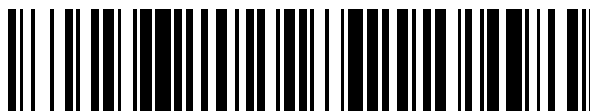


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 396**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)
A61K 31/417	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/4178	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/421	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/EP2013/072688**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14067985**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13785845 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2914589**

54 Título: **Compuestos para utilización en el tratamiento de enfermedades parasitarias**

30 Prioridad:

31.10.2012 IT RM20120530

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

18.01.2018

73 Titular/es:

IRBM - SCIENCE PARK S.P.A. (50.0%)
Via Pontina Km. 30.600
00040 Pomezia (RM), IT y
C.N.C.C.S. SCARL COLLEZIONE NAZIONALE DEI
COMPOSTI CHIMICI E CENTRO SCREENING
(50.0%)

72 Inventor/es:

ALTAMURA, SERGIO;
BIANCOFIORE, ILARIA;
BRESCIANI, ALBERTO;
FERRIGNO, FEDERICA;
HARPER, STEVEN;
LAUFER, RALPH;
ONTORIA ONTORIA, JESUS MARIA;
MALANCONA, SAVINA;
MONTEAGUDO, EDITH;
NIZI, EMANUELA;
ORSALE, MARIA VITTORIA;
PONZI, SIMONA;
PAONESSA, GIACOMO;
SUMMA, VINCENZO y
VENEZIANO, MARIA

ES 2 650 396 T3

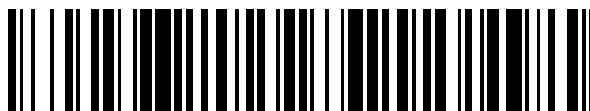
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 396**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 650 396 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para utilización en el tratamiento de enfermedades parasitarias

Campo de la invención

- 5 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades parasitarias, que son enfermedades infecciosas causadas o transmitidas por un parásito. Los compuestos de la invención son particularmente activos contra los agentes patógenos causales en el paludismo. Dichos compuestos son inhibidores selectivos de histona desacetilasa parasitaria (PfHDAC) y suprimen el crecimiento de parásitos, tales como *Plasmodium falciparum* a una concentración inferior a la concentración requerida para la inhibición del crecimiento de células de mamífero.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades parasitarias están entre las causas principales de muerte a escala global, colectivamente segundas sólo detrás de las enfermedades cardiovasculares. El paludismo es una de las enfermedades parasitarias más significativas que producen unos 500 millones estimados de nuevas infecciones y 2 millones de muertes al año, principalmente en África subsahariana y Asia. Es producido por miembros del género *Plasmodium*, en particular por *Plasmodium falciparum*, que es el principal parásito palúdico protozoario en seres humanos. Asimismo, la leishmaniosis
- 15 es una enfermedad parasitaria tropical/subtropical, producida por miembros del género *Leishmania*, que infecta más de dos millones de personas al año. Los parásitos *Toxoplasma*, agentes patógenos de la toxoplasmosis, pueden producir graves infecciones oportunistas en individuos inmunodeprimidos tales como los que tienen SIDA, o en personas sometidas a quimioterapia o trasplantes de órganos. La tripanosomosis es otra infección parasitaria extendida, producida por *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei* que son transmitidos por vectores de insectos. Asimismo, la esquistosomosis es una enfermedad parasitaria producida por varias especies de tremátodos, gusanos parasitarios del género *Schistosoma*. En conjunto las enfermedades parasitarias presentan costes sanitarios y económicos importantes, especialmente en regiones subdesarrolladas. No existe actualmente ninguna vacuna eficaz dirigida a cualquier enfermedad parasitaria humana, por consiguiente los fármacos antiparasitarios continúan siendo cruciales para el
- 20 tratamiento de las enfermedades. Desgraciadamente, cuando se dispone de fármacos, están bajo creciente riesgo de fracaso debido a los parásitos resistentes a fármacos. Están en curso intensos esfuerzos de investigación para descubrir y desarrollar nuevos fármacos para tratar enfermedades desatendidas y para solucionar el problema creciente de resistencia parasitaria (Dondorp A.M. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 455-467).

- Los fármacos inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), dirigidos originalmente para su uso en el cáncer, están siendo investigados actualmente para dirigirlos a una serie de enfermedades parasitarias (Andrews K.T. *et al.*, *Immunology and Cell Biology* 2012, 90, 66-77).
- 30

- Las enzimas modificadoras de histonas son cruciales para modular la estructura de la cromatina celular y la expresión génica en organismos eucariotas. Las histonas desacetilasas (HDAC) y las histonas acetiltransferasas (HAT) determinan el modelo de acetilación de histonas, que junto con otras modificaciones secuenciales dinámicas después de la traducción pueden representar un 'código' que puede ser reconocido por proteínas diferentes de las histonas que forman complejos que suponen la regulación de la expresión génica. Esto y la capacidad de las histonas desacetilasas (HDAC) de modificar también sustratos no histónicos y participar en complejos multiproteicos contribuye a la regulación de la transcripción génica, la evolución y diferenciación del ciclo celular, la estabilidad del genoma y las respuestas al estrés. Los inhibidores de HDAC producen la inducción de diferenciación, el cese del crecimiento y/o la apoptosis en un amplio espectro de células transformadas en cultivo y tumores en animales, incluidos tanto los cánceres hematológicos como los tumores sólidos. Estos efectos inhibidores se cree que son producidos, en parte, por acumulación de proteínas acetiladas, tales como las histonas nucleosómicas, que parece que desempeñan una función principal en la regulación de la transcripción génica.
- 35
- 40

- Las HDAC se han identificado en todos los patógenos parasitarios humanos principales. El potencial de los inhibidores de HDAC como agentes antiparasitarios se realizó por primera vez hace más de una década cuando se descubrió que el tetrapéptido cíclico apicidina tiene actividad antiparasitaria de amplio espectro (Darkin-Rattray S.J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 13143-13147). Paninhibidores de las HDAC tanto de clase I como de clase II, tales como el tetrapéptido cíclico apicidina y el hidroxamato de tricostatina A (TSA), presentan potente actividad antipalúdica *in vitro* (Darkin-Rattray S.J. *et al.*). Estos compuestos dan lugar a hiperacetilación de histonas de *P. falciparum*, lo que indica inhibición de una o más PfHDAC. Sin embargo, tanto apicidina como TSA adolecen de inestabilidad metabólica y ninguna es selectiva para parásitos, de modo que sin modificaciones que superen estos problemas, ambas son desaconsejables como fármacos antiparasitarios. A diferencia de TSA, SAHA tiene menos actividad potente contra *P. falciparum* (CI₅₀ ~ 100-300 nM), pero selectividad específica algo mejorada para parásitos (Dow G.S. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 3467-3477). A pesar de su utilización clínica en el cáncer, todavía no se ha descrito la eficacia *in vivo* de SAHA contra parásitos *Plasmodium* en modelos murinos de paludismo.
- 45
- 50

- Se han descrito varios análogos de inhibidor HDAC a base de ácido hidroxámico con mejor potencia que SAHA contra parásitos *P. falciparum in vitro* y en algún caso mucha mejor selectividad. Los análogos del inhibidor HDAC detectados
- 55

en los estudios incluían compuestos a base de L-cisteína, ácido 2-aminosubérico (Andrews K.T. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 1454-1461), triazolilfenil (Chen Y. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3437-3448), compuestos con cinamato o componentes antiinflamatorios no esteroideos (Wheatley N.C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 7080-7084), y un grupo de 50 análogos del inhibidor HDAC a base de fenil-tiazolil hidroxamato (Dow G.S. *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 3467-3477). El estudio más reciente identificó el compuesto WR301801 que se encontró para hiperacetilar histonas de *P. falciparum* e inhibir la actividad desacetilasa de *P. falciparum* en extractos nucleares. Sin embargo, WR301801 administrado por vía oral no pudo curar ratones a menos que se administraran junto con dosis subcurativas del fármaco antipalúdico cloroquinina. SB939, un ácido hidroxámico que es un paninhibidor de HDAC de mamíferos y presenta actividad antitumoral, se describió que es un potente inhibidor del crecimiento de *P. falciparum* *in vitro* que produce hiperacetilación de las proteínas histona y diferentes de histona parásitas (Sumanadasa S.D.M *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 3849-3856). Cuando se administraba SB939 por vía oral en un modelo murino *in vivo* de paludismo cerebral inhibía significativamente el crecimiento del parásito *P. Berghei* ANKA, evitando el desarrollo de síntomas de seudopaludismo cerebral.

El documento WO2006/017214 describe derivados del ácido hidroxámico que son inhibidores de histona desacetilasa s, útiles para tratar enfermedades celulares proliferativas y también con propiedades antiprotozoarias. El documento WO2008/019025 se refiere a inhibidores de HDAC selectivos para isoformas útiles para tratamiento de cánceres, enfermedades neurológicas y paludismo. El documento WO2009/042646 se refiere a moléculas multifuncionales en donde un farmacóforo puede inhibir enzimas que se unen al cinc (p. ej. HDAC) y un farmacóforo puede inhibir una función celular diferente implicada en la proliferación aberrante, diferenciación o supervivencia de las células. Dichas moléculas se describen para el tratamiento de muchos trastornos, incluidas las infecciones protozoarias. Sin embargo, todos estos compuestos tienen poca especificidad.

Estos descubrimientos demuestran el potencial de los inhibidores de HDAC como potenciales fármacos antiparasitarios. Sin embargo, para evolucionar los inhibidores de HDAC como fármacos para enfermedades parasitarias, es esencial un alto nivel de potencia y selectividad para parásitos en comparación con células anfitrionas. Además, se necesitan mejores características farmacocinéticas para acomodar los únicos retos que hacen frente a la aplicación de fármacos para enfermedades del mundo en desarrollo, tales como la eficacia oral y características complementarias con politerapia, para infecciones individuales (en el caso de paludismo), o poliparasitismo e infecciones polimicrobianas (por ejemplo, VIH y coinfección por parásitos).

El documento WO 2006/061638 describe inhibidores de HDAC útiles para el tratamiento de la enfermedad proliferativa celular, con mejores propiedades farmacocinéticas.

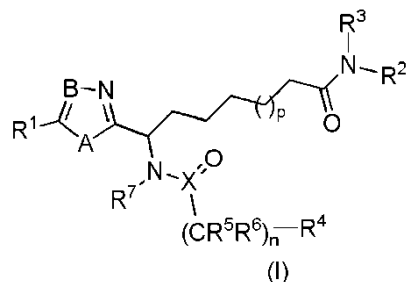
Pescatore *et al.* (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 18(20):5528-5532, 2008) describen la optimización de una serie de potentes y selectivos inhibidores de cetona histona desacetilasa para el tratamiento contra el cáncer. Atteni *et al.*, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 19(11):3081-3084, 2009) describen inhibidores de HDAC con un grupo amida primaria que se une al cinc que presenta actividad antitumoral.

En la presente invención, más investigación de esta clase de compuestos conduce a la identificación y selección de amidas como un grupo que se une al cinc y modelos de sustitución que aumentan las actividades antiparasitarias selectivas. Estas particularidades permiten la acción de destrucción muy selectiva contra parásitos en lugar de células anfitrionas normales. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de HDAC que incorporan una amida como grupo que se une al cinc y suprime selectivamente el crecimiento de *Plasmodium falciparum* a una concentración inferior a la concentración requerida para la inhibición del crecimiento de células de mamífero en cultivo.

Descripción de la invención

Los compuestos de esta invención son inhibidores de HDAC que son varias veces selectivamente tóxicos para parásitos, a saber parásitos de plasmodio.

Por consiguiente un objeto de la invención es un compuesto de fórmula general (I):



45
seleccionado de la siguiente lista:

- (S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(6-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(3-(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
- 5 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(4-cianofenilsulfonamido)heptanamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 10 - (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 15 - (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(3-(trifluorometil)isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(3-metoxiisoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida;
- 20 - (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida;
- (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 - (S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 - (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(3-metoxiisoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- 35 - (S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;

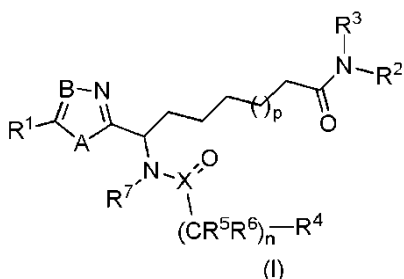
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida;
- 5 - (S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida

y una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

- 10 Preferiblemente, el compuesto seleccionado de la lista anterior es para uso médico, más preferiblemente para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias.

En una realización preferida la enfermedad parasitaria se selecciona de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis.

Otro objeto de la invención es el compuesto de fórmula general (I)



- 15 que es (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida o una de sus composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis, preferiblemente paludismo.

La enfermedad preferida es el paludismo, aún preferiblemente el paludismo es producido por parásitos como *Plasmodium falciparum* o por *Plasmodium vivax*.

- 20 En una realización preferida el efecto técnico de los compuestos de la invención es ejercer una toxicidad selectiva para dichos parásitos con respecto a las células anfitrionas, a saber una actividad destructora y/o inhibitoria del crecimiento selectiva de dichos parásitos con respecto a un mamífero anfitrión.

- 25 Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos como se ha definido anteriormente, sola o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente la composición farmacéutica es para el tratamiento de enfermedades parasitarias, preferiblemente para el tratamiento de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis, preferiblemente paludismo.

El experto en la técnica seleccionará dosis y regímenes adecuados para tener compuestos de la invención que ejerzan su toxicidad selectiva y/o actividad destructora y/o inhibitoria de crecimiento en parásitos.

- 30 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) y una de sus sales, por ejemplo, hidratos.

- 35 Los compuestos de la presente invención puede tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se ha descrito en: E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon compounds*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y se encuentran como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles y una de sus mezclas, incluidos los isómeros ópticos, estando incluidos todos estos estereoisómeros en la presente invención. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como tautómeros y ambas formas tautómeras están pensadas para estar comprendidas en el alcance de la invención, aún cuando solamente está descrita una estructura tautómera.

- 40 Los compuestos pueden existir en diferentes formas isómeras, todas las cuales están comprendida en la presente invención.

Cuando cualquier variable (p. ej. R⁵ y R⁶, etc.) se presenta más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cada caso. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y variables solamente si dichas combinaciones producen compuestos estables.

Se entiende que los sustituyentes y los modelos de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por cualquier experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden ser sintetizados fácilmente por técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos expuestos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente se sustituye con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que dé como resultado una estructura estable. La frase "opcionalmente sustituido" debe considerarse que es equivalente a la frase "insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes" y en tales casos la realización preferida tendrá de cero a tres sustituyentes. Más específicamente, hay de cero a dos sustituyentes. Un sustituyente en un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado puede estar unido en cualquier posición sustituible.

Como se emplea en esta memoria, "alquilo" está pensado que incluya ambos grupos hidrocarburo alifáticos saturados ramificados y de cadena lineal con el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se define de manera que incluye grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una configuración lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, y así sucesivamente. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico saturado alifático que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo "C₃₋₁₀" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo y así sucesivamente. En una realización de la invención el término "cicloalquilo" incluye los grupos descritos inmediatamente antes y además incluye grupos hidrocarburo alifático monocíclico insaturado. Por ejemplo, "cicloalquilo" como se define en esta realización incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo y así sucesivamente. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo de número indicado de átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno. "Alcoxi" por consiguiente comprende las definiciones de alquilo anterior. Ejemplos de grupos alcoxi adecuados comprenden metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi. El grupo alcoxi preferido es metoxi.

Los términos "haloalquilo C₁₋₆" y "haloalcoxi C₁₋₆" significan un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ en que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro. Se prefieren los grupos fluoroalquilo C₁₋₆ y fluoroalcoxi C₁₋₆, en particular los grupos fluoroalquilo C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ o OCH₂CF₃, y más especialmente CF₃, OCF₃ y OCHF₂.

La expresión "hidroxialquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno han sido sustituidos por grupos hidroxilo. Se prefieren CH₂OH, CH₂CHOH y CHOCH₃.

Como se emplea en esta memoria, la expresión "alqueno C₂₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferiblemente un doble enlace carbono-carbono está presente, y hasta cuatro dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos pueden estar presentes. Los grupos alqueno comprenden etenilo, propenilo, butenilo y 2-metilbutenilo. La parte lineal o ramificada del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede ser sustituida si un grupo alqueno sustituido está indicado. Los grupos alqueno preferidos comprenden etenilo y propenilo.

La expresión "alquino C₂₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La parte lineal o ramificada del grupo alquino puede contener triples enlaces y puede ser sustituida si está indicado un grupo alquino sustituido. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo y propinilo.

Como se emplea en esta memoria, "arilo C₆₋₁₀" significa cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de 6 a 10 átomos, en donde al menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidrobenzo[7]anuleno. El grupo arilo preferido es fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Ejemplos de heterociclos específicos de esta invención son bencimidazolilo, benzofurandionilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilobenzotriazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoxazonilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolil, benzodioxolil, benzoxadiazolil, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, epoxidilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, imidazotiazolilo, indolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftopiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolínilo, oxoquinazolinilo, isoxazolinilo, oxetanilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinolizínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidilo,

piridin-2-onilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, 5 dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, dihidroisocromenilo, dihidroimidazonilo, dihidrotriazolonilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolidinonilo, imidazonilo, isoindolinonilo, octahidroquinolizino, octahidroisoindolilo, imidazopiridinilo, azabicycloheptanilo, cromenonilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, tiazolotriazolilo, azoniabicycloheptanilo, azoniabicyclooctanilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, pteridinilo y uno de sus N-óxidos. Más 10 heterociclos concretos comprenden dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidrobetacarbolinilo y uno de sus N-óxidos. La unión de un sustituyente heterocíclico puede producirse mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Un heterociclo saturado de 4 eslabones preferido es azetidino.

Los heterociclos saturados o parcialmente saturados de 5 o 6 eslabones preferidos son pirrolidinilo, piperidilo, 15 piperazinilo, morfolinilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, tiomorfolinilo y tiazolidinilo.

Los heterociclos insaturados de 5 eslabones preferidos son tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y oxadiazolilo.

Un heterociclo insaturado de 6 eslabones preferido es piridinilo.

Los heterociclos saturados, parcialmente saturados o insaturados de 8-10 eslabones preferidos son benzotienilo, 20 indolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, triazolopirimidinilo y tetrahidroquinolinilo.

Un heterociclo parcialmente saturado de 13 eslabones preferido es tetrahidrobetacarbolinilo.

25 Como se emplea en esta memoria, el término 'halógeno' se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales son preferidos flúor, cloro y bromo.

En la presente invención se incluye la base libre de los compuestos de fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptable y sus estereoisómeros. Algunos de los compuestos específicos ilustrados en la presente memoria son las sales protonadas de compuestos amínicos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más 30 átomos de N pueden estar protonados en uno cualquiera, alguno o todos los átomos de N. La expresión "base libre" se refiere a los compuestos amínicos en forma no salina. Las sales farmacéuticamente aceptables comprendidas no solamente incluyen las sales ilustradas para los compuestos específicos descritos en la presente memoria, sino también todas las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de fórmula (I). La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos puede aislarse empleando técnicas conocidas en la técnica. Por 35 ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una solución diluida de base acuosa adecuada tal como NaOH, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico acuoso diluido. Las formas libres pueden diferir algo de sus respectivas formas salinas en determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son por el contrario farmacéuticamente equivalentes a sus respectivas formas libres para la invención.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos pueden sintetizarse a partir de los compuestos de esta invención que contienen un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan ya sea por cromatografía de intercambio iónico o por reacción de la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico deseado formador de sales en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes. Asimismo, las sales de los compuestos ácidos se forman 45 por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención comprenden las sales atóxicas convencionales de los compuestos de esta invención formadas por reacción de un presente compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales atóxicas convencionales comprenden las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como las sales 50 preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. Preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable de esta invención contiene un equivalente de un compuesto de fórmula (I) y 1, 2 o 3 equivalentes de un ácido inorgánico u orgánico. Más específicamente, las sales 55 farmacéuticamente aceptables de esta invención son las sales de tartrato, trifluoroacetato o cloruro.

