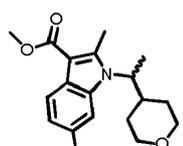
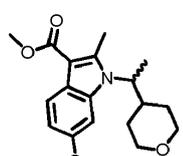
**Etapas 6: 1-(1-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)etil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo:**

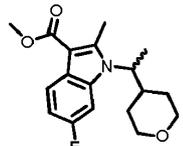


- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con una barra de agitación magnética, 4-(1-(3-(2-bromofenil)-4-metoxi-4-oxobut-2-en-2-ilamino)etil)piperidin-1-carboxilato de (R o S,Z)-terc-butilo (3,33 g, 6,92 mmol), precatalizador II RuPhos (Metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio (II)) (0,463 g, 0,553 mmol), diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (0,387 g, 0,830 mmol), 1,4-dioxano anhidro (27,7 ml, 6,92 mmol), y metóxido sódico (0,561 g, 10,38 mmol). La mezcla de reacción se purgó, se llenó con nitrógeno y se calentó a 100 °C con agitación durante una noche antes de dejarse enfriar a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (~100 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se preabsorbió sobre gel de sílice (~30 g) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) usando acetato de etilo/hexanos (1:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 4,77 mmol, rendimiento del 68,9 %).

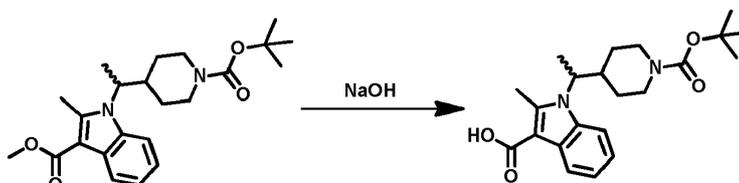
15

Los intermedios mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Etapa 6 usando los materiales de partida apropiados.

Nombre	Estructura	m/z
2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo		302
6-cloro-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo		337
6-metoxi-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo		332

6-fluoro-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo		320
---	---	-----

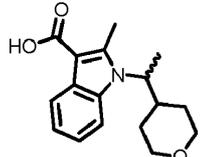
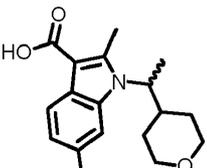
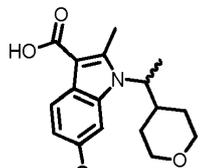
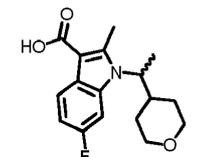
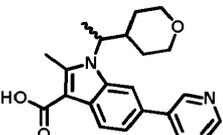
**Etapa 7: Ácido (R o S)-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico:**



- 5 Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con una barra de agitación magnética, 2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxilato de (R o S)-metilo (11,60 g, 38,5 mmol), etanol (96 ml, 38,5 mmol), y NaOH acuoso 6 N (64,1 ml, 385 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo durante 6 h antes de dejarse enfriar a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla resultante se vertió en HCl al 10 % (~300 ml). Se formó un precipitado que se recogió a través de filtración al vacío en un embudo Buchner. La torta de filtro se aclaró con una porción más de agua (-200 ml), se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (10,87 g, 35,9 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Los intermedios mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en la Etapa 7 usando los materiales de partida apropiados.

15

Nombre	Estructura	m/z
Ácido (R o S)-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico		287
Ácido (R o S)-6-cloro-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico		321
Ácido (R o S)-6-metoxi-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico		317
Ácido (R o S)-6-fluoro-2-metil-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico		306
Ácido (R o S)-2-metil-6-(piridin-3-il)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)-1H-indolo-3-carboxílico		365



















Nombre	Estructura	m/z
5-fluoro-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-etilo		294
6-fluoro-1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-etilo		294
1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-etilo		276
1-(1-metoxipropan-2-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de (±)-terc-butilo		305
1-(1-etoxipropan-2-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de (±)-terc-butilo		319
1-(3-metoxibutan-2-il)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de terc-butilo		319
1-(3-metoxibutan-2-il)-2-metil-6-(metilsulfonil)-1H-indolo-3-carboxilato de etilo		368
1-(3-metoxipentan-2-il)-2-metil-1H-indolo-3-carboxilato de (±)-etilo		304

**Ejemplo 10. Otros compuestos de la invención producidos a partir de intermedios de ácido carboxílico.** Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera análoga a la expuesta en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando un material de partida apropiado. Las estructuras de estos compuestos se exponen en la figura 1.

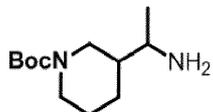
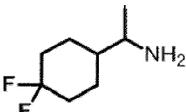
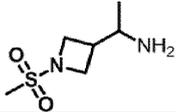
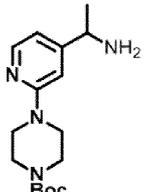
Compuesto	Nombre	<sup>1</sup> H RMN	m/z
304	(±)-1-(1-(4,4-difluorociclohexil)etil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxamida	(CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 12,63-12,64 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,84(s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42-7,40 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 5,90-5,89 (d, J = 3,6 Hz 1H), 4,66-4,62 (t, J = 14 Hz, 2H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,88-3,87 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,99-2,76 (m, 3H), 2,36 (s,1H), 2,25 (s, 3H), 2,17-2,16 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,51-1,47 (m, 2H)	427





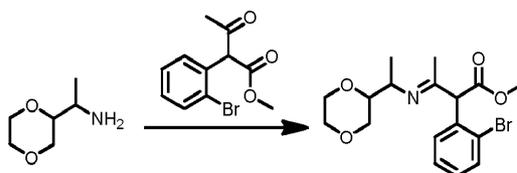
71 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS ( $M + H^+$ )  $m/z$ : calc. 251,15, observado 251,9. A una solución de 1-(1,4-dioxan-2-il)-N-(4-metoxibencil)etanamina (5 g, 19,9 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (240 mg, 2 mmol), después se purgó con hidrógeno (30 psi (206,84 kPa)), y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 96 %) en forma de un sólido de color pardo.