5 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables incluidas las bases inorgánicas y las bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas comprenden sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Son especialmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas sustituidas de origen natural, amines cíclicas y resina de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

10 La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales típicas farmacéuticamente aceptables es descrita con más detalle por Berg *et al.*, "*Pharmaceutical Salts*," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19.

15 Debe observarse asimismo que los compuestos de la presente invención son sales potencialmente internas o zwitteriones, ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica puede equilibrarse a continuación internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

20 Los compuestos de la invención hallan utilización en una variedad de aplicaciones en sanidad humana y animal. Los compuestos de la invención son inhibidores de histona desacetilasa (HDAC). Las HDAC catalizan la eliminación de grupos acetilo a partir de restos de lisina en proteínas, incluidas las histonas y los inhibidores de HDAC presentan diversas funciones biológicas incluidas las que afectan la expresión génica, la diferenciación celular, la evolución del ciclo celular, el cese del crecimiento y/o la apoptosis. Véase *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5097 y *Curr. Med. Chem.* 2003, 10, 2343. En particular, los compuestos de la invención tienen actividades antiparasitarias que permiten acción destructiva muy selectiva contra parásitos en lugar de células anfitrionas normales. Dichos compuestos incorporan una amida como grupo que se une al cinc y suprime el crecimiento de *Plasmodium falciparum* a una concentración menor que la concentración necesaria para la inhibición del crecimiento de células de mamífero.

25 La presente invención se refiere a compuestos que son capaces de tratar enfermedades parasitarias de mamíferos. Ejemplos de enfermedades parasitarias comprenden el paludismo, la toxoplasmosis, la tripanosomosis, la leishmaniosis, la esquistosomosis. De hecho todos los agentes parasitarios anteriores tienen HDAC parasitaria específica.

30 Los compuestos de la invención inhiben la actividad de las enzimas HDAC y son varias veces selectivamente citotóxicos para los parásitos de plasmodio. Las HDAC se expresan/transcriben a través de múltiples etapas de ciclo vital del parásito *Plasmodium falciparum*, los compuestos de la invención son útiles para destruir o inhibir el crecimiento y/o supervivencia de *Plasmodium falciparum*.

35 Los compuestos de esta invención pueden administrarse a mamíferos, preferiblemente humanos, ya sea solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica normal. En una realización, los compuestos de esta invención pueden administrarse a animales. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluidas las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

40 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención y un vehículo. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en agentes edulcorantes, potenciadores de sabor, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polividona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retardar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y de este modo proporcionar una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador del sabor soluble en agua como por ejemplo hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardante tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa .

Pueden presentarse también formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo se mezcla con vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 5 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agente de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polividona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfolípido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilén-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo etil, o *n*-propil *p*-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes potenciadores de sabor y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo. Las suspensiones oleosas pueden formularse poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes potenciadores de sabor para proporcionar un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

- 25 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ilustrados por los ya mencionados anteriormente. Además pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, potenciadores de sabor y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de una emulsión aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los fosfolípidos de origen natural pueden ser agentes emulsionantes adecuados, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también edulcorantes, agentes potenciador de sabor, conservantes y antioxidantes.

- 35 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante, agentes potenciadores de sabor y colorantes y antioxidante.

- 40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una solución acuosa inyectable estéril. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico.

- 45 El preparado inyectable estéril puede ser también una microemulsión aceite en agua inyectable estéril donde el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleosa puede introducirse a continuación en una mezcla de agua y glicerol y elaborarse para formar una microemulsión. Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en el torrente sanguíneo de un paciente mediante inyección intravenosa rápida local.

- 50 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. El preparado inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran utilización en la preparación de inyectables.

- 55 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se funde en el recto para liberar

el fármaco. Dichos materiales comprenden manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol.

5 Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula (I). Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de administración, o por vías transdérmicas, empleando las formas de parches transdérmicos en la piel muy conocidos cualquier experto en la técnica. Para ser administrado en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis, desde luego, será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de la dosis. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol.

10 Cuando un compuesto según esta invención se administra a un paciente humano, el régimen de dosis diaria normalmente será determinado por el médico de familia variando generalmente la dosis con la edad, peso, sexo y respuesta de cada paciente, así como con la gravedad de los síntomas del paciente.

15 Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos conocidos para administración simultánea, independiente o sucesiva.

20 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con agentes conocidos útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades parasitarias, incluidas el paludismo, la toxoplasmosis, la tripanosomosis, la enfermedad de Chagas, la leishmaniosis, esquistosomosis, amebosis, giardiasis, clonorchiasis, fasciolopsosis, filariosis linfática, oncocercosis, tricomonosis y cestodosis. Combinaciones de los compuestos actualmente descritos con otros agentes útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades parasitarias están dentro del alcance de la invención. Cualquier experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y la enfermedad involucrada.

25 En particular, los tratamientos existentes para el paludismo comprenden, pero no se limitan a cloroquina, proguanil, mefloquina, quinina, pirimetamina-sulfadoxina, doxociclina, berberina, halofantrina, primaquina, atovaquona, pirimetamina-dapsona, artemisinina y qinghaosu.

Los tratamientos existentes para leishmaniosis comprenden, pero no se limitan a meglumina antimonita, estibogluconato sódico y anfotericina B.

Los tratamientos existentes para esquistosomosis comprenden, pero no se limitan a praziquantel y oxamniquina.

30 El término "administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto en el sistema del paciente necesitado de tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención en combinación con uno u otros agentes activos más (p. ej., un agente citotóxico, etc.), "administración" y sus variantes se entiende que comprenden cada uno la introducción simultánea y sucesiva del compuesto y otros agentes.

35 Como se emplea en esta memoria, el término "composición" se entiende que abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se emplea en la presente memoria significa que la cantidad de compuesto o farmacéutico agente activo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo examinado por un investigador, veterinario, médico u otro especialista.

40 Cuando un compuesto de la presente invención se administra a un paciente humano, el régimen de dosis diaria normalmente lo determinará el médico de familia variando generalmente la dosis con la edad, peso, sexo y respuesta de cada paciente, así como con la gravedad de los síntomas del paciente. En una aplicación ilustrativa, las dosis orales de la presente invención oscilarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) y aproximadamente 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg/día, y aún más preferiblemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de lo dado a conocer en la presente memoria. Las abreviaturas empleadas en la descripción de la química y en los ejemplos siguientes son: DMF: dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; MeOH: metanol; EtOH: etanol; EtOAc: acetato de etilo DCM: diclorometano; THF: tetrahydrofurano; DME: dimetoxietano; AcOH: ácido acético; TFA: ácido trifluoroacético (g): gas; min: minutos; h: hora(s); eq.: equivalente(s); M: molar; T.A.: temperatura ambiente; RP-HPLC: cromatografía líquida a alta presión en fase inversa; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina DMAP: 4-(dimetilamino)piridina; NMM: 4-metilmorfolina; EDCl: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; HATU: hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio HBTU: hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; TBTU: tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio ; y NIS: *N*-yodosuccinimida.

La presente invención se describirá por medio de ejemplos no restrictivos que hacen referencia a las figuras siguientes:

Figura 1. Hiperacetilación de histonas de *P. falciparum*. Se cultivaron eritrocitos (5-7% parasitemia) infectados por 3D7 de *Plasmodium falciparum* durante 14-16 horas *in vitro* con concentraciones crecientes (6 nM a 3 μ M) de (A): compuesto (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida (Tabla 2, entrada 126) o con vehículo (DMSO al 0,01%); concentraciones crecientes (20 nM a 10 μ M) de (B): compuesto (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida (Tabla 2, entrada 221; Ejemplo 4, D9). Se utilizó beta-actina como referencia de carga (véase materiales y métodos). H4K8Ac: anticuerpo dirigido contra lisina acetilada8 de histona 4.

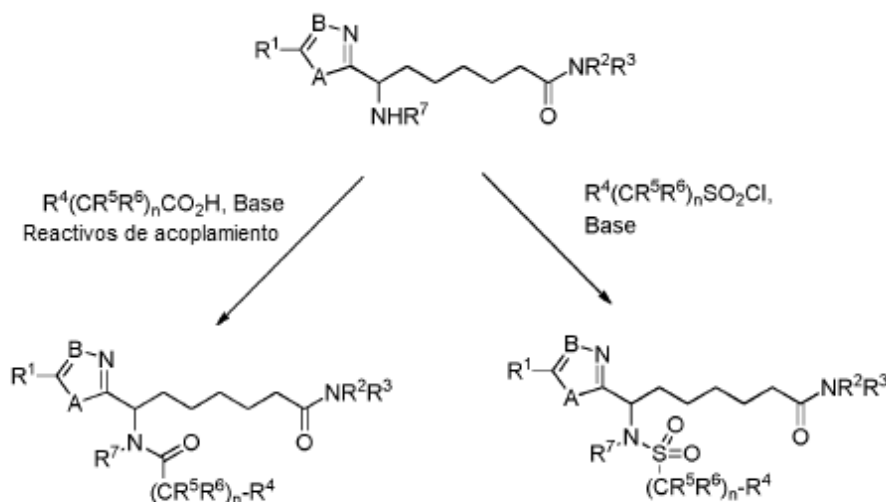
Figura 2. Hiperacetilación de histonas de HeLa. Se incubaron células HeLa *in vitro* durante 14-16 horas con concentraciones crecientes (49 nM a 25 μ M) de compuesto (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida (Tabla 2, entrada 126) o se trataron con vehículo (DMSO al 0,01%). Se utilizó beta-actina como referencia de carga (véase materiales y métodos). H4K8Ac: anticuerpo dirigido contra lisina acetilada 8 de histona 4.

Materiales y métodos

Química

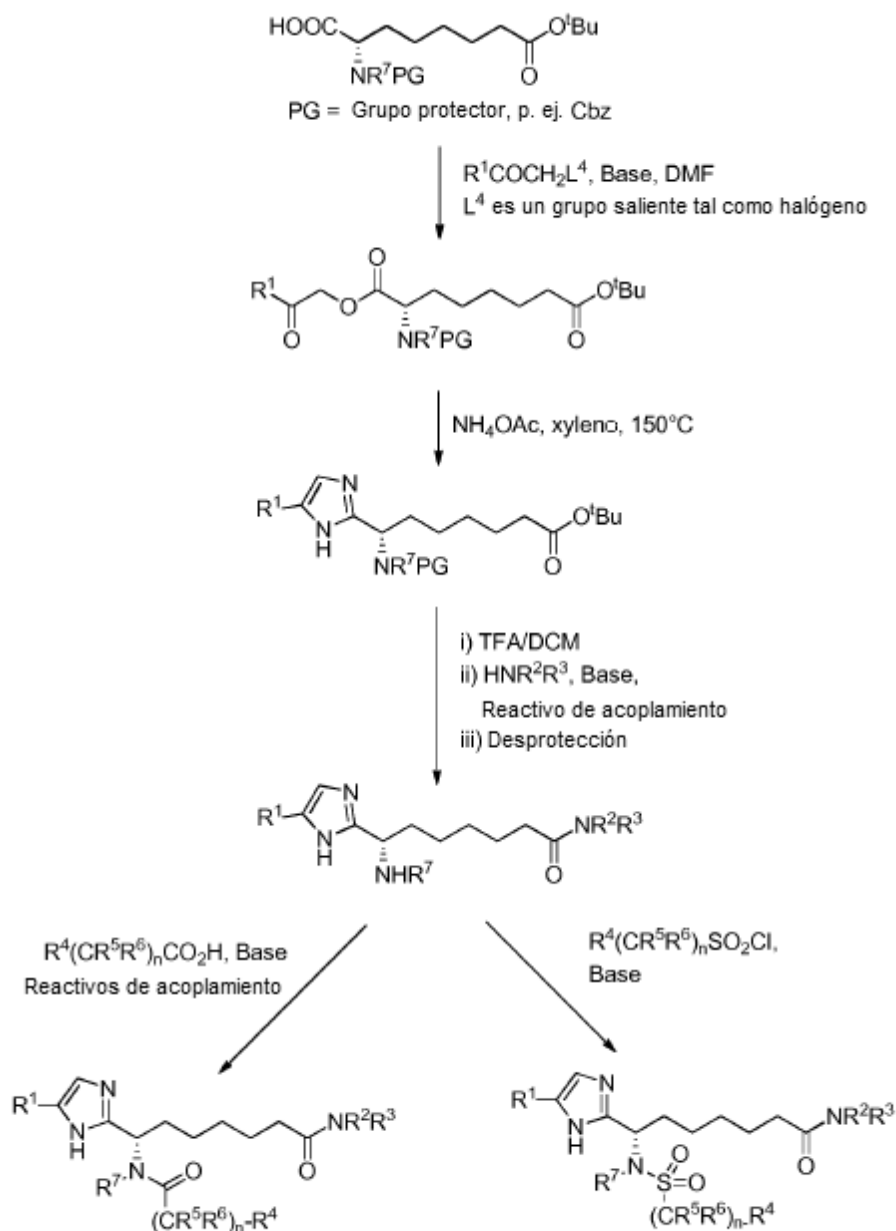
15 a) Procedimientos generales.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse como se describe en el esquema 1 a partir de una cadena de alquilo propiamente elaborada, con grupo funcional en la posición α con un derivado amínico. Estos derivados pueden prepararse por expertos en la técnica y los métodos para sintetizar dichos heterociclos se describen en Alan Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. (Pergamon Press, Nueva York, 1984) y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Pergamon Press, Nueva York, 1996) entre otros textos. El grupo amino libre puede acoplarse con un derivado ácido para formar amidas como se describe en el Esquema 1, procedimientos para acoplar ácidos carboxílicos (y derivados ácidos) con aminas para formar carboxamidas son bien conocidos en la técnica. Los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, 370-376. Asimismo la reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de base da la correspondiente sulfonamida, véase Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*. 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992, 496-499.



Esquema 1

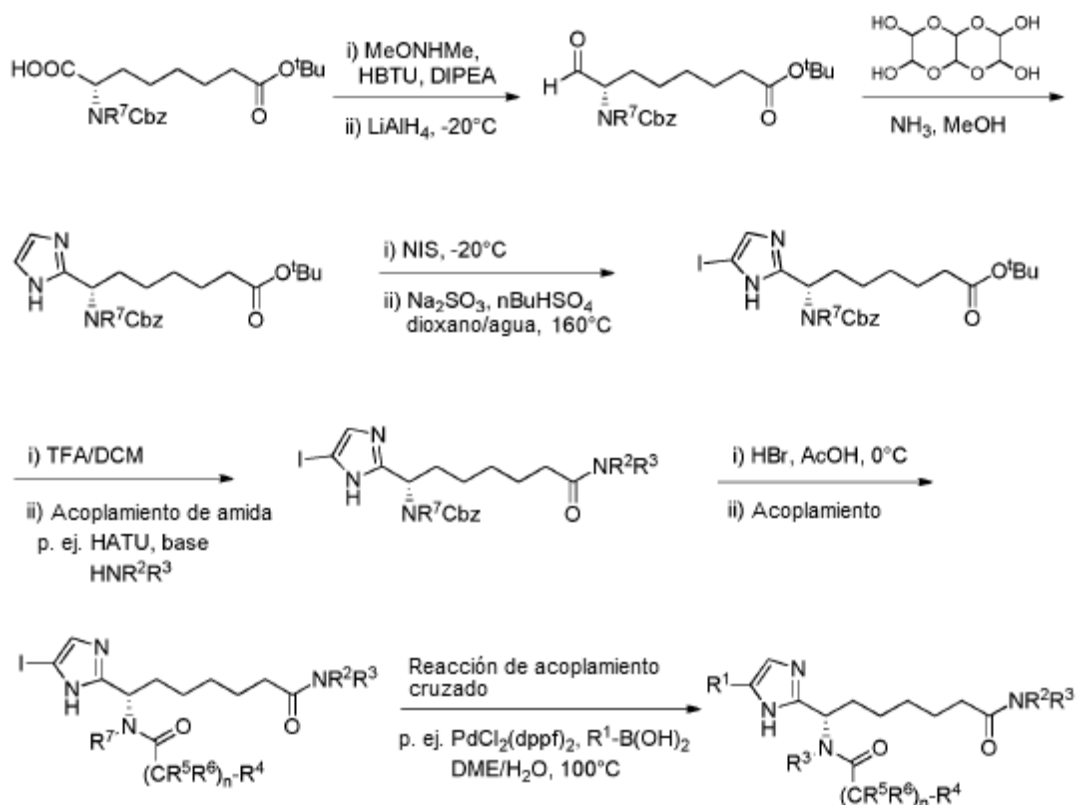
Una vía para imidazoles pendientes se muestra en el **Esquema 2** a partir del amino éster protegido clave (estos derivados de aminoácidos los pueden preparar los expertos en la técnica empleando química convencional, tal como se describe en Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, 1989).



Esquema 2

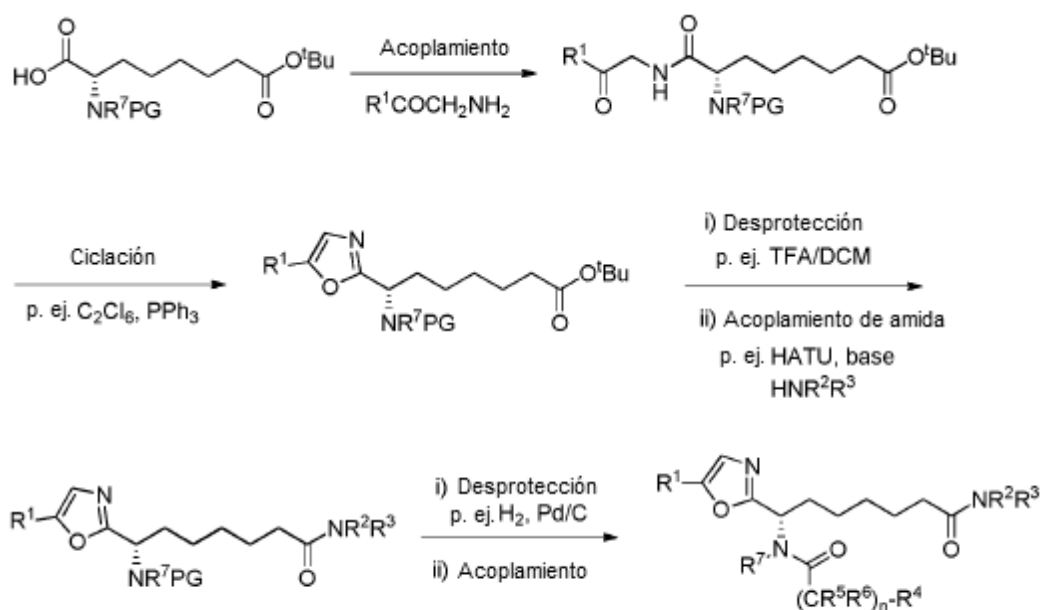
- Los aminoésteres pueden hacerse reaccionar con una halometilcetona en presencia de base, por ejemplo Cs_2CO_3 , y el compuesto intermedio resultante se trata con un exceso de acetato amónico y se calienta a 150° para dar el imidazol deseado, y dichas condiciones se describen en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6; 1601, *Tetrahedron* 1996, 52, 10131 y *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3446. La eliminación selectiva de los grupos protectores permite más funcionalización.
- 5 Por ejemplo, el tratamiento con un ácido tal como TFA en un disolvente tal como DCM conduce a la desprotección del éster terc-butílico. El acoplamiento del ácido carboxílico resultante con una amina en presencia del reactivo de acoplamiento tal como HATU, y una base tal como DIPEA en un disolvente tal como DMF conduce a la formación de la carboxamida terminal. La desprotección apropiada del grupo amino empleando procedimientos descritos en *Protecting groups in Organic Synthesis* (3ª Edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Wiley Interscience, 1999) conduce a un
- 10 compuesto intermedio que podría transformarse empleando los procedimientos descritos en Esquema 1.