Los intermedios amina mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente usando los materiales de partida y modificaciones apropiadas.

Nombre	Estructura	m/z
3-(1-aminoetil)piperidin e-1-carboxilato de terc-butilo		228
(±)-1-(4,4-difluorociclohexil)etanamina		164
(±)-1-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)etanamina		179
4-(4-(1-aminoetil)47yridin e-2-il)piperazin-1-carboxilato de (±)-terc-butilo		307

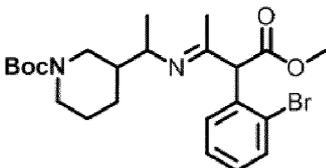
10

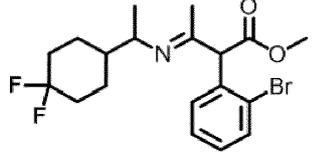
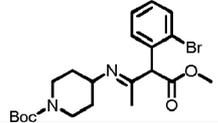
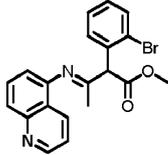
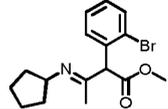
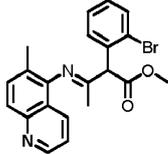
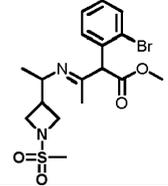
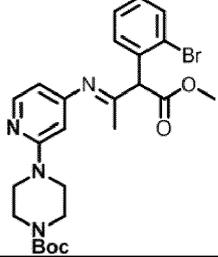
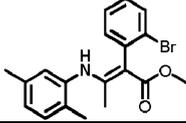
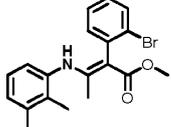
### Etap 3: 3-((1-(1,4-dioxan-2-il)etil)imino)-2-(2-bromofenil)butanoato de (E)-metilo:



A una solución de 1-(1,4-dioxan-2-il)etanamina (2,5 g, 19 mmol) en metanol (100 ml) se le añadieron 2-(2-bromofenil)-3-oxobutanoato de metilo (5,4 g, 20 mmol) y ácido acético (1,8 g, 30 mmol). El sistema de reacción resultante se calentó a reflujo y se dejó agitar durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluida: diclorometano/metanol, 50:1 → 20:1 → 5:1) el compuesto del título (1 g, 14 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS ( $M + H^+$ )  $m/z$ : calc. 383,07, observado 384,9.

20 Los intermedios imino-bromo mostrados en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente usando los materiales de partida (por ejemplo, una de las aminas expuestas en la tabla en la Etapa 2 de este ejemplo) y modificaciones apropiadas.

Nombre	Estructura	m/z
3-(1-((3-(2-bromofenil)-4-metoxi-4-oxobutan-2-ilideno)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo		482

2-(2-bromofenil)-3-((1-(4,4-difluorociclohexil)etil)imino)butanoato de (±)-(E)-metilo		417
4-((3-(2-bromofenil)-4-metoxi-4-oxobutan-2-ilideno)amino)piperidin-1-carboxilato de (E)-terc-butilo		454
2-(2-bromofenil)-3-(quinolin-5-ilamino)but-2-enoato de (Z)-metilo		398
2-(2-bromofenil)-3-(ciclopentilimino)butanoato de (E)-metilo		339
2-(2-bromofenil)-3-((6-metilquinolin-5-il)imino)butanoato de (E)-metilo		412
2-(2-bromofenil)-3-((1-(1-(metilsulfonyl)azetidin-3-il)etil)imino)butanoato de (±)-(E)-metilo		432
4-(4-((3-(2-bromofenil)-4-metoxi-4-oxobutan-2-ilideno)amino)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de (±)-(E)-terc-butilo		559
2-(2-bromofenil)-3-((2,5-dimetilfenil)amino)but-2-enoato de (E)-metilo		375
2-(2-bromofenil)-3-((2,3-dimetilfenil)amino)but-2-enoato de (E)-metilo		375





























sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es 1-(1-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)etil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 8. El compuesto de la realización 7, en el que el compuesto es R-1-(1-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)etil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 9. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es 1-(1-(1-etilpiperidin-4-il)etil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. El compuesto de la realización 9, en el que el compuesto es R-1-(1-(1-etilpiperidin-4-il)etil)-N-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-2-metil-1H-indolo-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la proliferación celular.

13. El compuesto para su uso de la realización 12, en el que la enfermedad es cáncer.

20 14. El compuesto para su uso de la realización 13, en el que el cáncer se selecciona de entre cáncer de mama, cáncer de próstata, colon cáncer, carcinoma de células renales, glioblastoma cáncer multiforme, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer bronquial, linfoma, y cáncer de hígado.