Una vía alternativa para la preparación de imidazoles se muestra en el Esquema 3, donde el α -aminoácido quiral es reducido al aldehído correspondiente, mediante la formación de la amida de Weinreb.



Esquema 3

El aldehído puede convertirse fácilmente en el imidazol requerido por procedimientos de la bibliografía como los descritos en documento WO2009/026701. Doble yodación con NIS, seguido de reducción selectiva con Na₂SO₃, da el compuesto intermedio yodo-imidazol clave. La desprotección selectiva y el acoplamiento de amidas conduce a un análogo de yodoimidazol con grupo funcional completamente desarrollado, que puede utilizarse en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd para la introducción de un sustituyente sobre el anillo de imidazol como se describe en el documento WO2010/138791. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd puede realizarse en compuestos intermedios iniciales que poseen el fragmento de yodoimidazol, que permite la elaboración en fase tardía del ácido carboxílico terminal o el grupo amino como se ha descrito anteriormente. Una vía sintética para la preparación de oxazoles, se muestra en el Esquema 4. Una α-aminocetona se acopla con un ácido carboxílico, y la amida resultante formada puede ciclarse a continuación en condiciones deshidratantes para dar el heterociclo deseado. Un método para llevar a cabo la ciclación consiste en utilizar hexafluoroetano y trifenilfosfina descrito por Nicolaou *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10162-10173. Este compuesto intermedio puede estar más elaborado como se describe en el Esquema 2 para los análogos de imidazol.



- 5 Cuando la síntesis de compuestos intermedios y materiales de partida no se describe, estos compuestos están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de compuestos disponibles en el mercado por métodos normalizados o por extensión de los ejemplos en la presente memoria. Se prepararon ácidos bóricos o ésteres de aril- y heteroaril no disponibles en el mercado haciendo reaccionar los correspondientes aril y heteroaril haluros con bis(pinacolato)diboro en presencia de catalizador paladio, como se describe, por ejemplo, en *J. Org. Chem.* (2006), 71(20), 7899 o en *J. Org. Chem.* (2011), 76(15), 6394. Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) por métodos conocidos o por métodos descritos en los ejemplos.
- 10 Durante cualesquiera de las secuencias sintéticas descritas en la presente memoria puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas afectadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3ª edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999) y *Protecting Groups* (Kocienski, P. J.; Thieme, 1994). Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector Boc está presente, it puede eliminarse añadiendo disolventes tales como TFA y DCM. El compuesto puede hidrogenarse también utilizando métodos normalizados, tal como tratamiento con un catalizador como por ejemplo Pd/C, en un disolvente como por ejemplo metanol en una atmósfera de hidrógeno. Como se describió anteriormente el grupo heterocíclico puede estar protegido por grupos protectores tal como SEM durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), que pueden eliminarse posteriormente en condiciones normales como se describió anteriormente. Más ejemplos de grupos protectores en el anillo heterocíclico incluyen *tert*-butil(dimetil)sililmetil y BOM. El grupo BOM puede eliminarse posteriormente empleando métodos normalizados, por ejemplo mediante la adición de un reactivo tal como BBr₃ y un disolvente tal como tolueno a aproximadamente temperatura ambiente.

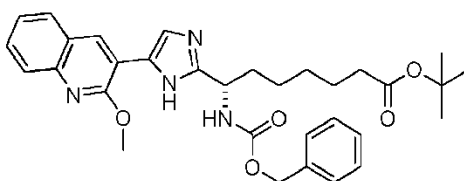
a) Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Únicamente los compuestos comprendidos en las reivindicaciones forman parte de la presente invención.

25 Ejemplo 1

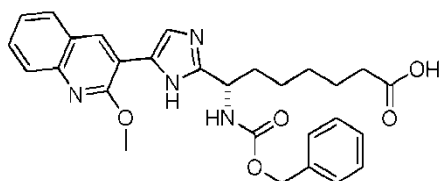
Sal mono L-tartrato de (S)-4-((1-(5-(2-metoxiquinolin-1-ilo-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil)quinuclidin-1-ilo (A5)

Etapas 1: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptanoato de (S)-tert-butilo (A1)



Una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-(terc-butoxi)-8-oxooctanoico (preparada como se describe en el documento WO2006/061638), hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,3 eq.) y HOBt (1,3 eq.) se disolvieron en DMF anhidra y se agitó durante 15 min. La solución resultante se añadió a una mezcla de 2-hidroxi-1-(2-metoxiquinolin-3-il)etanona (1 eq.) (preparada como se describe en *J. Med. Chem.* 2009, 59, 3453-3456) y DMAP (0,3 eq.) en DMF anhidra (0,7 M). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 h la mezcla se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Por concentración a presión reducida se obtuvo un concentrado oleoso en bruto que se utilizó como tal. Una solución del aceite resultante y acetato amónico (20 eq.) en xileno se calentó en condiciones Dean-Stark durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 7:3 a 2:3) para dar el compuesto del título como un polvo amarillo. MS (ES⁺) C₃₂H₃₈N₄O₅: 559 (M+H)⁺.

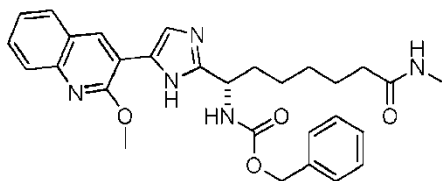
Etapa 2: bis trifluoroacetato de (S)-3-(2-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-carboxihexil)-1H-imidazol-3-io-5-il)-2-metoxiquinolin-1-io (A2)



15

A una solución de A1 en DCM (0,11 M) enfriada a 0°C se añadió lentamente TFA (1 M). La mezcla de reacción se agitó a 4°C durante 24 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo oleoso resultante se evaporó en primer lugar junto con el tolueno, a continuación con Et₂O para dar el compuesto del título que se utilizó como tal en la siguiente etapa. MS (ES⁺) C₂₈H₃₆N₄O₅: 503 (M+H)⁺.

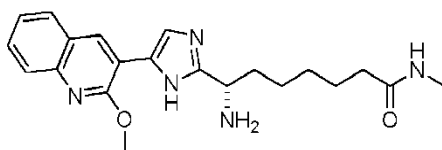
Etapa 3: (1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo (A3)



25

A una solución de A2 en DMF (0,14 M) se añadió metilamina (solución 2,0 M en THF, 5 eq.) seguido de HATU (2 eq.) y DIPEA (3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 1 h. A continuación el disolvente se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/MeOH de 100:0 a 9:1) para obtener el compuesto del título como un sólido. MS (ES⁺) C₂₉H₃₃N₅O₄: 516 (M+H)⁺.

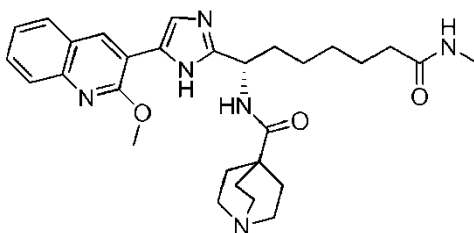
Etapa 4: (S)-7-amino-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida (A4)



30

A3 se disolvió in EtOAc/MeOH (1:1) (0,01 M) y se trató con Pd/C. La mezcla se purgó con N₂ y se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de sílice y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₂₁H₂₇N₅O₂: 382 (M+H)⁺.

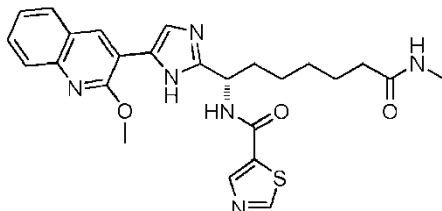
Etapa 5: Sal mono L-tartrato de (S)-4-((1-(5-(2-metoxiquinolin-1-io-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil)quinuclidin-1-io (A5)



Una solución de hidrocloreto de 4-carboxiquinuclidin-1-ío (1,3 eq.) en DMF (0,2 M) se trató con TBTU (1,3 eq.) y NMM (2,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añadió a una solución de A4 en DMF (0,2 M). La reacción se agitó a T.A. durante 2 h y posteriormente se purificó por RP-HPLC (Acetonitrilo/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA que se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso sat.. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El jarabe resultante se disolvió en acetonitrilo/H₂O (2:3) y se trató con L-ácido tartárico (1 eq.). La solución resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (br s, 1H), 7,94 (t, 2H, *J* 9,6 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,67 (br s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, *J* 8,0 Hz), 5,02 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,18 (t, 6H, *J* 7,2 Hz), 2,54 (d, 3H, *J* 4,4 Hz), 2,05-1,91 (m, 8H), 1,51-1,23 (m, 8H). MS (ES⁺) C₂₉H₃₈N₆O₃: 519 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

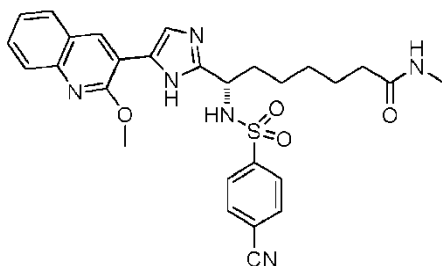
(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida (B1)



Un tubo de vidrio se cargó con ácido tiazol-5-carboxílico (1,5 eq.), resina PS-carbodiimida (2 eq.), HOBt (1,7 eq.) y se diluyó con DCM (0,04 M). El tubo se tapó y se agitó en un rotor durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de A4 en DMF (0,06 M) y la mezcla de reacción se agitó en un rotor durante 24 h. Tras la adición de resina MP-Trisamina (10 eq.) la reacción se agitó durante 24 h más. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una jeringuilla sinterizada y se lavó con DCM. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título. MS (ES⁺) C₂₅H₂₈N₆O₃S: 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

(S)-7-(4-cianofenilsulfonamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-yl)-1H-imidazol-2-yl)-N-metilheptanamida (C1)

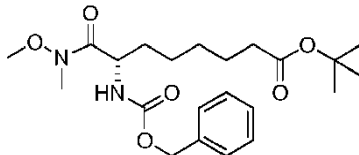


A una solución de A4 y Et₃N (1,1 eq.) en DCM (0,1 M) se añadió cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un residuo que se disolvió en acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/H₂O + 0,1 % TFA) para dar la sal trifluoroacetato del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, 300 K, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95-7,74 (m, 6H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,51 (d, 3H, *J* 4,4 Hz), 1,96 (t, 2H, *J* 7,4 Hz), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,30-0,95 (m, 4H). MS (ES⁺) C₂₈H₃₃N₅O₄S: 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

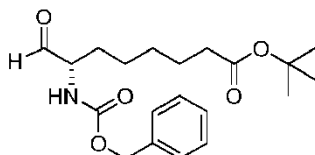
(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida (D9)

Etapa 1: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-(metoxi(metil)amino)-8-oxooctanoato de (S)-terc-butilo (D1)



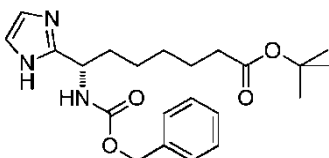
- 5 Una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-(terc-butoxi)-8-oxooctanoico (preparada como se describe en el documento WO2006/061638), HBTU (1,1 eq.) y DIPEA (2 eq.) en DMF (0,7 M) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió hidrocloreuro de dimetilhidroxilamina (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más y a continuación se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 85:15 a 1: 4) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₂H₃₄N₂O₆: 423 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-oxooctanoato de (S)-terc-butilo (D2)



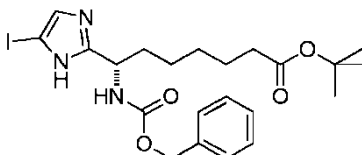
- 15 A una solución agitada de D1 en THF (0,15 M) enfriada a -20°C, se añadió gota a gota una solución 1,0 M de LiAlH₄ en THF (1,25 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min antes de inactivar con EtOAc y de repartir entre EtOAc y HCl 0,1 M. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación ulterior. MS (ES⁺) C₂₀H₂₉NO₅: 364(M+H)⁺.

- 20 *Etapa 3: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(1H-imidazol-2-il)heptanoato de (S)-terc-butilo (D3)*



- 25 A una solución agitada de D2 en MeOH (0,4 M) a temperatura ambiente se añadió trímero glioxal dihidratado (1,0 eq.) seguido de adición lenta de amoníaco (7,0 M en MeOH, 5,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 72 h realizando 3 adiciones posteriores tanto de trímero glioxal dihidratado como de amoníaco hasta que no se observaba más evolución de la reacción. La evaporación del disolvente a presión reducida dio un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 4:1 a EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₂₂H₃₁N₃O₄: 402 (M+H)⁺.

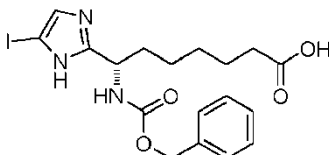
Etapa 4: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(4,5-diyodo-1H-imidazol-2-il)heptanoato de (S)-terc-butilo (D4)



- 30 A una solución agitada de D3 en CH₃CN (0,05 M) enfriada a -10°C se añadió, en porciones, NIS (3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 1 h a continuación se realizaron 2 adiciones posteriores de NIS (1 eq.) después de 30 min cada una hasta que se observó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación, se eliminó CH₃CN a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., Na₂S₂O₃ acuoso sat., NaCl acuoso sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el residuo en bruto análogo de diyodo en forma de aceite marrón que se utilizó sin purificación ulterior.

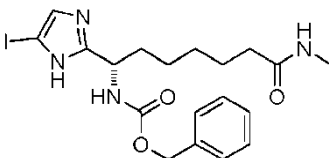
- MS (ES⁺) C₂₂H₂₉I₂N₃O₄: 654 (M+H)⁺. Este residuo en bruto se disolvió en 1,4-dioxano/H₂O (4:1, 0,1 M) y se añadieron Na₂SO₃ (10 eq.) y fosfato ácido de tetrabutilamonio (2,0 eq.) . La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 160°C durante 30 min. A continuación, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat., NaCl acuoso sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 4:1 a 1:4) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. MS (ES⁺) C₂₂H₃₀I₂N₃O₄: 528 (M+H)⁺.

Etapa 5: trifluoroacetato de (S)-2-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-carboxihexil)-5-yodo-1H-imidazol-3-ilo (D5)



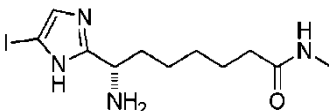
- 10 A una solución agitada de D4 en DCM (0,19 M) enfriada a 0°C se añadió lentamente TFA (35 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando un residuo oleoso que se evaporó en primer lugar con tolueno, a continuación con Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₁₈H₂₂I₂N₃O₄: 472 (M+H)⁺.

- 15 *Etapa 6: (S)-bencilo (1-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (D6)*



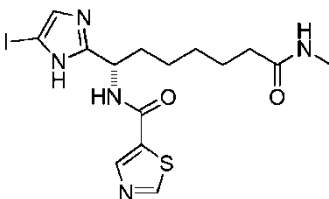
- A una solución agitada de D5 en DMF (0,3 M) se añadió metilamina (solución 2,0 M en THF, 5,0 eq.) seguido de HBTU (2,0 eq.). El pH de la solución se ajustó a valor básico por adición de metilamina (solución 2,0 M en THF, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación dos adiciones más de HBTU (4,47 g, 28,5 mmol, 1,0 eq.) y metilamina (solución 2,0 M en THF, 2,5 eq.) cada 30 min se realizaron para conseguir la finalización de la reacción. Se concentró el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 4:1 a EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco. ¹H-NMR (400 MHz, 300K, CDCl₃) δ 12,11 (br s, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 5,06 (d, 1H, J 12,8 Hz), 5,00 (d, 1H, J 12,8 Hz), 4,57 (m, 1H), 2,54 (d, 3H, J 4,8 Hz), 2,01 (t, 2H, J 7,4 Hz), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 4H). MS (ES⁺) C₁₉H₂₅I₂N₄O₃: 485 (M+H)⁺.

Etapa 7: (S)-7-amino-7-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida (D7)



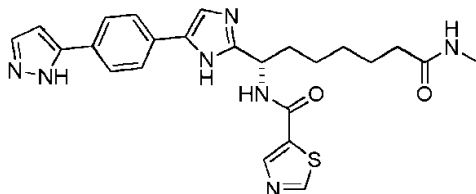
- 30 Una solución de D6 en DCM (0,2 M) se trató con un exceso de solución de HBr en AcOH a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A continuación se eliminaron los disolventes a presión reducida y los reactivos en exceso se eliminaron por adición repetida de tolueno y evaporación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de resina SCX y el cartucho se lavó con MeOH. A continuación, el cartucho se trató con una solución 7 N de NH₃ en MeOH y la solución orgánica se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco. MS (ES⁺) C₁₁H₁₉I₂N₄O: 351 (M+H)⁺.

- 35 *Etapa 8: (S)-N-(1-(5-yodo-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida (D8)*



Una solución de ácido tiazol-5-carboxílico (1,5 eq.) en DMF (1 M) se trató con EDC·HCl (1,5 eq.), HOBT (1,5 eq.) y DIPEA (1,5 eq.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se añadió a una solución de D7 en DMF (0,33 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y posteriormente se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso sat.. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage; 25M; DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco. ¹H-RMN (400 MHz, 300K, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,02 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 8,58 (s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 2,55 (d, 3H, *J* 5,2 Hz), 2,02 (t, 2H, *J* 7,6 Hz), 1,97 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,25 (m, 4H); MS (ES⁺) C₁₅H₂₀N₅O₂S: 462 (M+H)⁺.

10 *Etapa 9: (S)-N(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida (D9)*

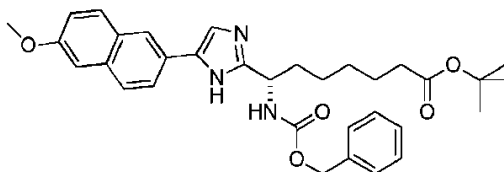


Un vial de microondas desgasificado se cargó con D8, ácido (4-(1H-pirazol-5-il)fenil)bórico (2 eq.), PdCl₂(dppf)₂ (0,2 eq.) y carbonato potásico (3 eq.). Se añadió una solución desgasificada de DME/H₂O (1:1, 0,05 M) y la suspensión se desgasificó durante 10 minutos más y a continuación se calentó a 110°C durante 1 h. Después de enfriar, se eliminaron los disolventes a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMF y se filtró. El material en bruto se purificó por RP-HPLC de preparación (acetonitrilo/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA que se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso sat.. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en acetonitrilo/H₂O (1:1) y se trató con ácido L- tartárico (1 eq.). La solución resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título como sal de tartrato. ¹H-RMN (400 MHz, 300K, DMSO-*d*₆) δ: 13,50-12,50 (br s, 4H), 9,23 (s, 1H), 9,03 (d, 1H, *J* 8 Hz.), 8,61 (s, 1H), 7,85-7,45 (m, 7H), 6,69 (d, 1H *J* 2 Hz), 5,11 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,53 (d, *J* 4,4 Hz), 3H), 2,15-2,00 (m, 3H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,42, 1,20 (m, 4H). MS (ES⁺) C₂₄H₂₇N₇O₂S: 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

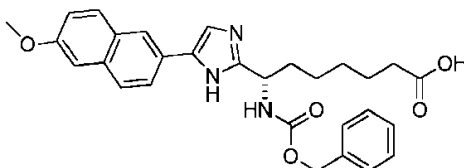
25 Sal mono L-tartrato de (S)-4-(((1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-3-il)-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil)quinuclidin-1-io (E5)

Etapa 1: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanoato de (S)-terc-butilo (E1)



Un vial de microondas desgasificado se cargó con D4, ácido (6-metoxi-2-naftil)bórico (2 eq.), PdCl₂(dppf)₂ (0,2 eq.) y K₂CO₃ (3 eq.). Se añadió una solución desgasificada de DME/H₂O (1:1, 0,05 M) y la suspensión se desgasificó durante 10 minutos más y a continuación se calentó a 110°C durante 30 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una capa de Solka-Floc®. El filtrado se lavó con sol. acuosa sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo rojo oscuro. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 95:5 a 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₃₃H₃₉N₃O₅: 558 (M+H)⁺.