*FIG. 1*

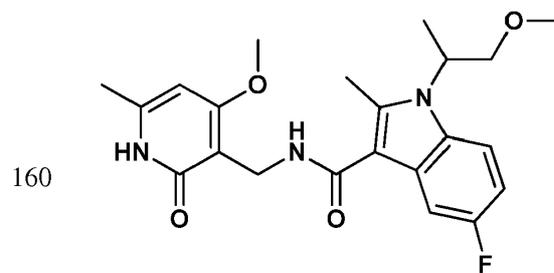
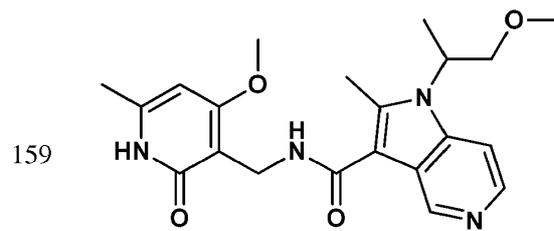
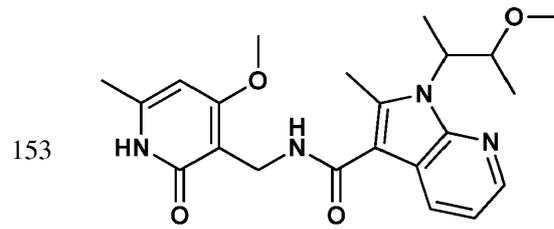
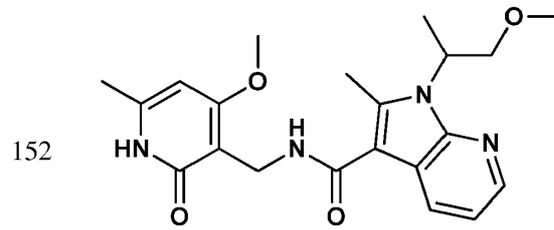


FIG. 1

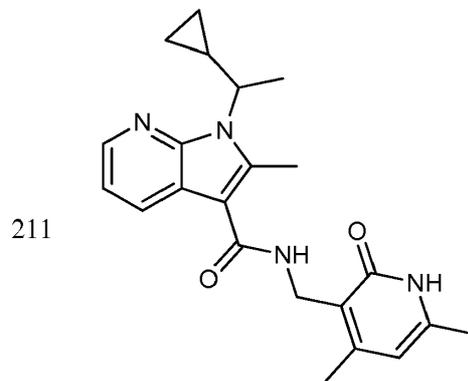
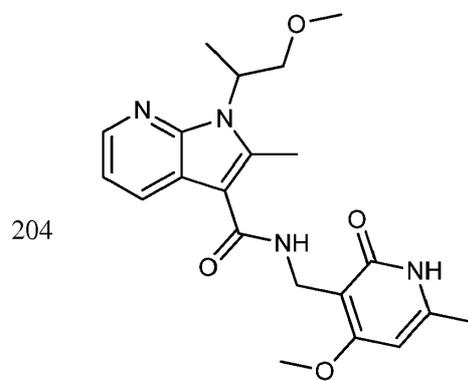
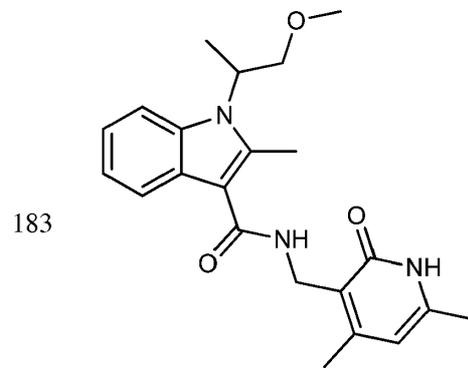


FIG. 1

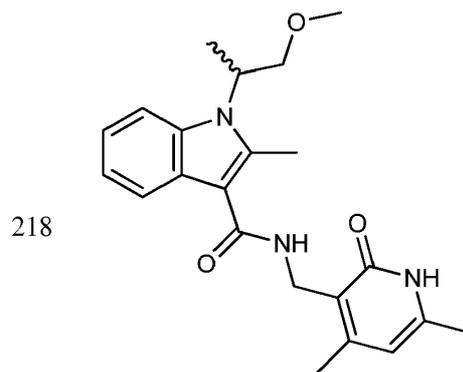
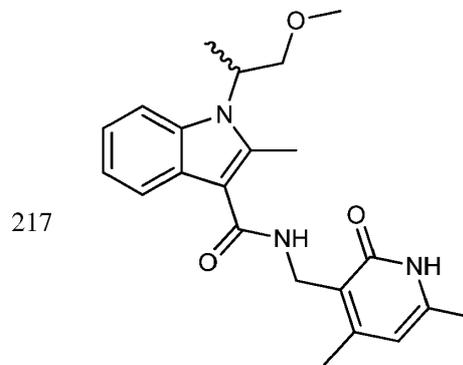
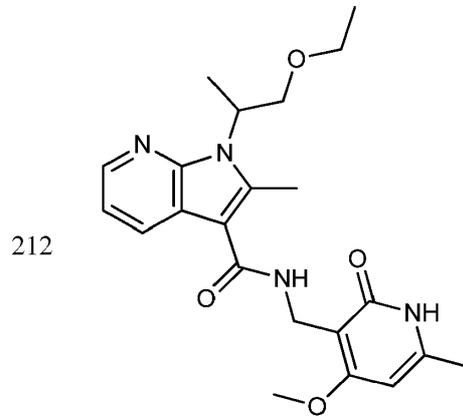