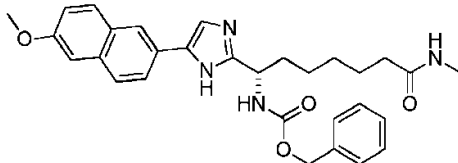
35 *Etapa 2: Trifluoroacetato de (S)-2-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)-6-carboxihexil)-5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-3-il (E2)*



A una solución agitada de E1 en DCM (0,2 M) enfriada a 0°C se añadió lentamente TFA (70 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida para

proporcionar un residuo oleoso que se evaporó en primer lugar con tolueno, a continuación con Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo pálido que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₂₉H₃₁N₃O₅: 502 (M+H)⁺.

Etapa 3: (1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo (E3)

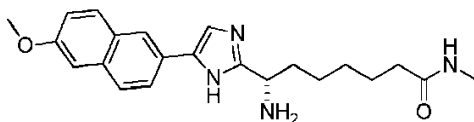


5

A una solución agitada de E2 en DMF (0,1 M) se añadieron HATU (1,5 eq.) y DIPEA (2,0 eq.) seguido después de 10 min de metilamina (solución 2,0 M en THF, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con sol. acuosa sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo marrón oscuro. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 9:1 a 100% de EtOAc, después EtOAc/MeOH=95:5) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES⁺) C₃₀H₃₄N₄O₄: 515 (M+H)⁺.

10

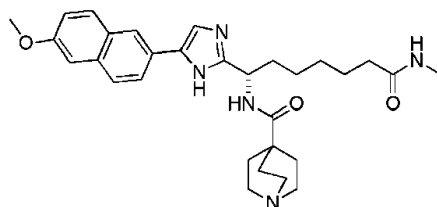
Etapa 4: (S)-7-amino-7-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida (E4)



15

Se disolvió E3 en EtOAc/MeOH (1:1, 0,1 M) y se trató con Pd/C (10% p/p). La mezcla se purgó con N₂ y se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Solka-Floc® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₂₂H₂₈N₄O₂: 381 (M+H)⁺.

Etapa 5: Sal mono L-tartrato de (S)-4-((1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil)quinuclidin-1-io (E5)



20

Una solución de hidrocloreuro de 4-carboxiquinuclidin-1-io (1,3 eq.) en DMF (0,2 M) se trató con TBTU (1,3 eq.) y NMM (2,6 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añadió a una solución de A4 en DMF (0,2 M). La reacción se agitó a T.A. durante 2 , a continuación se purificó por RP-HPLC (CH₃CN/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA que se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso sat.. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en acetonitrilo/H₂O (1:1) y se trató con ácido L- tartárico (1 eq.). La solución resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título. (400 MHz, 300K, DMSO-*d*₆) δ: 11,5 (br s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,95-7,73 (m, 4H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J2 Hz), 7,12 (dd, 1H, J 8,8 y 2,4 Hz), 4,99 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,16 (m, 6H), 2,54 (d, J 4,4 Hz), 3H), 2,02 (t, 2H, J 7,4 Hz), 2,01 (m, 6H), 1,83 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 4H). MS (ES⁺) C₃₀H₃₉N₅O₃: 518 (M+H)⁺.

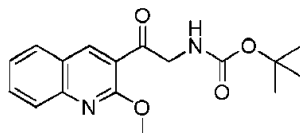
25

30

Ejemplo 6

Sal mono L-tartrato de (S)-4-((1-(5-(2-metoxiquinolín-1-io-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil) quinuclidin-1-io (F8)

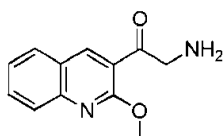
Etapa 1: (2-(2-metoxiquinolín-3-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (F1)



35

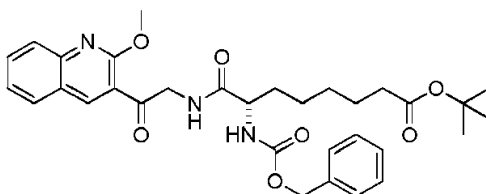
A una solución de bromuro de mesitilo (4 eq.) en THF (1,7 M) enfriada a -78°C se añadió gota a gota una solución de $t\text{BuLi}$ en THF (8 eq., 1,7 M). La mezcla se dejó agitar a -78°C durante 1 h. La mezcla a continuación se dejó alcanzar 0°C y se añadió gota a gota una solución de 2-metoxiquinolina (3 eq.) en THF (0,32 M) durante 10 min. La mezcla resultante se maduró a 0°C durante 1 h, a continuación se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota con una solución de (2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1 eq.) en THF (0,22 M). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, a continuación se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO_3 acuoso sat., se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc, de 5% a 40% EtOAc). Las fracciones agrupadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. MS (ES^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: 2-amino-1-(2-metoxiquinolín-3-il)etanona (F2)



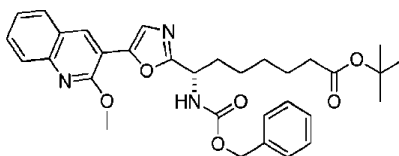
F1 se disolvió en dioxano (30 ml) y se trató con 16 ml de HCl 4 N en dioxano a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió en NaHCO_3 acuoso sat. y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-((2-(2-metoxiquinolín-3-il)-2-oxoetil)amino)-8-oxooctanoato de (S)-terc-butilo (F3)



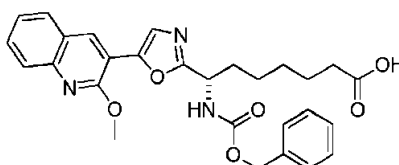
Una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-(terc-butoxi)-8-oxooctanoico (preparada como se describe en el documento WO2006/061638), EDC·HCl (1,3 eq.), HOBt (1,3 eq.) en DMF (0,3 M) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación se añadieron F2 y DIPEA (3,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con sol. acuosa sat. de NaHCO_3 , salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 97:3 a 3:7) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. MS (ES^+) $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7$: 578 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 4: 7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(5-(2-metoxiquinolín-3-il)oxazol-2-il)heptanoato de (S)-terc-butilo (F4)



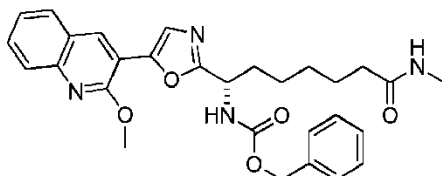
PPh_3 (2,0 eq.) y C_2Cl_6 (2,0 eq.) se disolvieron en DCM (0,72 M) a temperatura ambiente y se añadió Et_3N (4,0 eq.), seguido después de 5 min de agitación mediante adición gota a gota de una solución de F3 en DCM (0,36 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 94:6 a 2:3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite anaranjado. MS (ES^+) $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$: 560 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 5: Ácido (S)-7-(((benciloxi)carbonil)amino)-7-(5-(2-metoxiquinolín-3-il)oxazol-2-il)heptanoico (F5)



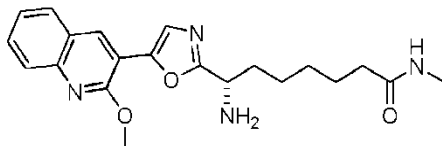
A una solución agitada de F4 en DCM (0,11 M) enfriada a 0°C se añadió lentamente TFA (15 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 días. El disolvente se evaporó para proporcionar un residuo oleoso que se evaporó en primer lugar con tolueno, a continuación con Et₂O para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizó directamente en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₂₈H₂₉N₃O₆: 504 (M+H)⁺.

5 *Etapa 6: (1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo (F6)*



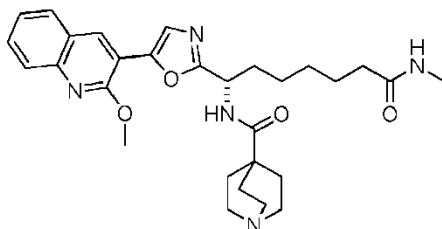
10 A una solución agitada de F5 en DMF (0,1 M) se añadieron HATU (2,0 eq.) y DIPEA (3,0 eq.) seguido después de 10 min de metilamina (solución 2,0 M en THF, 5.0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con sol. acuosa sat. de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 1:1 a 100% de EtOAc, después EtOAc/MeOH=95:5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₉H₃₂N₄O₅: 517 (M+H)⁺.

Etapa 7: (S)-7-amino-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-N-metilheptanamida (F7)



15 Se disolvió F6 en EtOAc/MeOH (1:1, 0,025 M) y se trató con Pd/C (10% p/p). La mezcla se purgó con N₂ y se agitó en atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Solka-Floc® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido que se utilizó como tal en la etapa siguiente. MS (ES⁺) C₂₁H₂₆N₄O₃: 383 (M+H)⁺.

20 *Etapa 8: Sal mono L-tartrato de (S)-4-((1-(5-(2-metoxiquinolin-1-ilo-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamoil)quinuclidin-1-ilo (F8)*

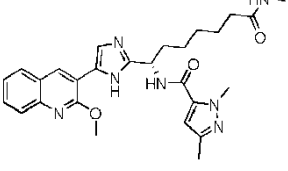
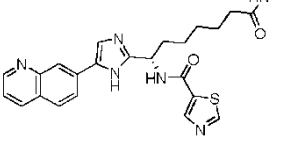
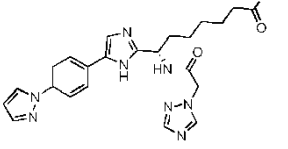
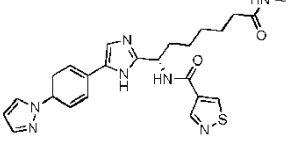
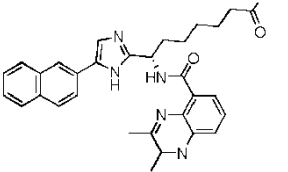
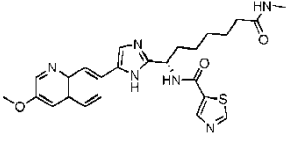
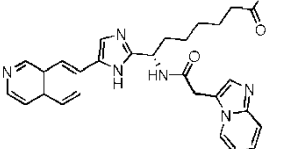
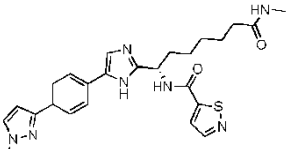


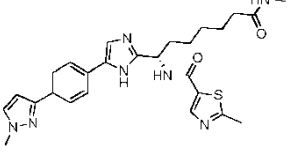
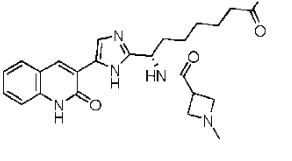
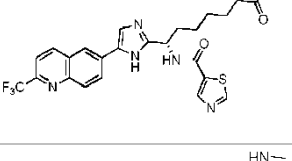
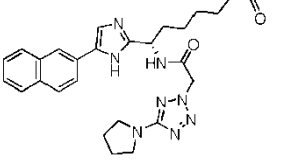
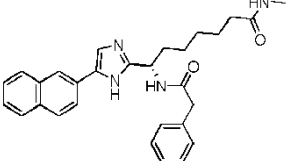
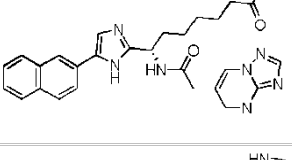
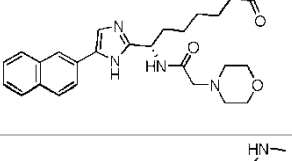
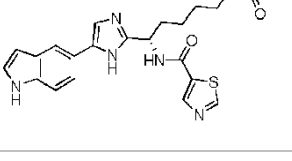
25 Una solución de hidrocloreuro de 4-carboxiquinuclidin-1-ilo (1,3 eq.) en DMF (0,1 M) se trató con HOBt (1,3 eq.), EDC·HCl (1,3 eq.) y DIPEA (1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añadió a F7. La reacción se agitó a T.A. durante 48 h, se filtró y purificó directamente por RP-HPLC (acetonitrilo/H₂O + 0,1 % TFA). El producto se obtuvo como sal de TFA que se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso sat.. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetonitrilo/H₂O (1:1) y se trató con ácido L- tartárico (1 eq.). La solución resultante se liofilizó para obtener el compuesto del título. MS (ES⁺) C₂₉H₃₇N₅O₄: 520 (M+H)⁺.

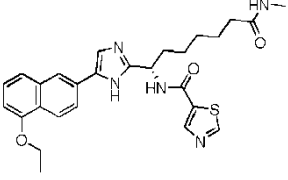
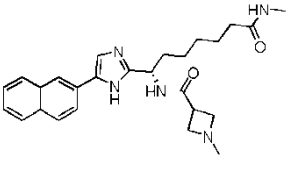
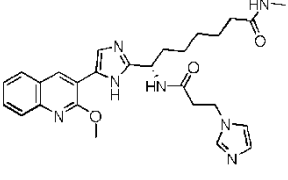
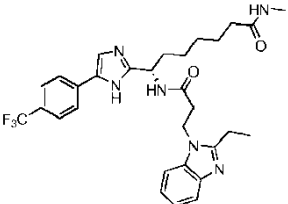
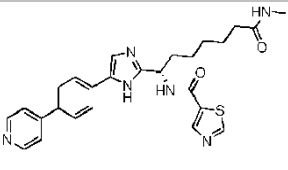
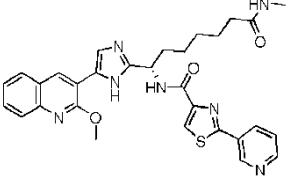
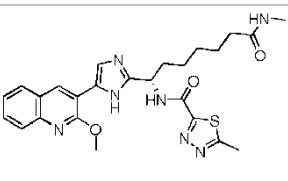
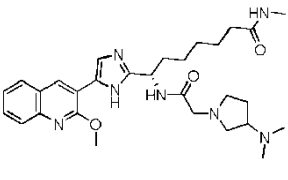
Se prepararon los siguientes compuestos (Tabla 1) según los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 6.

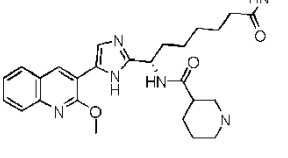
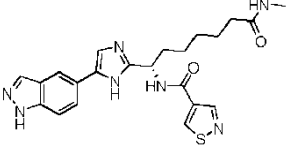
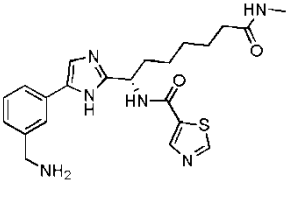
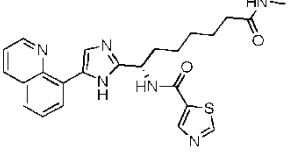
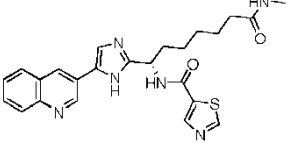
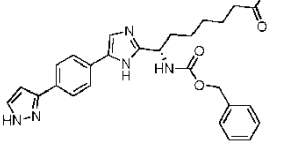
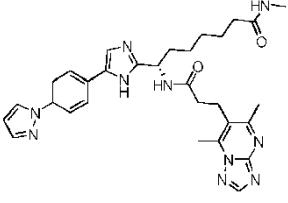
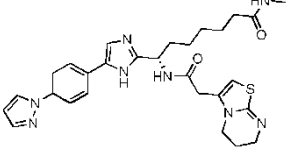
Tabla 1.

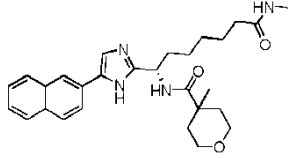
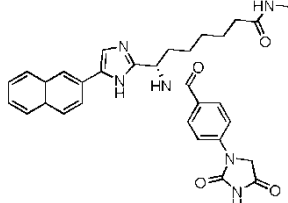
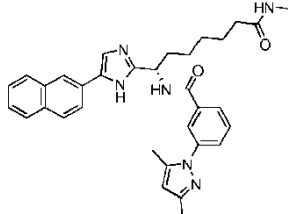
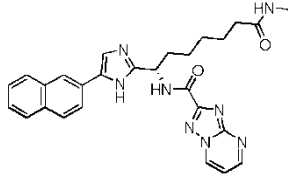
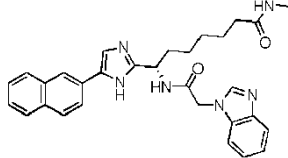
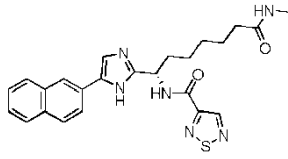
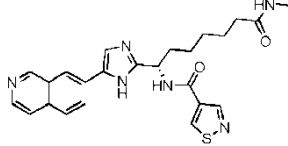
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
1	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(piperidin-1-il)acetamido)heptanamida		476	Ejemplo 1
2	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-4-carboxamida		511	Ejemplo 1
3	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-nitrofenilsulfonamido)heptanamida		536	Ejemplo 3
4	(S)-1-metil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)pirrolidin-3-carboxamida		462	Ejemplo 1
5	(S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)piperidin-4-carboxamida		476	Ejemplo 1
6	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		491	Ejemplo 1
7	(S)-7-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		541	Ejemplo 1
8	(S)-7-(3-(2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		582	Ejemplo 1

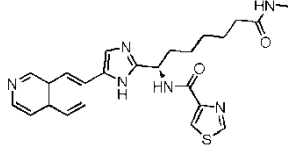
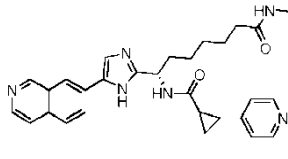
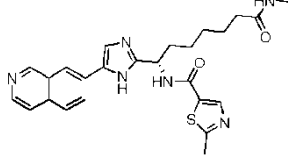
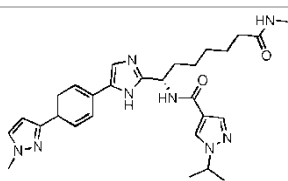
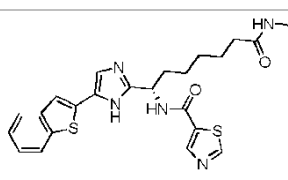
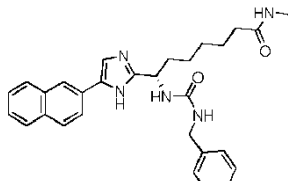
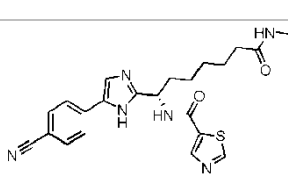
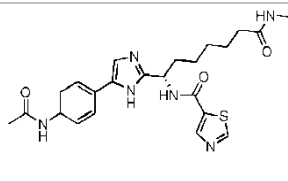
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
9	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		504	Ejemplo 1
10	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 4
11	(S)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		476	Ejemplo 1
12	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		478	Ejemplo 1
13	(S)-2,3-dimetil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinoxalin-5-carboxamida		535	Ejemplo 1
14	(S)-N-(1-(5-(3-metoxiquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 4
15	(S)-7-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		510	Ejemplo 1
16	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 1