FIG. 1

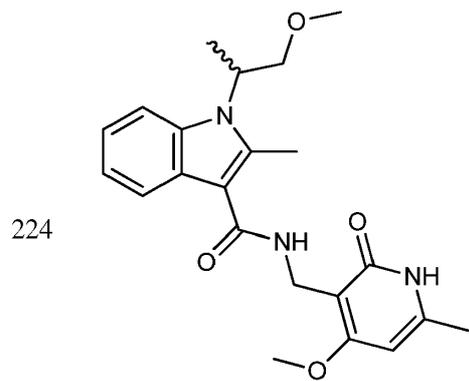
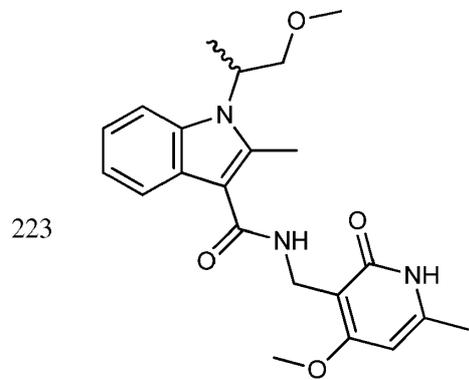
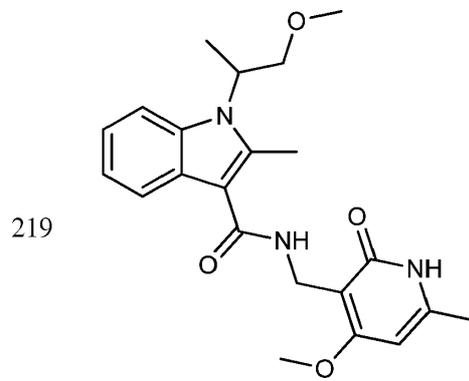


FIG. 1

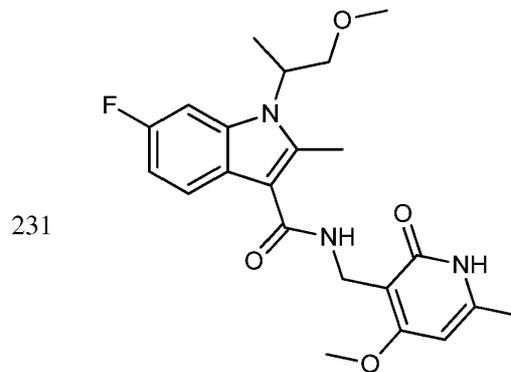
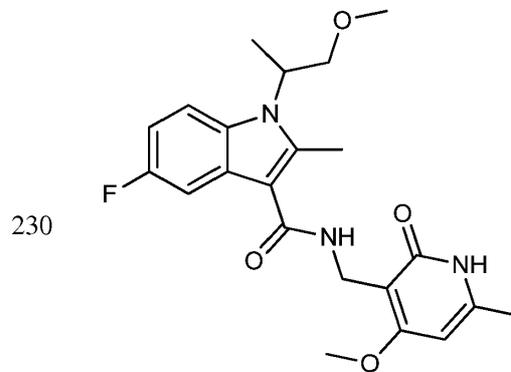
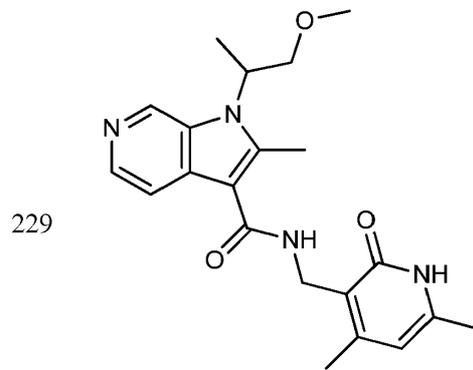


FIG. 1

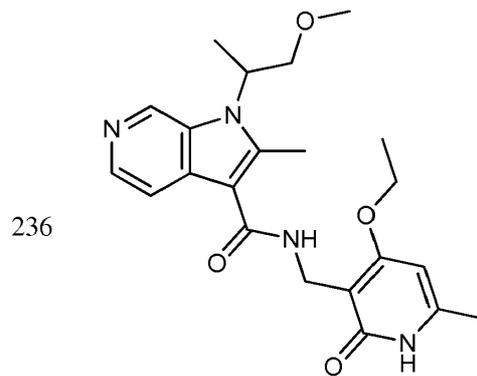
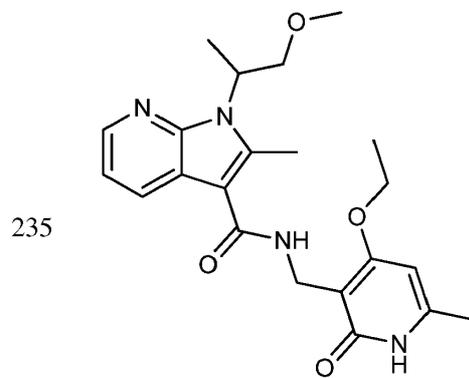
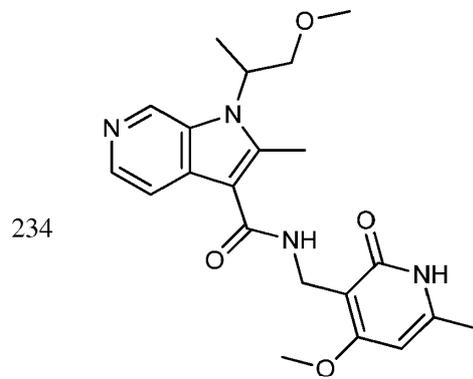


FIG. 1

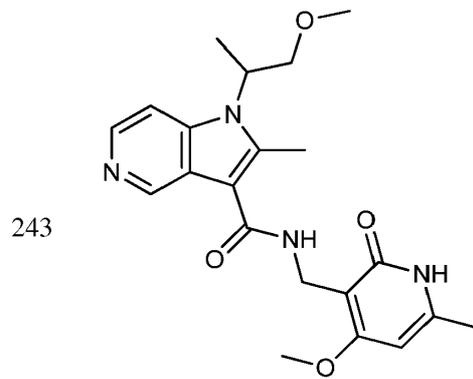
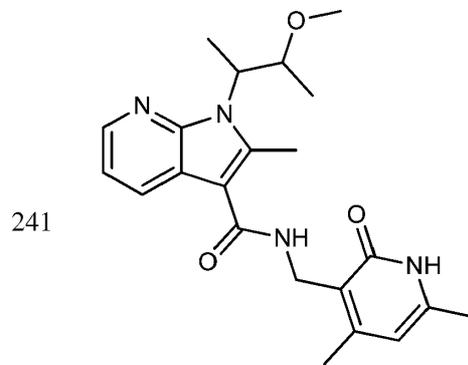
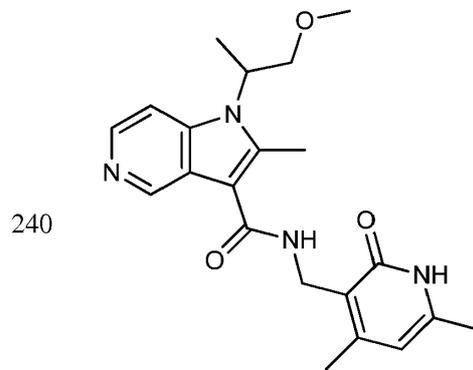


FIG. 1

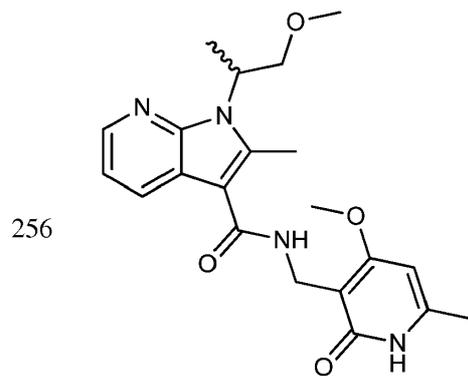
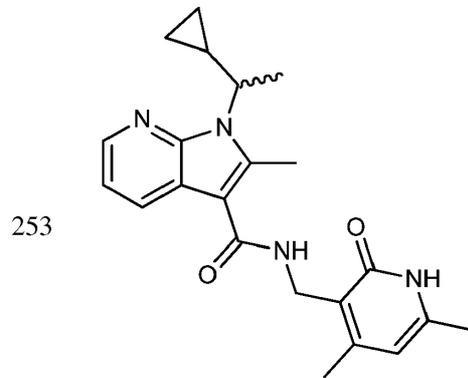
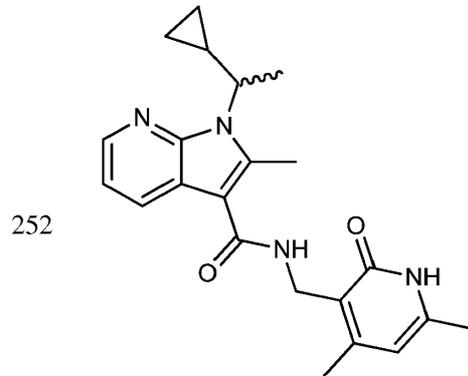


FIG. 1

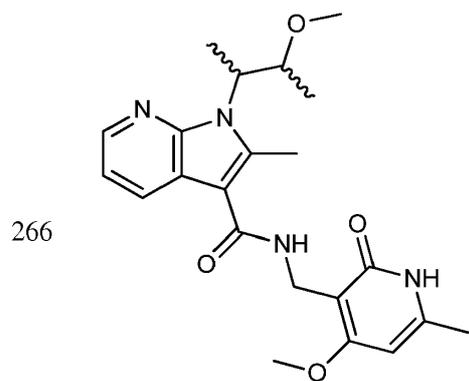
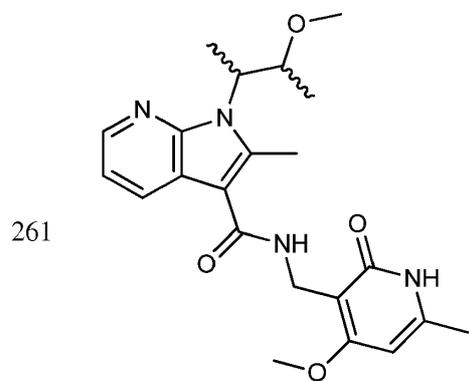
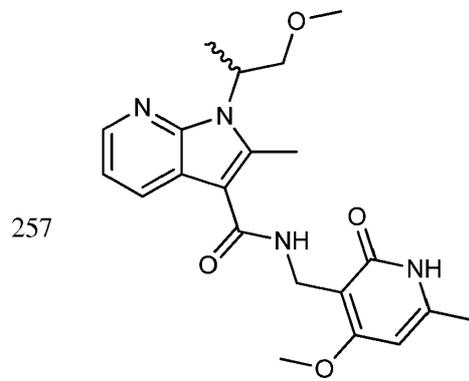