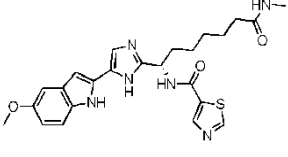
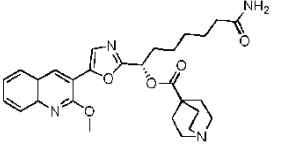
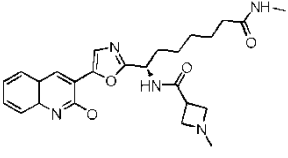
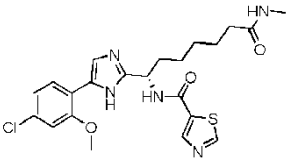
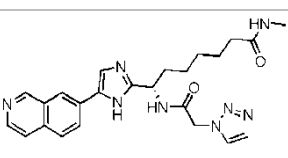
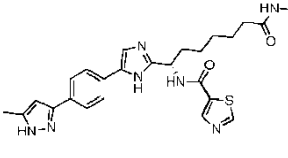
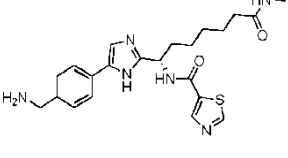
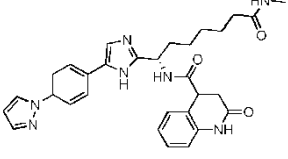
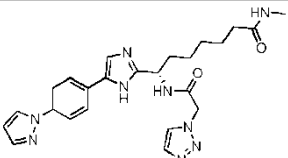
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
17	(S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		506	Ejemplo 1
18	(S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)azetidina-3-carboxamida		465	Ejemplo 4
19	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-(trifluorometil)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		531	Ejemplo 4
20	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(5-(pirrolidin-1-il)-2H-tetrazol-2-il)acetamido)heptanamida		530	Ejemplo 1
21	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fenilacetamido)heptanamida		469	Ejemplo 1
22	(S)-7-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		511	Ejemplo 1
23	(S)-N-metil-7-(2-morfolinoacetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		478	Ejemplo 1
24	(S)-N-(1-(5-(1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		451	Ejemplo 4

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
25	(S)-N-(1-(5-(5-etoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		506	Ejemplo 5
26	S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)azetidina-3-carboxamida		448	Ejemplo 1
27	(S)-7-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		504	Ejemplo 1
28	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		569	Ejemplo 1
29	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		489	Ejemplo 4
30	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida		570	Ejemplo 2
31	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		508	Ejemplo 2
32	(7S)-7-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		536	Ejemplo 2

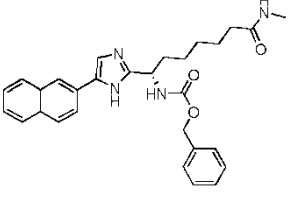
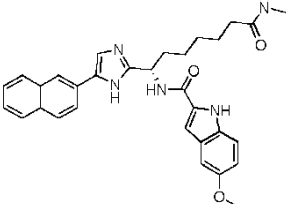
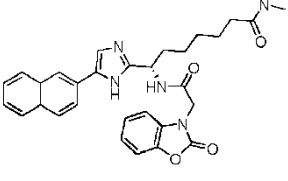
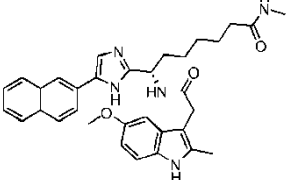
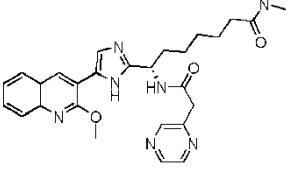
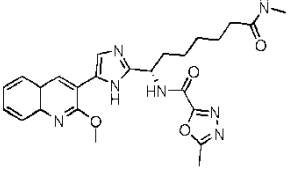
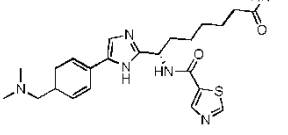
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
33	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida		507	Ejemplo 2
34	(S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		452	Ejemplo 4
35	(S)-N-(1-(5-(3-(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		441	Ejemplo 4
36	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-8-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 4
37	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 4
38	(1-(5-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		501	Ejemplo 5
39	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-N-metilheptanamida		569	Ejemplo 1
40	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metilheptanamida		547	Ejemplo 1

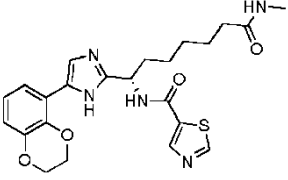
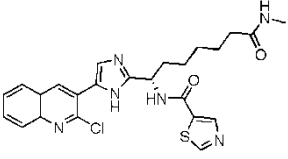
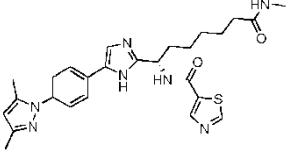
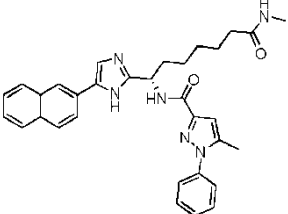
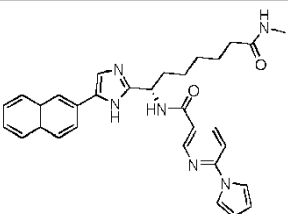
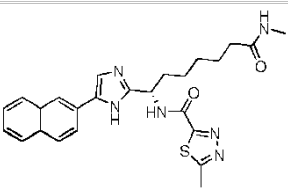
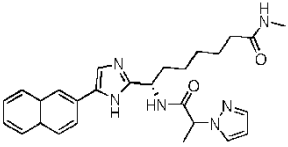
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
41	(S)-4-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida		477	Ejemplo 1
42	(S)-4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)benzamida		553	Ejemplo 1
43	(S)-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)benzamida		549	Ejemplo 1
44	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida		497	Ejemplo 1
45	(S)-7-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		509	Ejemplo 1
46	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida		463	Ejemplo 1
47	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		463	Ejemplo 1

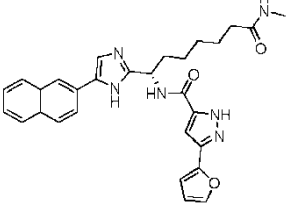
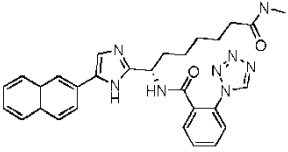
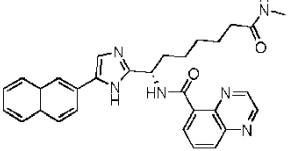
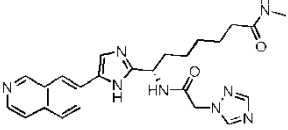
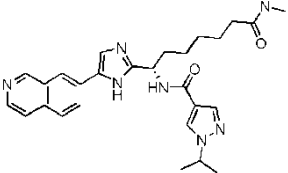
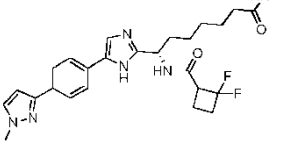
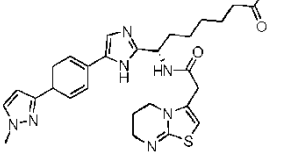
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
48	(S)-N-(1-(5-(+-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-4-carboxamida		463	Ejemplo 1
49	N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida		497	Ejemplo 1
50	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltiazol-5-carboxamida		477	Ejemplo 1
51	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		517	Ejemplo 1
52	(S)-N-(1-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		468	Ejemplo 4
53	(S)-7-(3-bencilureido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		484	Ejemplo 1
54	(S)-N-(1-(5-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		437	Ejemplo 4
55	(S)-N-(1-(5-(4-acetamidofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		469	Ejemplo 4

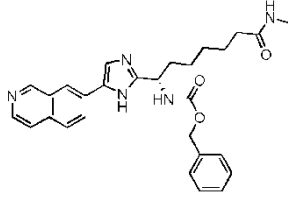
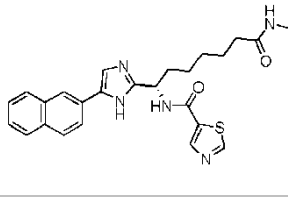
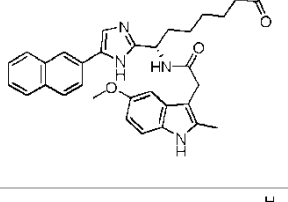
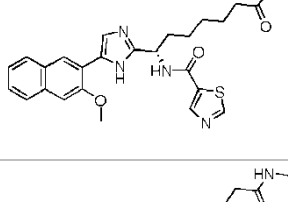
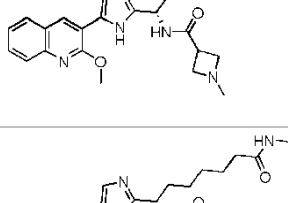
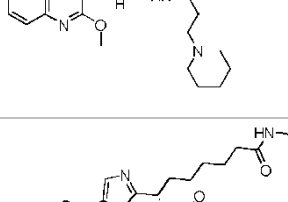
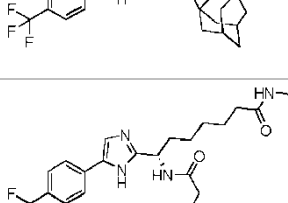

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
56	(S)-N-(1-(5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		481	Ejemplo 4
57	(S)-7-amino-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxoheptil quinuclidin-4-carboxamida		506	Ejemplo 6
58	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		480	Ejemplo 6
59	(S)-N-(1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		476,478	Ejemplo 5
60	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		461	Ejemplo 1
61	(S)-N-(1-(5-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 4
62	(S)-N-(1-(5-(4-(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		441	Ejemplo 4
63	N-((S)-1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-carboxamida		540	Ejemplo 1
64	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		476	Ejemplo 1

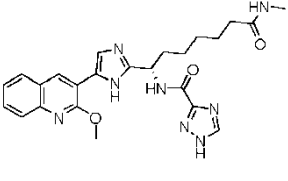
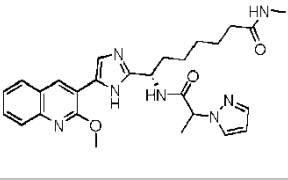
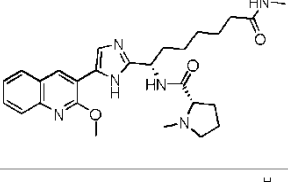
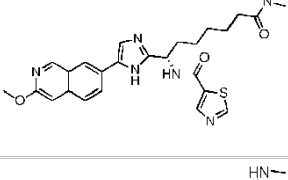
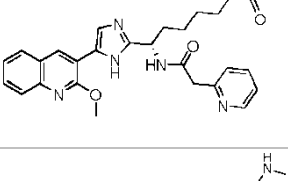
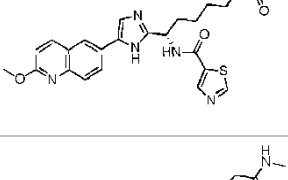
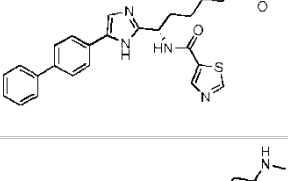
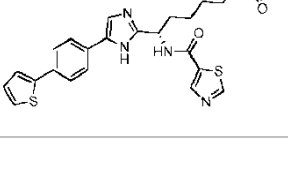
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
65	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(4-feniltiazol-2-il)acetamido)heptanamida		552	Ejemplo 1
66	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-3-morfolinobenzamida		540	Ejemplo 1
67	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		546	Ejemplo 1
68	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)heptanamida		463	Ejemplo 1
69	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 1
70	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(4-metiltiazol-2-il)acetamido)heptanamida		491	Ejemplo 1
71	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		490	Ejemplo 1
72	(S)-N-(7-(etilamino)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		507	Ejemplo 1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
73	(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		485	Ejemplo 1
74	(S)-5-metoxi-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1H-indol-2-carboxamida		524	Ejemplo 1
75	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)acetamido)heptanamida		526	Ejemplo 1
76	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		552	Ejemplo 1
77	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)heptanamida		502	Ejemplo 2
78	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		492	Ejemplo 2
79	(S)-N-(1-(5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		469	Ejemplo 4

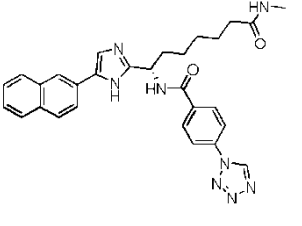
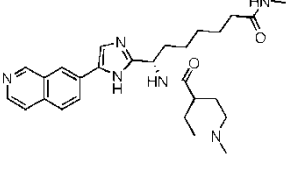
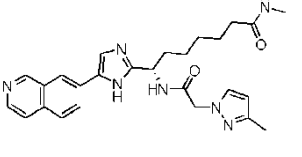
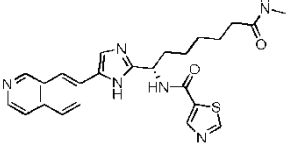
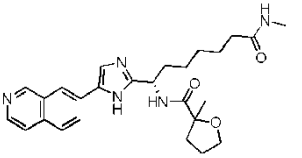
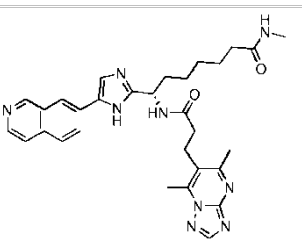
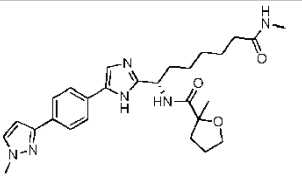
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
80	(S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		470	Ejemplo 4
81	(S)-N-(1-(5-(2-cloroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		497,499	Ejemplo 4
82	(S)-N-(1-(5-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		506	Ejemplo 4
83	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida		535	Ejemplo 1
84	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-6-(1H-pirrol-1-il)nicotinamida		521	Ejemplo 1
85	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		477	Ejemplo 1
86	(7S)-7-(2-(1H-pirazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		473	Ejemplo 1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
87	(S)-3-(furan-2-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		511	Ejemplo 1
88	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		523	Ejemplo 1
89	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinoxalin-5-carboxamida		507	Ejemplo 1
90	(S)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		461	Ejemplo 1
91	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		488	Ejemplo 1
92	2,2-difluoro-N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)ciclobutancarboxamida		499	Ejemplo 1
93	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		561	Ejemplo 1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
94	(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		486	Ejemplo 5
95	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		462	Ejemplo 1
96	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		538	Ejemplo 1
97	(S)-N-(1-(5-(3-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 5
98	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		479	Ejemplo 1
99	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(piperidin-1-il)propanamido)heptanamida		521	Ejemplo 1
100	(1r,3R,5S)-N-((S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)adamantan-1-carboxamida		531	Ejemplo 1
101	(S)-N-metil-7-(3-(piperidin-1-il)propanamido)-7-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		508	Ejemplo 1

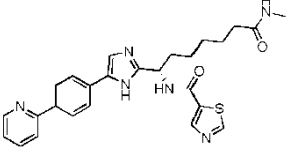
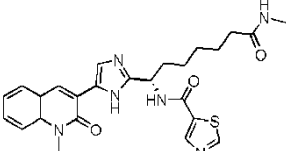
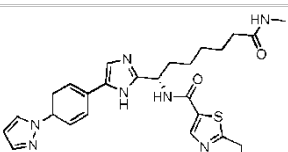
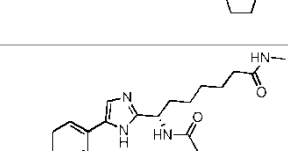
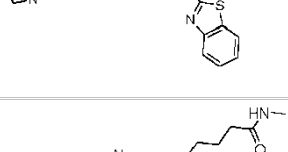
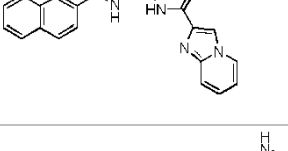
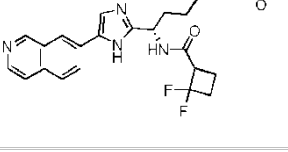
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
102	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		477	Ejemplo 2
103	7S)-7-(2-(1H-pirazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		504	Ejemplo 2
104	(S)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida		493	Ejemplo 2
105	(S)-N-(1-(5-(3-metoxiisquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 4
106	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(piridin-2-il)acetamido)heptanamida		501	Ejemplo 2
107	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 4
108	(S)-N-(1-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		488	Ejemplo 4
109	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		494	Ejemplo 4

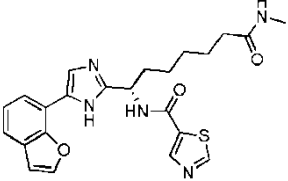
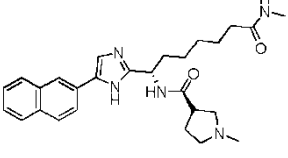
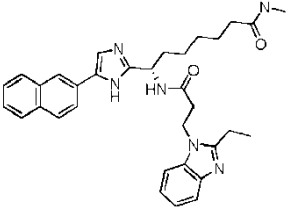
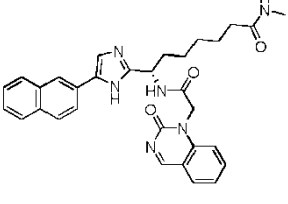
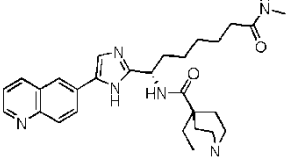
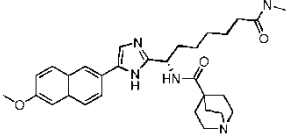
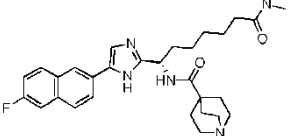
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
110	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(quinolin-3-il)acetamido)heptanamida		536	Ejemplo 1
111	(S)-4-fluoro-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		495	Ejemplo 5
112	(S)-N-(1-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		453	Ejemplo 4
113	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)heptanamida		471	Ejemplo 1
114	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)isoquinolin-6-carboxamida		506	Ejemplo 1
115	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamido)heptanamida		476	Ejemplo 1
116	(S)-7-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		460	Ejemplo 1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
117	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-4-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		523	Ejemplo 1
118	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		477	Ejemplo 1
119	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido)heptanamida		474	Ejemplo 1
120	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 1
121	N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida		464	Ejemplo 1
122	(S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		554	Ejemplo 1
123	2-metil-N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tetrahidrofuran-2-carboxamida		493	Ejemplo 1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
124	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		575	Ejemplo 1
125	(S)-N-(1-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		453	Ejemplo 4
126	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		488	Ejemplo 1
127	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 5
128	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-2-il)-1-(5-(quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 5
129	(S)-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		480,482	Ejemplo 5
130	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-morfolinopropanamido)heptanamida		523	Ejemplo 1