FIG. 1

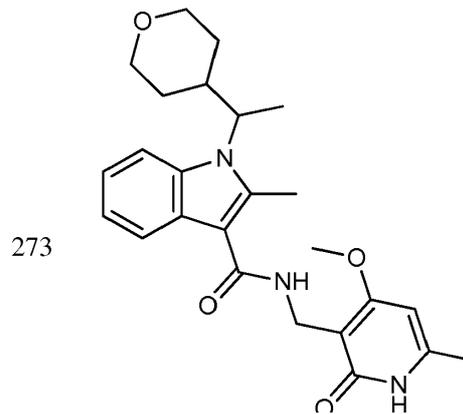
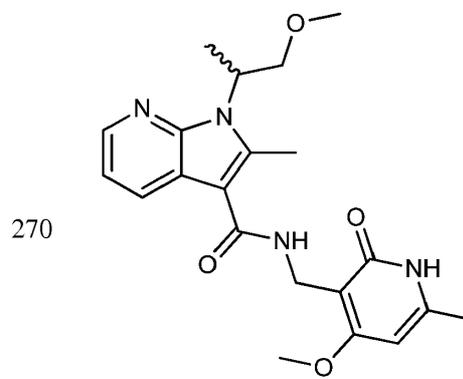
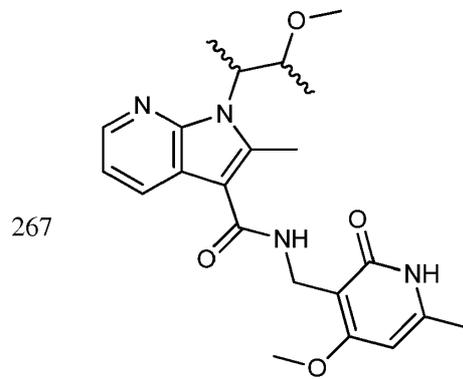


FIG. 1

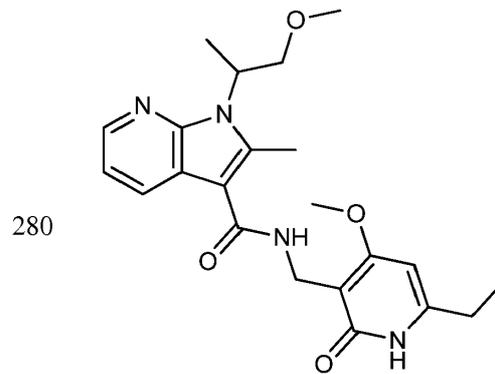
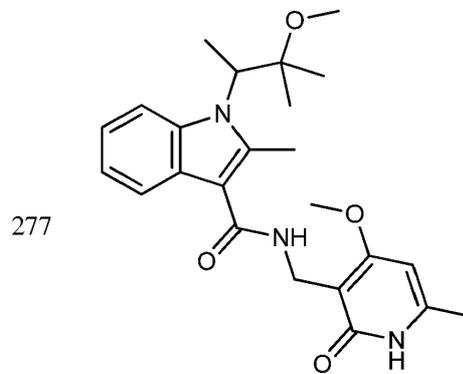
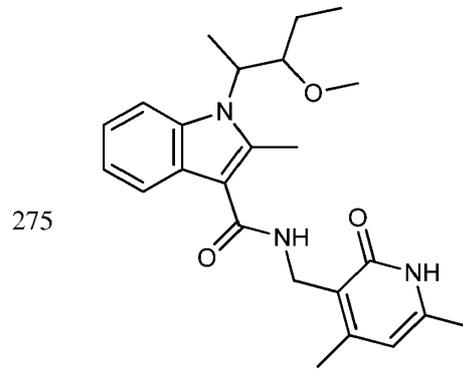


FIG. 1

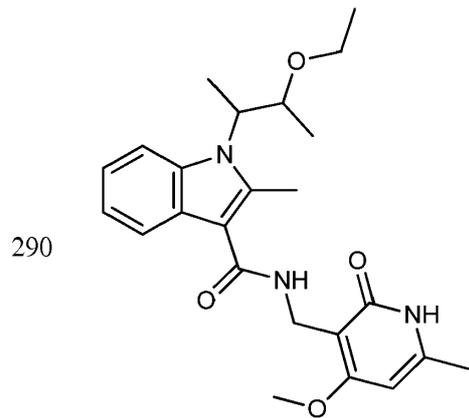
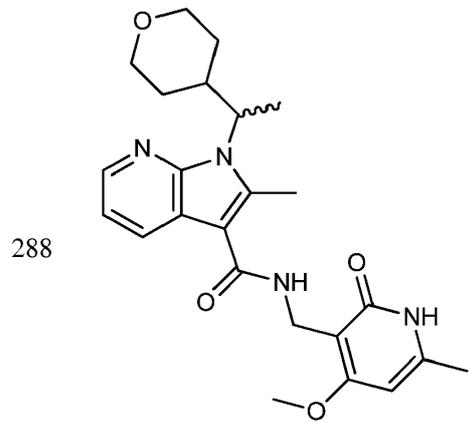
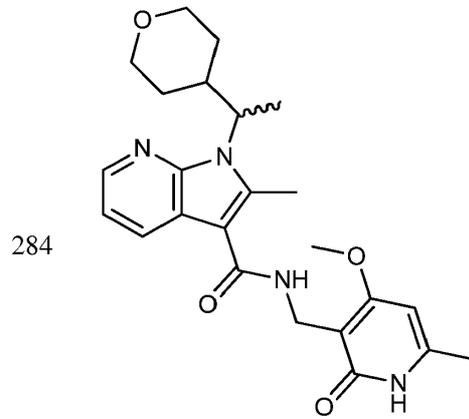


FIG. 1

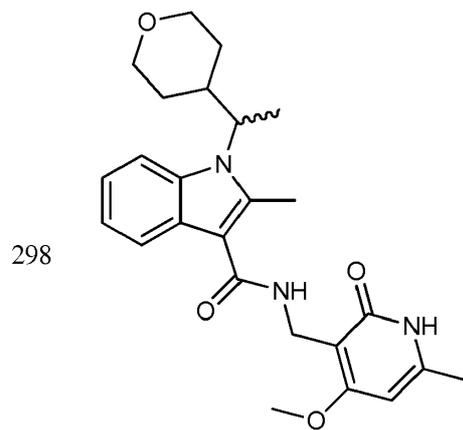
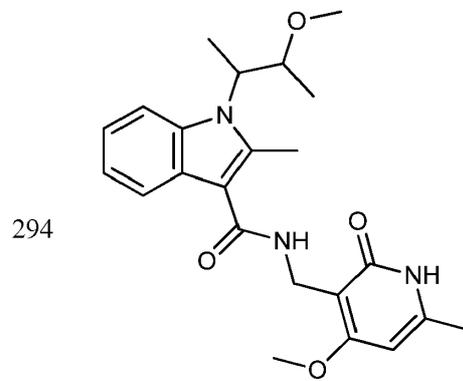
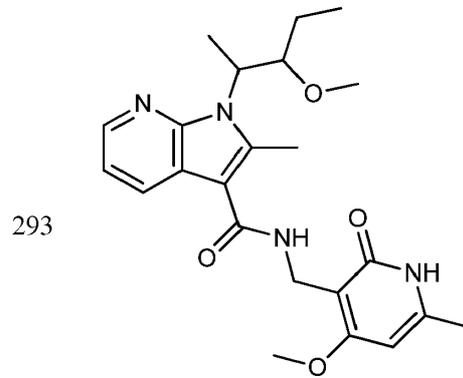


FIG. 1

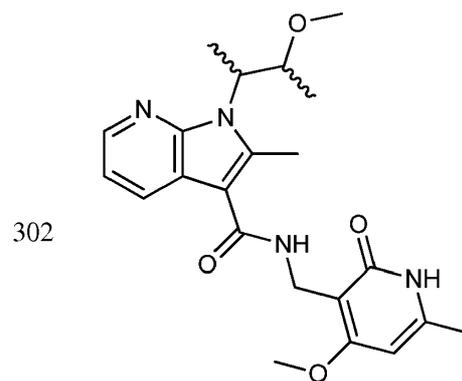
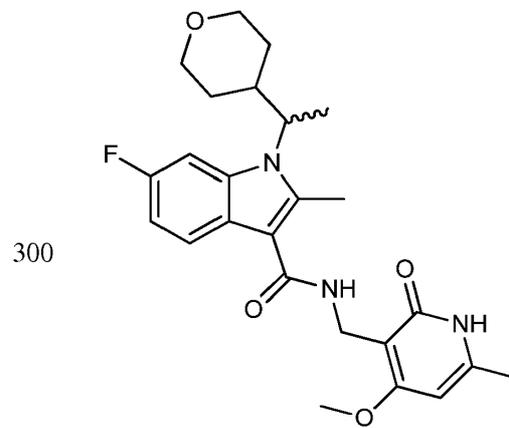
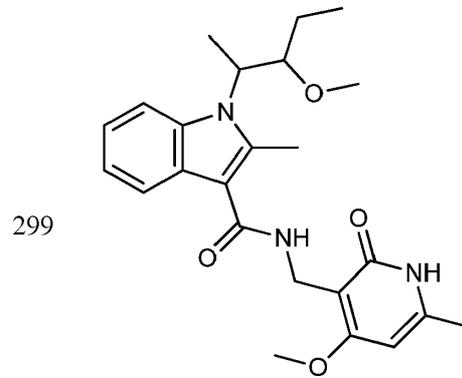