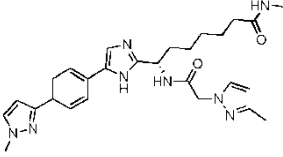
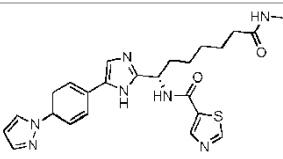
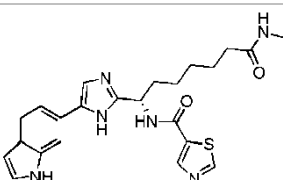
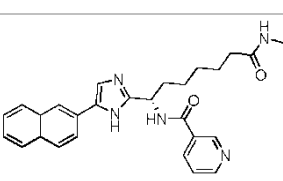
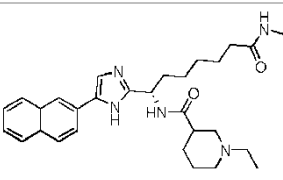
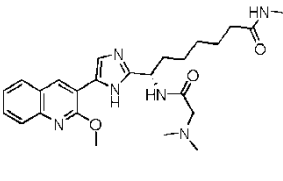
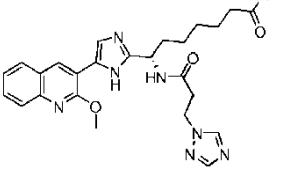
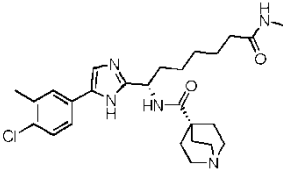
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
131	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)heptanamida		536	Ejemplo 1
132	(S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		465	Ejemplo 4
133	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida		508	Ejemplo 2
134	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamido)heptanamida		518	Ejemplo 2
135	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida		490	Ejemplo 2
136	(S)-N-(1-(5-(benzofuran-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		452	Ejemplo 4
137	(S)-N-(1-(5-(1-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		480	Ejemplo 4
138	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		463	Ejemplo 4

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
139	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		489	Ejemplo 4
140	(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 4
141	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		561	Ejemplo 1
142	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)propanamido)-N-metilheptanamida		556	Ejemplo 1
143	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida		495	Ejemplo 1
144	2,2-difluoro-N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)ciclobutan-carboxamida		470	Ejemplo 1
145	(S)-7-(2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		545	Ejemplo 1

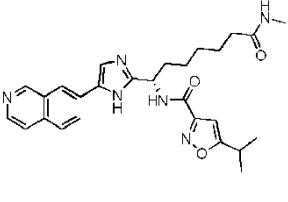
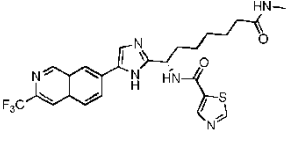
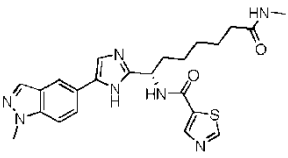
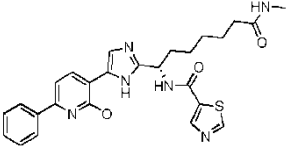
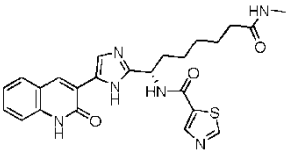
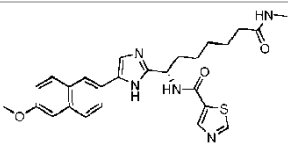
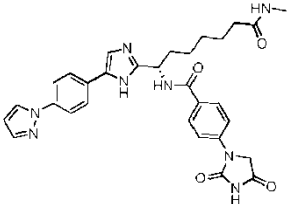
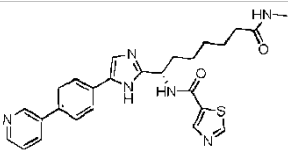
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
146	(S)-N-(1-(5-(benzofuran-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		452	Ejemplo 4
147	(S)-1-metil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)pirrolidin-3-carboxamida		462	Ejemplo 1
148	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-propanamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		551	Ejemplo 1
149	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetamido)heptanamida		537	Ejemplo 1
150	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)quinuclidin-4-carboxamida		489	Ejemplo 5
151	(S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		518	Ejemplo 5
152	(S)-N-(1-(5-(6-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		506	Ejemplo 1

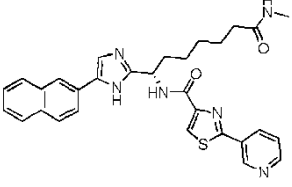
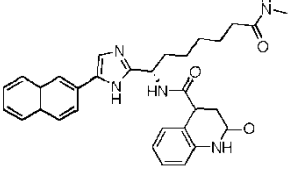
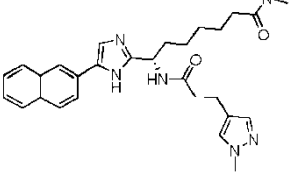
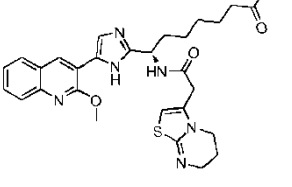
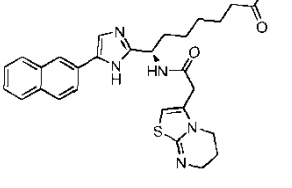
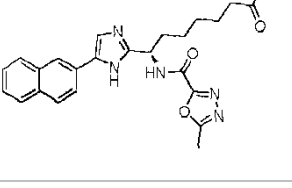
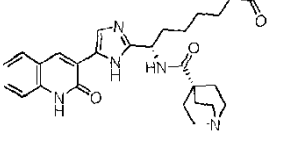
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
153	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		532	Ejemplo 1
154	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-3-(1H-pirazol-1-il)benzamida		552	Ejemplo 2
155	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		450	Ejemplo 5
156	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 4
157	(S)-N-(1-(5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		453	Ejemplo 4
158	(S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		452	Ejemplo 4
159	(S)-N-(1-(5-(benzo[b]tiefen-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		468	Ejemplo 4
160	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		492	Ejemplo 1

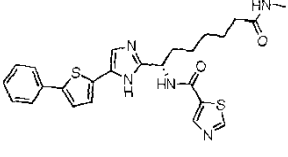
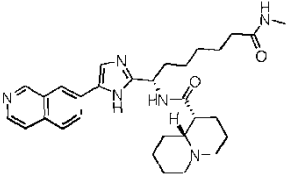
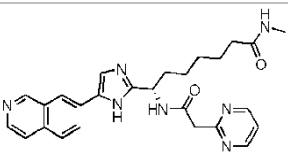
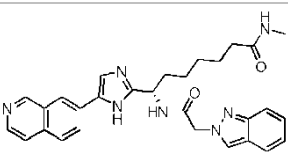
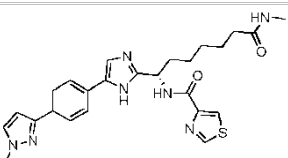
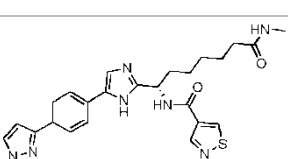
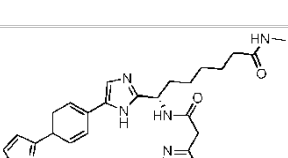
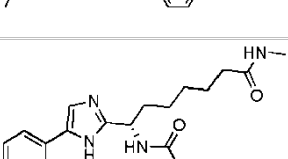
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
161	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamido)-N-metilheptanamida		525	Ejemplo 1
162	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida		501	Ejemplo 1
163	(S)-N-metil-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		491	Ejemplo 1
164	N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida		462	Ejemplo 1
165	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propanamido)heptanamida		489	Ejemplo 1
166	(S)-7-(2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		516	Ejemplo 1
167	(S)-7-(2-(2H-indazol-2-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		539	Ejemplo 1
168	N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida		526	Ejemplo 1

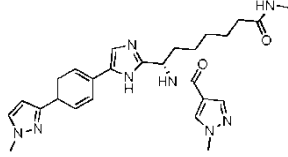
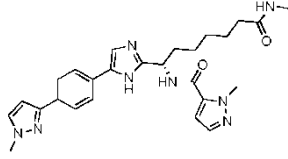
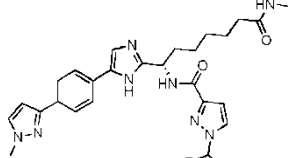
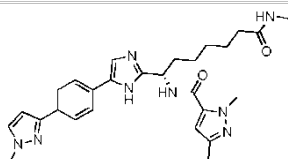
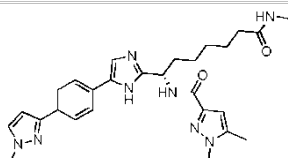
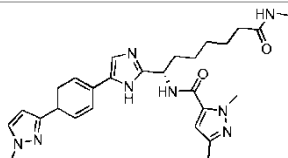
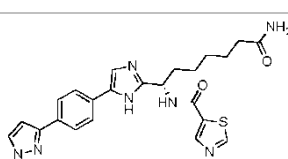
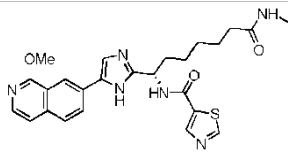
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
169	(S)-N-metil-7-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		503	Ejemplo 1
170	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		478	Ejemplo 4
171	(S)-N-(1-(5-(1H-indol-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		451	Ejemplo 4
172	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)nicotinamida		456	Ejemplo 1
173	1-etil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)piperidin-3-carboxamida		490	Ejemplo 1
174	(S)-7-(2-(dimetilamino)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		467	Ejemplo 1
175	(S)-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		505	Ejemplo 1
176	(S)-N-(1-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		484,486	Ejemplo 5

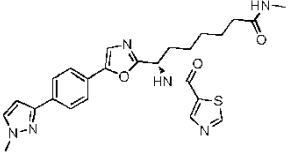
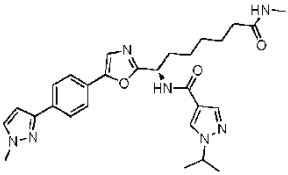
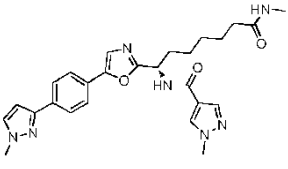
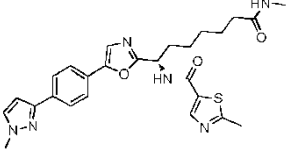
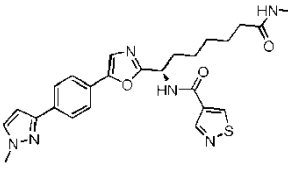
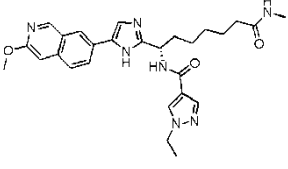
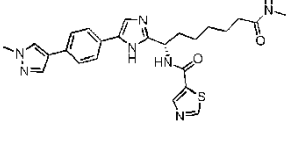
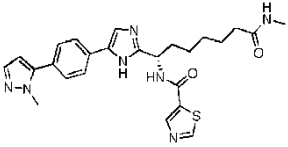
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
177	(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		515	Ejemplo 5
178	(S)-4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)benzamida		584	Ejemplo 2
179	(S)-7-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		491	Ejemplo 2
180	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(2-feniltiazol-4-il)acetamido)heptanamida		583	Ejemplo 2
181	(S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		584	Ejemplo 2
182	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tetrahidrofuran-2-carboxamida		480	Ejemplo 2
183	(S)-N-(1-(5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		478	Ejemplo 4

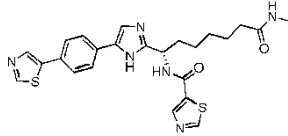
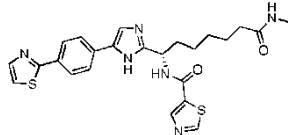
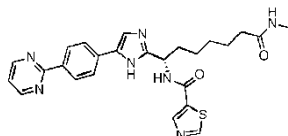
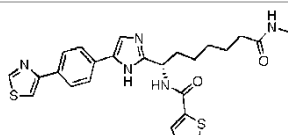
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
184	(S)-5-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isoxazol-3-carboxamida		489	Ejemplo 1
185	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(3-(trifluorometil)-isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		531	Ejemplo 4
186	(S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		466	Ejemplo 4
187	(S)-N-(1-(5-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		519	Ejemplo 4
188	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		479	Ejemplo 1
189	(S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 4
190	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)benzamida		569	Ejemplo 1
191	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		489	Ejemplo 4

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
192	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida		539	Ejemplo 1
193	N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carboxamida		524	Ejemplo 1
194	(S)-N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		487	Ejemplo 1
195	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		562	Ejemplo 2
196	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		531	Ejemplo 1
197	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		461	Ejemplo 1
198	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)-quinuclidin-4-carboxamida		505	Ejemplo 5

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
199	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(5-feniltiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		494	Ejemplo 4
200	(1R,9aR)-N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)octahidro-1H-quinolizin-1-carboxamida		517	Ejemplo 1
201	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirimidin-2-il)acetamido)heptanamida		472	Ejemplo 1
202	(S)-7-(2-(2H-indazol-2-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		510	Ejemplo 1
203	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-4-carboxamida		492	Ejemplo 1
204	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		492	Ejemplo 1
205	(S)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(pirimidin-2-il)acetamido)heptanamida		501	Ejemplo 1
206	(S)-N-(1-(5-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		478	Ejemplo 4

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
207	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		489	Ejemplo 5
208	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		489	Ejemplo 5
209	(S)-1-(difluorometil)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-3-carboxamida		525	Ejemplo 5
210	(S)-1,3-dimetil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		503	Ejemplo 5
211	(S)-1,5-dimetil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-3-carboxamida		503	Ejemplo 5
212	(S)-3-(terc-butil)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		545	Ejemplo 5
213	(S)-N-(7-amino-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		478	Ejemplo 1
214	(S)-N-(1-(5-(1-metoxiisquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 5

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
215	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		493	Ejemplo 6
216	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		518	Ejemplo 6
217	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		490	Ejemplo 6
218	(S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		507	Ejemplo 6
219	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		493	Ejemplo 6
220	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(3-metoxiisquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		518	Ejemplo 4
221	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 5
222	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		492	Ejemplo 5

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	Ion molecular [M+H] ⁺	Procedimiento
223	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		495	Ejemplo 5
224	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		495	Ejemplo 5
225	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		490	Ejemplo 5
226	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		495	Ejemplo 5

Biología

Ensayo de inhibición de HDAC1 de *Homo sapiens*

Resumen:

- 5 El objetivo del ensayo es evaluar la inhibición de la actividad desacetilasa de HDAC1 humana. Para lograr dicho objetivo se añade un sustrato acetilado a la mezcla enzimática; el producto enzimático resultante se convierte en una molécula fluorescente añadiendo la enzima tripsina (solución reveladora). La intensidad de fluorescencia es inversamente proporcional a la tasa de inhibición de la enzima (según se indica en el apartado de materiales a continuación).

Materiales:

- 10 a) Enzima HDAC1

Preparada y purificada en la empresa en grandes cantidades por lotes por sobreexpresión de HDAC1 humana (epítipo Flag) etiquetada en el terminal C (NCBI Gene ID: 3065) en células de mamífero (HeLa, adenocarcinoma de cuello uterino, número en ATCC®: CCL-2™) b) los reactivos para el sistema de tampón del sustrato HDAC del ensayo de actividad fluorescente de HDAC se adquieren en Enzo Life Sciences (<http://www.enzolifesciences.com/BML-AK500/fluor-de-lys-hdac-fluorometric-actividad-assay-kit/>) y caracterizan el sistema sustrato/revelador Fluor-de-Lys™. Los reactivos incluyen el sustrato fluorescente comercial como una solución patrón 50 mM (KI-104), y el Concentrado de Revelador (KI-105). La desacetilación del resto de lisina del sustrato Fluor-de-Lys se determina cuantitativamente midiendo la fluorescencia (ex 360 nM, em 460 nM) tras la adición del revelador comercial.

- c) Solución madre de Tricostatina A (TSA)

- 20 TSA (Sigma-Aldrich, T8552) se proporciona como una solución madre 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100%.

d) Reactivos de trabajo:

-Tampón de ensayo

Tris/HCl 25 mM pH 8, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA

-Solución diluida de sustrato

El sustrato comercial Fluor-de-Lys 50 mM (KI-104) se diluye a 150 µM con tampón de ensayo HDAC antes de cada uso. La concentración final en el ensayo es 20 µM.

-Solución diluida de revelador

5 El Concentrado de revelador 20X comercial (KI-105) se diluye 1:167 en tampón de ensayo HDAC. 2 µM de TSA [final] a esta solución aumenta su capacidad para detener la reacción.

-Solución de trabajo de HDAC1

La enzima HDAC1 se diluye en tampón de ensayo antes de cada uso a partir de una alícuota reciente de enzima. La concentración final en el ensayo es 1-2 nM.

-Compuestos

10 Los compuestos del ensayo deben prepararse en DMSO al 100% y transferirse al ensayo con un dosificador de nanovolúmenes para lograr la concentración apropiada y la concentración apropiada de DMSO (0,25%) en la reacción.

Protocolo:

La reacción se lleva a cabo en microplaca de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl/pocillo

- - Transferir los compuestos a la reacción
- 15 • - Añadir 15 µl de enzima HDAC1 en tampón de ensayo
- - Incubar 10 min a temperatura ambiente
- - Iniciar la reacción añadiendo 5 µl de la solución del sustrato 150 µM
- - Incubar 1 h a 37 °C
- - Detener agregando 20 µl de revelador más solución TSA 4 µM (para detener la reacción)
- 20 • - Incubar 10 min a temperatura ambiente
- Medir la fluorescencia a 360 nm de excitación y 460 nm de emisión

Se producen referencias negativas (0% de inhibición) añadiendo DMSO a los pocillos apropiados.

Se producen referencias positivas (100% de inhibición) añadiendo TSA 4 µM a los pocillos apropiados.

25 Después de la normalización del resultado utilizando referencias positivas y negativas, se determina la potencia del compuesto ajustando la ecuación siguiente:

$$\%inh = Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) / (1 + (X/CI50)^{pendiente})$$

Donde:

- Ymin = inhibición mínima en porcentaje
- Ymax = inhibición máxima en porcentaje
- 30 • CI50 = concentración del compuesto a la que se alcanza el 50% de inhibición
- Pendiente = pendiente de la curva calculada a la CI50

Inhibición de HDAC1 en células

Resumen:

35 El objeto del ensayo es evaluar la inhibición de la actividad desacetilasa dentro de las células. Con tal objeto se añade un sustrato permeable a la membrana a las células HeLa. Después del periodo de incubación, se lisan las células y se evalúa el sustrato desacetilado utilizando los mismos principios anteriormente descritos para el ensayo con HDAC1 humana.

Materiales:

a) Células HeLa.

5 Patrón congelado de células HeLa (HeLa, adenocarcinoma de cuello uterino, número en ATCC®: CCL-2™) procedentes de células cultivadas en DMEM, glutamina, penicilina, estreptomycin y suero bovino fetal al 10% (FBS). Los patrones se congelan en 90% de FBS y 10% de DMSO.

b) Sistema tampón sustrato HDAC

10 Los reactivos del ensayo de actividad fluorescente de HDAC se adquirieron en Enzo Life Sciences (<http://www.enzolifesciences.com/BML-AK500/fluor-de-lys-hdac-fluorometric-actividad-assay-kit/>) y caracterizan el sistema sustrato/revelador Fluor-de-Lys™. Los reactivos incluyen el sustrato fluorescente comercial como una solución patrón 50 mM (KI-104), y el Concentrado de Revelador (KI-105). La desacetilación del resto de lisina del sustrato Fluor-de-Lys se determina cuantitativamente midiendo la fluorescencia (ex 360 nM, em 460 nM) tras la adición del revelador comercial.

c) Patrón TSA (como anteriormente)

TSA se proporciona como una solución madre 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100%.

15 d) Compuestos

Los compuestos del ensayo deben prepararse en DMSO al 100% y transferirse al ensayo con un dosificador de nanovolúmenes para lograr la concentración apropiada y la concentración apropiada de DMSO (0,25%) en la reacción.

e) Medio de ensayo

20 Medio Eagle Mod. de Dulbecco de GIBCO sin Rojo fenol (cat n° 11880) completado con 10% FCS -suero bovino fetal-, 1% penicilina-estreptomycin (10mg/ml) y 1% L-Glutamina 200 mM (100x)

f) Solución diluida de sustrato

El sustrato comercial Fluor-de-Lys 50 mM (KI-104) se diluye a 400 µM con tampón de ensayo antes de cada uso.

g) Solución diluida de Detención-Lisis-Revelador

25 El Concentrado de Revelador 20X comercial (KI-105) se diluye 1:27 0,75X en tampón de ensayo que contiene 3% Igepal -Nonidet NP40 y TSA 4 µM

Protocolo:

La reacción se lleva a cabo en microplaca de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl/pocillo + 10 µl/pocillo de mezcla Detención-Lisis-Revelador, de la manera siguiente:

- 30
- sembrar 10.000 células HeLa /pocillo, procedentes de las alícuotas congeladas, en 15 µl en medio de ensayo y dejar recuperar durante la noche;
 - transferir los compuestos al ensayo con la máquina de transferir nanovolúmenes con objeto de lograr la concentración de ensayo deseada y una concentración final de DMSO de 0,25%;
 - preincubar los compuestos en células durante 30 min;
 - iniciar la reacción añadiendo 5 µl de la solución diluida del sustrato;
- 35
- detener la reacción después de 4 h de incubación a 37°C 5% CO₂ añadiendo 10 µl de solución diluida de Detención-Lisis-Revelador;
 - incubar 20 min a 37°C;
 - después de 10 min a T.A. medir la fluorescencia a excitación de 360 nm y emisión de 460 nm

Se producen referencias negativas (0% de efecto) añadiendo DMSO a los pocillos apropiados.

40 Se producen referencias positivas (100% de efecto) añadiendo TSA 4 µM a los pocillos apropiados.

Después de la normalización utilizando referencias positivas y negativas, se determina la potencia del compuesto ajustando la ecuación siguiente:

$$\%inh = Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) / (1 + (X/CE50)^{pendiente})$$

Donde:

- Y_{min} = efecto mínimo en porcentaje
 - Y_{max} = efecto máximo en porcentaje
- 5
- CE50 = concentración del compuesto a la que se alcanza el 50% del efecto
 - Pendiente = pendiente de la curva calculada a la CE50

Cultivo *in vitro* de parásitos *P. falciparum*

Cultivo básico de parásitos *Plasmodium falciparum* 3D7 (Malaria Research y Reference Reagent Resource Center (MR4), número de MR4: MRA-102).

- 10 Empezando con un cultivo con una parasitemia de aproximadamente 10% (y 5% de hematocrito), se colocan 0,5 ml del cultivo en una placa de Petri de 100 mm reciente con 0,95 ml de eritrocitos recientes (50% de hematocrito) y 8,55 ml de medio de cultivo, dando una nueva parasitemia de partida de 0,5 %. La placa de Petri se incuba a continuación a 37°C en una caja de plástico hermética a gases humidificada enjuagada con una mezcla de gases consistente en 93% de N₂, 4% de CO₂ y 3% de O₂. El medio de cultivo se cambia cada día. El sobrenadante se elimina golpeando suavemente la
- 15 placa sin agitar las células sedimentadas y aspirando el medio con una pipeta Pasteur conectada a una bomba de vacío. Se toma una pequeña cantidad de las células concentradas para preparar una extensión sanguínea para determinación de la parasitemia. Normalmente, los cultivos se dividen dos veces a la semana. Si los parásitos están creciendo muy despacio entonces se añaden eritrocitos recientes al cultivo no después de 7 días. Los cultivos se dividen entonces 1:2 si la parasitemia es menor de 0,5%. Para evitar la necesidad del cambio diario del medio los fines
- 20 de semana, se establece un cultivo con un hematocrito de 2,5% y parasitemia de 0,1-0,% y puede dejarse 3 días sin cambio del medio.

Medio de cultivo

El medio típico consiste en RPMI 1640, enriquecido con HEPES 25 mM, NaHCO₃ 24 mM, hipoxantina 0,36 mM, 100 µg /ml de Neomicina, 5 g/l de Albumax[®] II, y glóbulos rojos (rbc) humanos lavados A+.

- 25 Aislamiento de eritrocitos humanos

Se obtiene sangre humana normal (A+) de un banco de sangre local. Se centrifugan 30 ml de sangre en tubos con tapón de rosca de 50 ml a 2.000 rpm (800 g) durante 10 min. Se retira el plasma y la capa leucocitaria y se vuelve a poner en suspensión los glóbulos rojos en 5-10 volúmenes de RPMI 1640. Se lavan las células dos veces por centrifugación como anteriormente y a continuación se vuelven a poner en suspensión en un volumen igual de RPMI

30 1640. Los eritrocitos están ahora listos para su utilización y pueden guardarse durante unos pocos días a 4°C.

Determinación de parasitemia

La parasitemia (porcentaje de eritrocitos infectados) se determina haciendo el recuento de una extensión sanguínea fijada y teñida. Por consiguiente, el medio de cultivo se retira en primer lugar de un cultivo y a continuación se transfiere una gota de los rbc sedimentados sobre un portaobjetos. Con otro portaobjetos limpio utilizado como "extendedor", tocar la gota con él y dejar correr las células sanguíneas a lo largo de su borde. Manteniendo el extendedor a 45°, presionarlo firmemente a lo largo del portaobjetos. Fijar la película fina sumergiendo el portaobjetos en metanol durante unos pocos segundos. Preparar una solución colorante que contiene 11 volúmenes de PBS y 1 volumen de solución madre Giemsa. Teñir los portaobjetos durante 15-30 min. Lavar los portaobjetos durante unos pocos segundos bajo agua corriente del grifo y dejarlos secar en un estante. La microscopia se hace empleando inmersión en aceite. La

40 cromatina de los parásitos aparece rojo púrpura y el citoplasma, azul púrpura claro.

Ensayo de inhibición de crecimiento de *P. falciparum* (Pf-LDH)

Se evaluó la actividad antipalúdica *in vitro* en los compuestos de la invención contra una cepa (3D7) sensible a cloroquina del parásito del paludismo, utilizando un ensayo con lactato deshidrogenasa (PfLDH).

Determinación de CE₅₀ por el ensayo con Pf-LDH

- 45 384 placas (donde se distribuyen los compuestos a analizar) con 25 µl de inóculo de parásito (parasitemia: 0,25%, hematocrito: 2%) se incuban a 37°C en una atmósfera de 4% de CO₂, 3% de O₂ y 93% de N₂. Después de 72 h de incubación, las placa se congelan a -70°C durante la noche y se descongelan a temperatura ambiente durante al menos 4 h. Para evaluar la actividad PfLDH, se distribuyen 70 µl de mezcla de reacción recién preparada (L-lactato sódico 143

mM, dinucleótido 3-acetil piridina adenina (APAD) 143 μM, cloruro de Nitroazul tetrazolio (NBT) 178,75 μM, 286 μg/ml de diaforasa (2,83 U/ml), 0,7% Tween 20, Tris-HCl 100 mM pH 8,0) utilizando un dosificador Multidrop Combi. Se agitan las placas para asegurar el mezclado y se controla la absorbancia a 650 nM en un lector de placas después de 10 min de incubación a temperatura ambiente.

5 Se producen referencias negativas (0% de efecto) añadiendo DMSO a los pocillos apropiados.

Se producen referencias positivas (100% de efecto) añadiendo Artemisinina 150 nM (Sigma-Aldrich, 361593)

Después de la normalización de resultados utilizando referencias positivas y negativas, se determina la potencia del compuesto ajustando la ecuación siguiente:

$$\%inh = Y_{min} + (Y_{max} - Y_{min}) / (1 + (X/CE50)^{pendiente})$$

10 Donde:

- Y_{min} = efecto de porcentaje mínimo
- Y_{max} = efecto de porcentaje máximo
- CE50 = concentración del compuesto a la que se alcanza el 50% del efecto
- Pendiente = pendiente de la curva calculada a la CE50

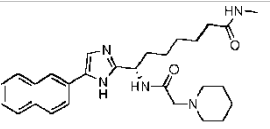
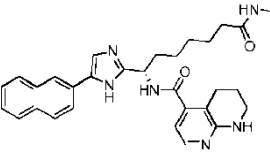
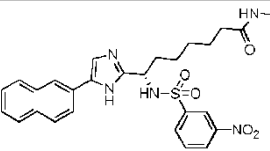
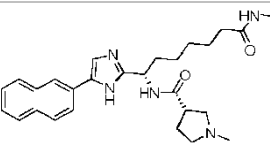
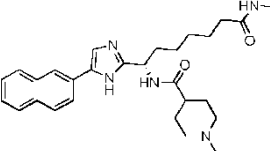
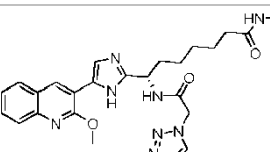
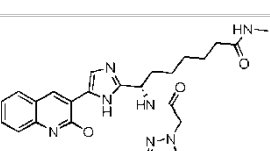
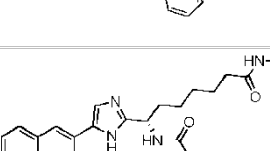
15 Hiperacetilación de histonas e inmunodetección del ensayo de modificaciones de histonas alteradas

El efecto de los compuestos de ensayo sobre el estado de la acetilación de histonas se determinó incubando eritrocitos infectados con *Plasmodium falciparum* 3D7 o células HeLa con diferentes concentraciones de fármacos o vehículo (0,01% de DMSO) solo. Se recogieron eritrocitos infectados 14-16 horas después del tratamiento y se lisaron en saponina (0,15%). Los parásitos aislados se lavaron tres veces con PBS y se volvieron a poner en suspensión directamente en tampón de muestra SDS. Se recogieron células HeLa 14-16 horas después del tratamiento y se volvieron a poner en suspensión directamente en tampón de muestra SDS. Se incubaron muestras después a 100°C durante 10 min y se centrifugaron a 16.000 g durante 10 min. Los sobrenadante se analizaron por SDS-PAGE al 12% y se transfirieron sobre membranas PVDF (Immun-Blot PVDF Membrane for Protein Blotting, BIORAD, Cat: n° 162-0177). Se llevaron a cabo transferencias Western sobre tiras de membrana con anticuerpo dirigido contra histona 4 lisina acetilada 8 (H4K8Ac, Millipore 07-328) y anticuerpo contra actina (Sigma, A2066). Se utilizaron anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rábano picante y un equipo de aumento de quimioluminiscencia según las instrucciones del fabricante (GE Healthcare).

Resultados

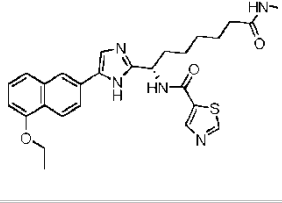
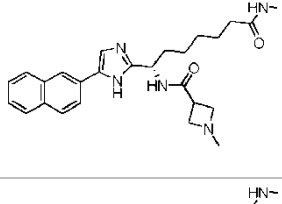
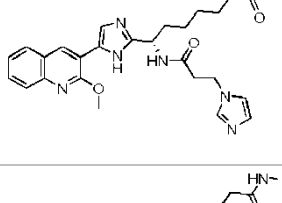
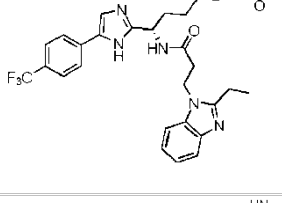
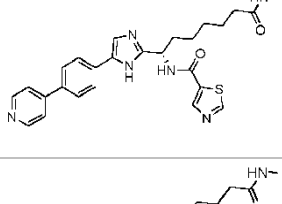
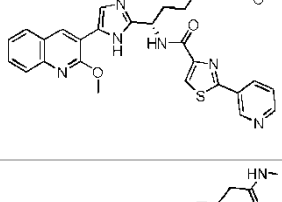
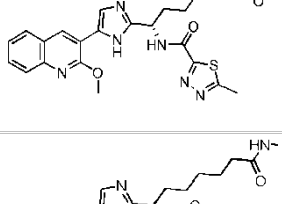
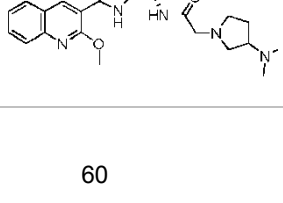
Se determinaron las actividades antipalúdicas *in vitro* de los compuestos ejemplificados en el ensayo con PfLDH descrito anteriormente. Los compuestos de la invención son capaces de suprimir y/o inhibir el crecimiento de los parásitos en cultivos de eritrocitos infectados. Para evaluar la toxicidad selectiva de los compuestos contra parásitos de plasmodio en comparación con estirpes celulares humanas, se ensayaron los compuestos en el ensayo a base de células HeLa con HDAC. Se calculó la selectividad como la relación entre la actividad medida en el ensayo basado en células HeLa con HDAC y la actividad medida en el ensayo en Pf-LDH. La actividad anti-HDAC (humana) en mamíferos de los compuestos ilustrados se midió además empleando el análisis enzimático, como se describió anteriormente. En virtud de las actividades intrínsecamente más deficientes que se miden normalmente en una configuración celular que en ensayos bioquímicos será evidente que las selectividades calculadas como se describió anteriormente obtienen mayor relevancia en los casos en que la actividad antiparasitaria en el ensayo con células Pf-LDH es más fuerte que la actividad en el ensayo bioquímico con hHDAC. Los resultados se presentan en la tabla 2 siguiente.

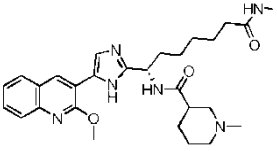
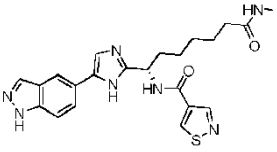
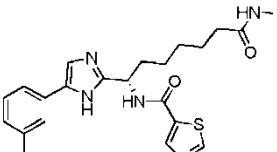
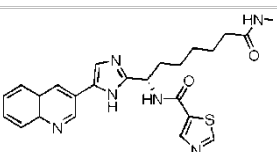
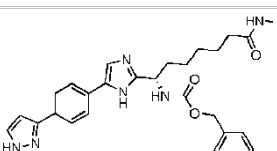
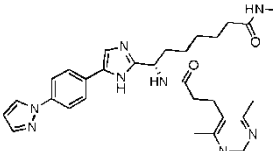
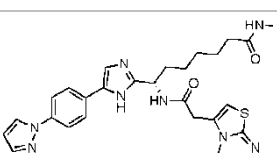
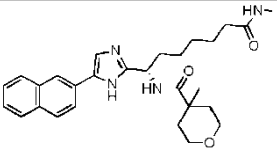
Tabla 2.

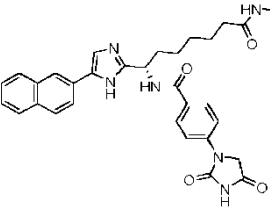
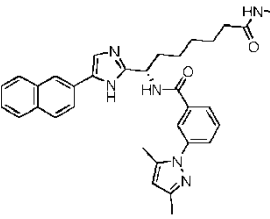
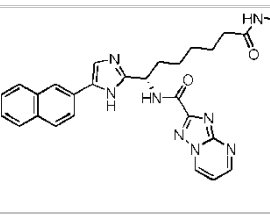
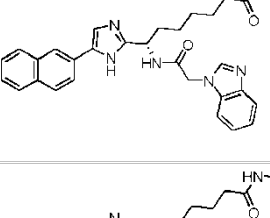
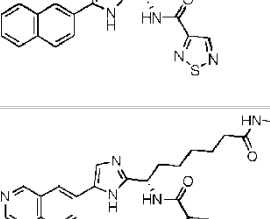
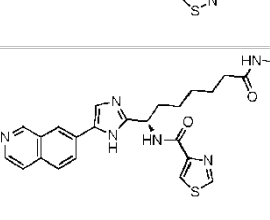
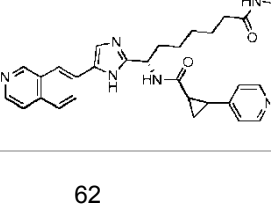

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
1	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(piperidin-1-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	3,8
2	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-4-carboxamida		B	B	C	4,0
3	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-nitrofenilsulfonamido)heptanamida		A	A	B	7,0
4	(S)-1-metil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)pirrolidin-3-carboxamida		B	A	C	6,8
5	(S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)piperidin-4-carboxamida		B	A	C	5,1
6	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	3,8
7	(S)-7-(2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	A	B	2,0
8	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	A	B	2,6

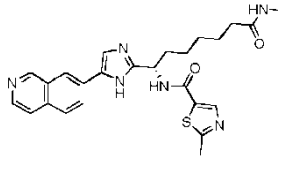
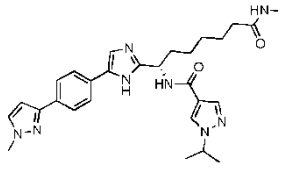
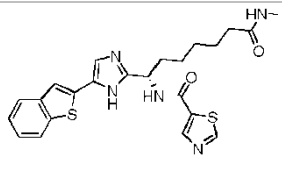
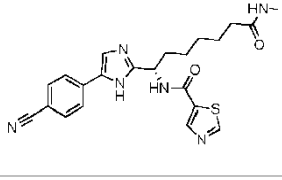
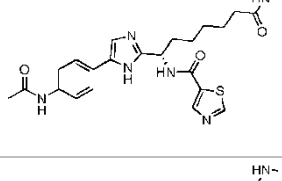
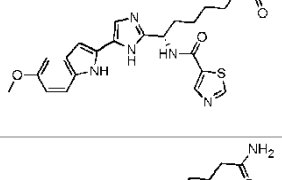
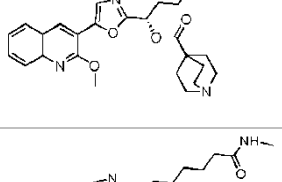
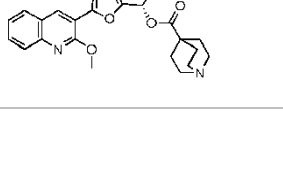
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
9	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		B	A	B	4,1
10	S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	6,6
11	(S)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		C	C	C	3,0
12	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		B	B	C	24
13	(S)-2,3-dimetil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinoxalin-5-carboxamida		B	B	C	3,5
14	(S)-N-(1-(5-(3-metoxiquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	12,4
15	(S)-7-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	A	C	5,0
16	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida		A	B	C	16,6

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
17	(S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	22,0
18	(S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)azetidín-3-carboxamida		C	B	C	4,5
19	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-(trifluorometil)quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	6,5
20	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(5-(pirrolidín-1-il)-2H-tetrazol-2-il)acetamido)heptanamida		B	A	C	6,2
21	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-fenilacetamido)heptanamida		B	A	B	2,4
22	(S)-7-(2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		A	A	C	18,8
23	(S)-N-metil-7-(2-morfolinoacetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-heptanamida		B	B	C	2,0
24	(S)-N-(1-(5-(1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	19,0

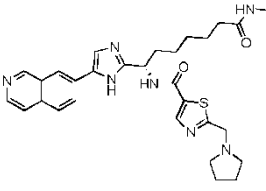
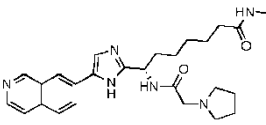
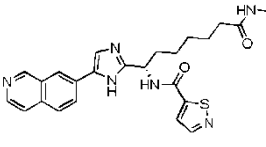
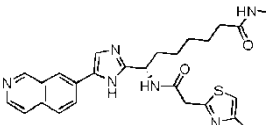
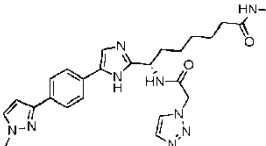
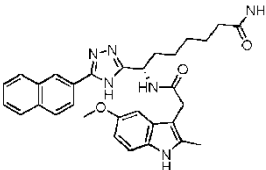
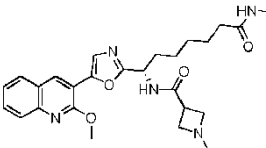
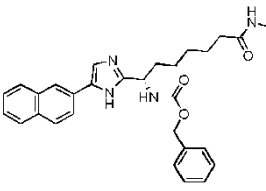
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
25	(S)-N-(1-(5-(5-etoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	14,0
26	(S)-1-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)azetidín-3-carboxamida		B	A	C	2,2
27	(S)-7-(3-(1H-imidazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	2,6
28	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	A	C	7,3
29	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	4,0
30	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida		B	C	C	5,9
31	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		B	A	B	1,4
32	(7S)-7-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		C	A	C	3,1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
33	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-3-carboxamida		B	A	B	1,2
34	(S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		B	B	C	12,2
35	(S)-N-(1-(5-(3-(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	27,8
36	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	13,6
37	(1-(5-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		B	A	C	6,7
38	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-N-metilheptanamida		B	B	C	12,9
39	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metilheptanamida		B	B	C	8,8
40	(S)-4-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida		B	B	C	12,0