FIG. 1

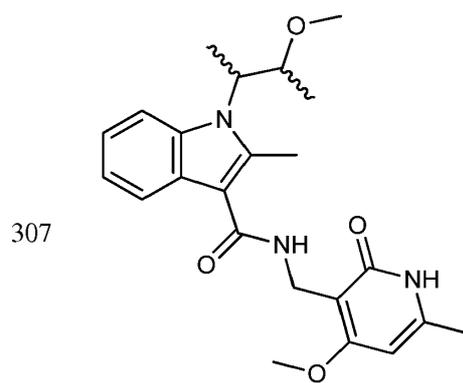
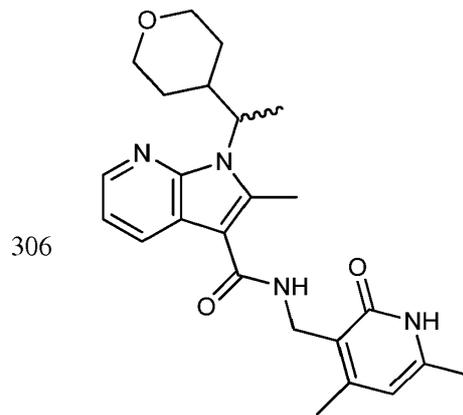
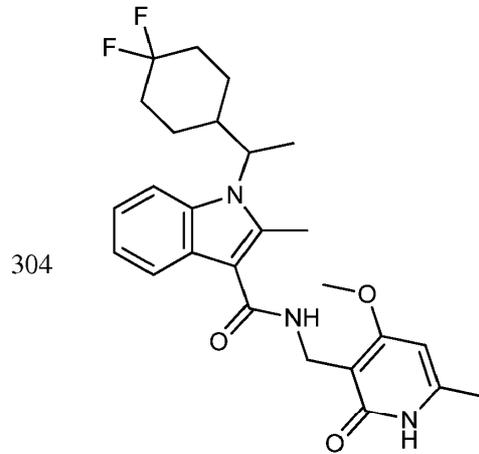


FIG. 1

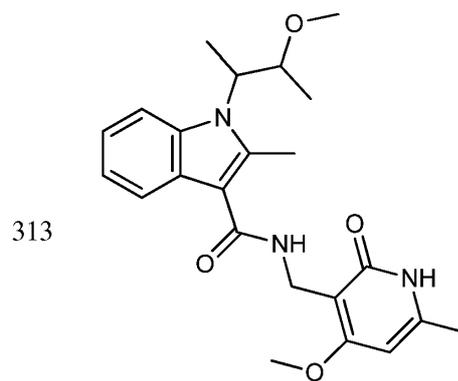
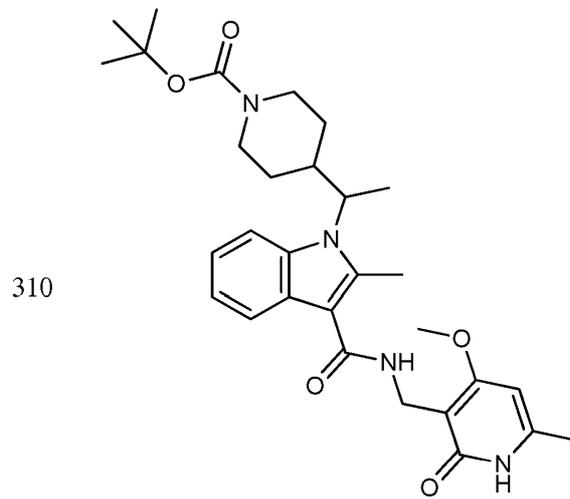
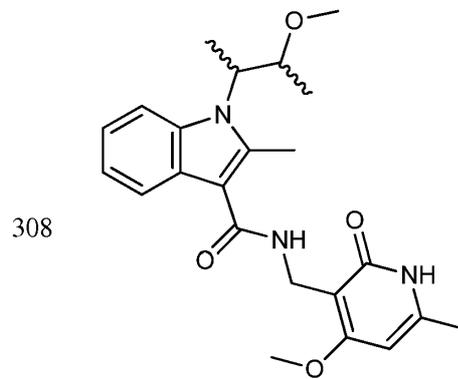




FIG. 1

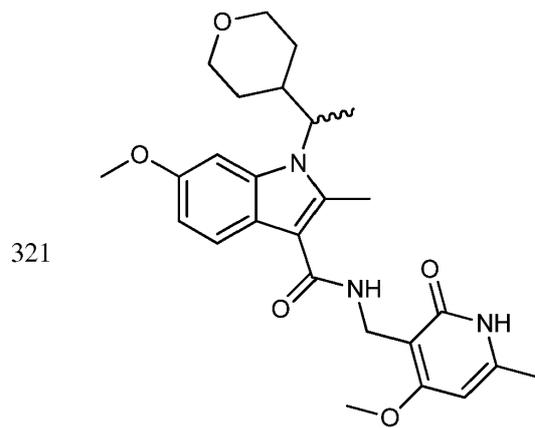
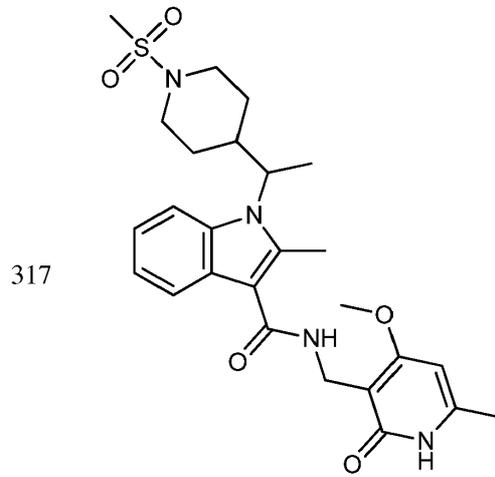


FIG. 1