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	Cl ₅₀ ^a de hHDAC	Cl ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
41	(S)-4-(2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)benzamida		A	B	C	14,7
42	(S)-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)benzamida		B	B	C	5,5
43	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carboxamida		C	B	C	4,0
44	(S)-7-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	A	C	5,8
45	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,2,5-tiadiazol-3-carboxamida		C	B	C	5,0
46	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		A	A	B	10,6
47	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-4-carboxamida		B	C	C	6,8
48	N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida		B	B	C	9,4

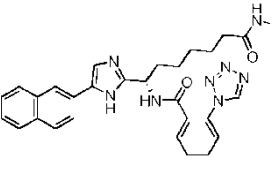
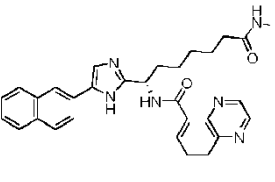
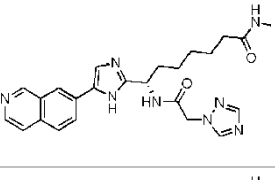
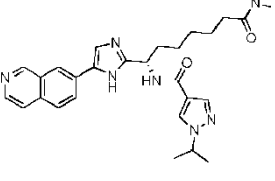
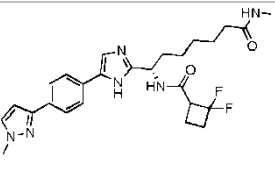
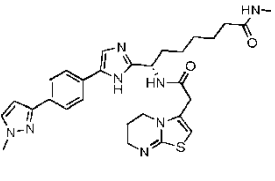
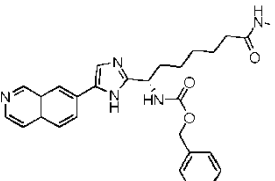
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
49	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltiazol-5-carboxamida		A	A	B	9,7
50	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		A	B	C	38,8
51	(S)-N-(1-(5-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	4,1
52	(S)-N-(1-(5-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	B	C	2,7
53	(S)-N-(1-(5-(4-acetamidofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	15,0
54	(S)-N-(1-(5-(5-metoxi-1H-indol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	8,7
55	(S)-N-(7-amino-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		B	A	B	2,4
56	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		B	A	C	3,3

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
57	(S)-N-(1-(5-(4-cloro-2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	2,6
58	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	7,9
59	(S)-N-(1-(5-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	17,2
60	(S)-N-(1-(5-(4(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	B	C	4,0
61	N-((S)-1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-carboxamida		B	B	C	8,1
62	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		C	C	C	2,5
63	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(4-feniltiazol-2-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	3,8
64	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-3-morfolinobenzamida		B	C	C	3,8

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
65	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	6,1
66	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)heptanamida		C	B	C	3,1
67	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida		A	A	B	7,6
68	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(4-metiltiazol-2-il)acetamido)heptanamida		C	B	C	3,9
69	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		C	C	C	5,0
70	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)heptanamida		A	A	B	2,6
71	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		A	A	B	2,6
72	(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		B	A	B	2,4

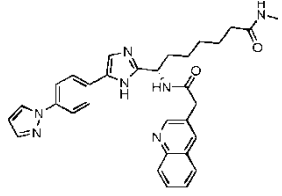
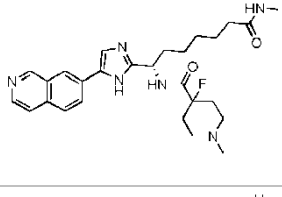
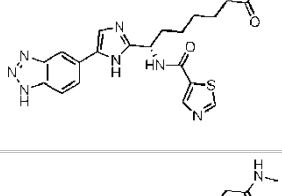
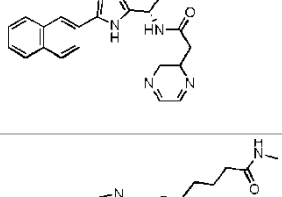
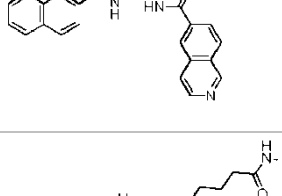
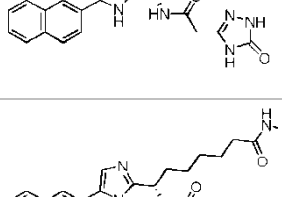
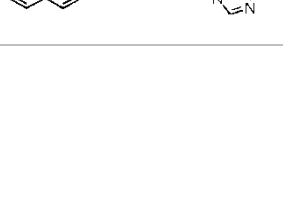
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
73	(S)-5-metoxi-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1H-indol-2-carboxamida		B	B	C	14,8
74	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(2-oxobenzodioxazol-3(2H)-il)acetamido)heptanamida		B	A	B	3,1
75	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		A	A	A	2,1
76	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	6,9
77	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		B	B	C	3,0
78	(S)-N-(1-(5-(4-(dimetilamino)metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	B	C	4,2
79	(S)-N-(1-(5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	B	C	5,0

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
80	(S)-N-(1-(5-(2-cloroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	6,4
81	(S)-N-(1-(5-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	3,0
82	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida		C	C	C	3,8
83	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-6-(1 H-pirrol-1-il)nicotinamida		B	B	C	8,6
84	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida		C	B	C	2,5
85	(7S)-7-(2-(1H-pirazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	B	C	7,9
86	(S)-3-(furan-2-il)-N-(7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		B	B	C	8,3

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
87	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		B	B	C	7,3
88	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinoxalin-5-carboxamida		C	C	C	3,4
89	(S)-7-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	8,2
90	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		A	A	B	8,7
91	2,2-difluoro-N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)ciclobutancarboxamida		C	C	C	3,7
92	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		C	B	C	4,0
93	(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		A	A	C	11,8

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
94	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)heptanamida		B	B	C	9,9
95	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	5,6
96	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		A	A	A	8,9
97	(S)-N-(1-(5-(3-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	A	2,9
98	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilazetidín-3-carboxamida		B	B	C	3,0
99	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(piperidin-1-il)propanamido)heptanamida		B	A	B	3,1
100	(1r,3R,5S)-N-((S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)adamantan-1-carboxamida		B	C	C	9,1
101	(S)-N-metil-7-(3-(piperidin-1-il)propanamido)-7-(5-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	C	C	3,2

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
102	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		C	C	C	2,6
103	(7S)-7-(2-(1H-pirazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	C	C	9,3
104	(S)-N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpirrolidin-2-carboxamida		C	C	C	2,5
105	(S)-N-(1-(5-(3-metoxiisquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	13,9
106	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(piridin-2-il)acetamido)heptanamida		C	B	C	2,0
107	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	3,0
108	(S)-N-(1-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	3,5
109	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	4,0

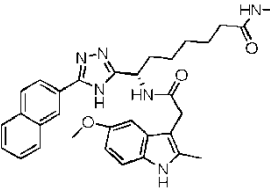
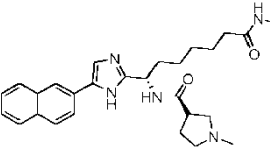
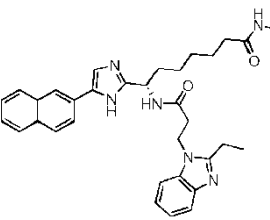
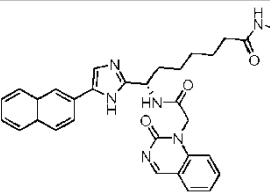
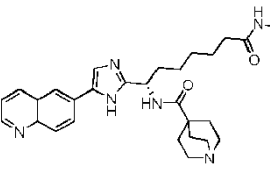
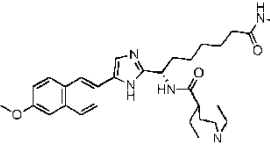
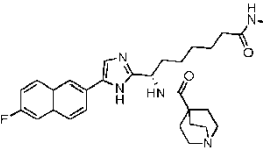
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
110	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(quinolin-3-il)acetamido)heptanamida		B	A	B	6,7
111	(S)-4-fluoro-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		C	B	C	4,9
112	(S)-N-(1-(5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	2,5
113	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(pirazin-2-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	12,0
114	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)isoquinolin-6-carboxamida		B	B	C	6,8
115	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	6,8
116	(S)-7-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	B	C	10,2

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
117	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-4-(1H-tetrazol-1-il)benzamida		B	B	C	7,7
118	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		B	B	C	4,4
119	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	6,4
120	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	10,9
121	N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida		C	C	C	2,0
122	(S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		A	A	B	8,1
123	2-metil-N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tetrahidrofuran-2-carboxamida		C	C	C	2,0
124	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	11,7

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
125	(S)-N-(1-(5-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	5,0
126	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		A	A	B	12,2
127	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	19,2
128	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	6,2
129	(S)-N-(1-(5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	4,0
130	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-morfolino)propanamido)heptanamida		B	C	C	4,0
131	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)heptanamida		B	A	C	4,4
132	(S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	4,5

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
133	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida		B	B	C	10,3
134	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamido)heptanamida		B	C	C	10,1
135	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida		B	C	C	5,8
136	(S)-N-(1-(5-(benzofuran-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	5,0
137	(S)-N-(1-(5-(1-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	2,4
138	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	B	3,6
139	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	9,2
140	(S)-N-(1-(5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	18,3

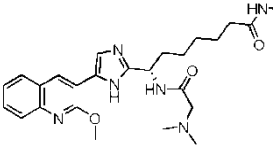
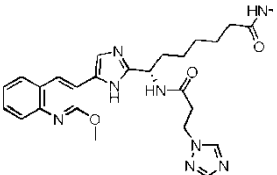
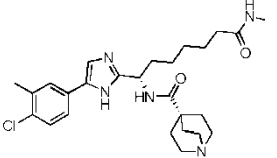
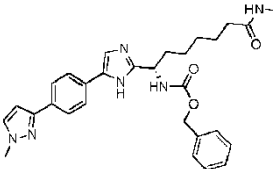
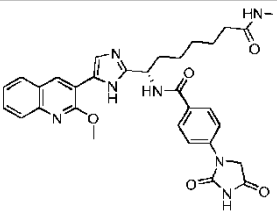
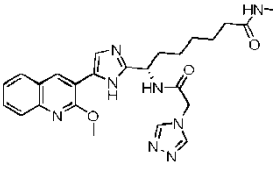
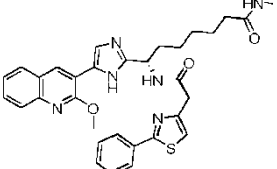
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
141	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	9,4
142	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)propanamido)-N-metilheptanamida		B	B	C	5,8
143	(S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	17,5
144	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida		C	C	C	4,0
145	2,2-difluoro-N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)ciclobutancarboxamida		B	B	C	11,6
146	(S)-7-(2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	B	C	6,5
147	(S)-N-(1-(5-(benzofuran-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	4,9

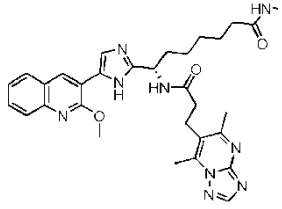
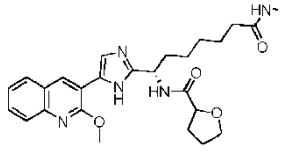
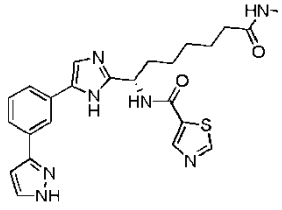
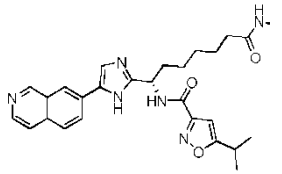
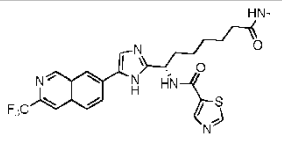
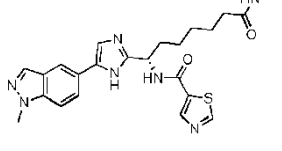
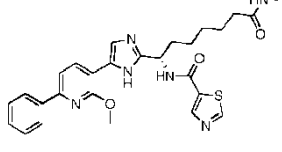
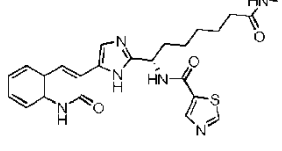
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
148	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)heptanamida		A	A	C	11,0
149	(S)-1-metil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)pirrolidin-3-carboxamida		B	B	C	4,1
150	(S)-7-(3-(2-etil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		A	A	A	7,6
151	(S)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetamido)heptanamida		B	A	B	2,0
152	S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)quinuclidin-4-carboxamida		B	A	C	3,6
153	(S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		A	A	B	8,4
154	(S)-N-(1-(5-(6-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-quinuclidin-4-carboxamida		A	A	C	6,6

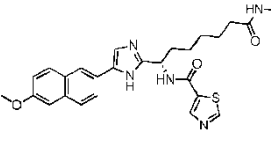
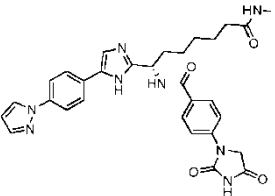
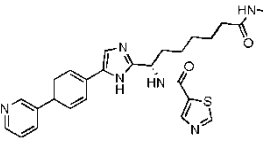
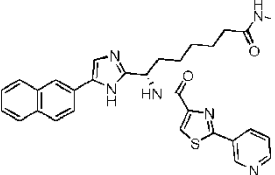
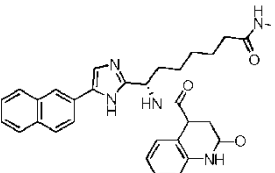
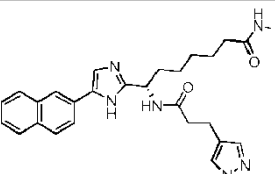
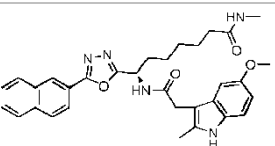
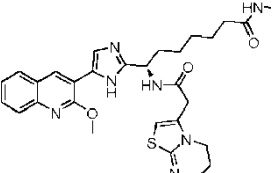
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
155	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	5,0
156	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-3-(1H-pirazol-1-il)benzamida		B	C	C	5,4
157	(S)-7-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-7-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		C	C	C	3,5
158	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	27,2
159	(S)-N-(1-(5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		C	C	C	2,5
160	(S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	12,2
161	(S)-N-(1-(5-(benzo[b]tiofen-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	6,0
162	S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazo-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida		C	C	C	2,3

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
163	(S)-7-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamido)-N-metilheptanamida		B	B	C	12,0
164	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)imidazo[2,1-b]tiazol-6-carboxamida		C	C	C	3,8
165	(S)-N-metil-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		C	B	C	3,2
166	N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida		B	B	C	12,0
167	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propanamido)heptanamida		B	B	C	6,6
168	(S)-7-(2-(imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	7,1
169	(S)-7-(2-(2H-indazol-2-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	A	B	3,1
170	N-((S)-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida		B	B	C	10,3

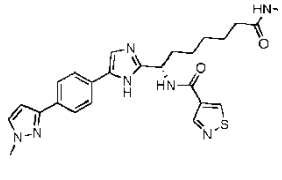
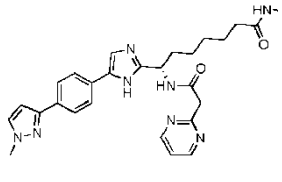
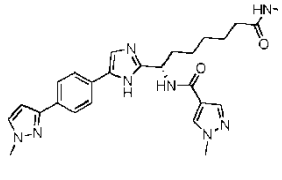
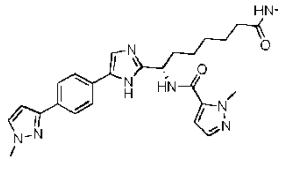
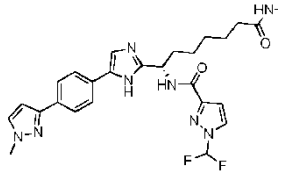
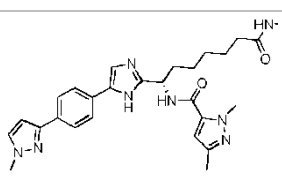
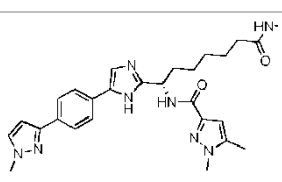
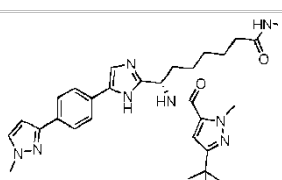
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
171	(S)-N-metil-7-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		C	C	C	3,2
172	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	23,0
173	(S)-N-(1-(5-(1H-indol-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	6,3
174	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)heptanamida		B	A	C	7,2
175	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)nicotinamida		A	A	B	4,0
176	1-etil-N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)piperidin-3-carboxamida		B	A	C	4,8
177	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		A	A	B	5,0
178	(S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	A	2,0

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
179	(S)-7-(2-(dimetilamino)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		C	B	C	2,0
180	(S)-7-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	5,0
181	(S)-N-(1-(5-(4-cloro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida		C	B	C	3,1
182	(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)carbamato de (S)-bencilo		B	B	C	8,7
183	(S)-4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)benzamida		B	B	C	6,0
184	(S)-7-(2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		B	B	C	11,0
185	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(2-feniltiazol-4-il)acetamido)heptanamida		B	B	C	2,6

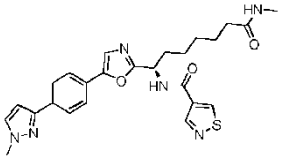
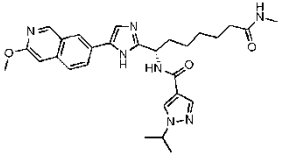
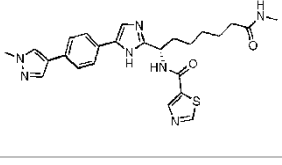
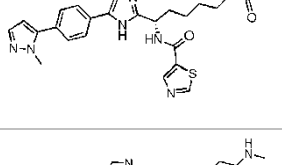
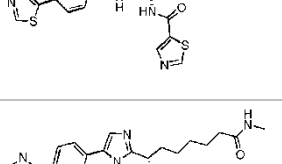
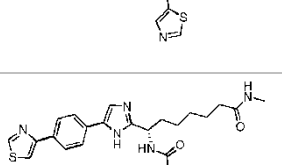
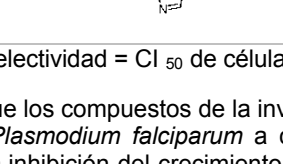
Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
186	(S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		A	A	B	14,0
187	N-((S)-1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tetrahidrofuran-2-carboxamida		C	C	C	2,7
188	(S)-N-(1-(5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	15,6
189	(S)-5-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isoxazol-3-carboxamida		B	B	C	7,7
190	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(3-(trifluorometil)isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	B	16,3
191	(S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	B	14,0
192	(S)-N-(1-(5-(2-metoxi-6-fenilpiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	5,6
193	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	A	C	54,3

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
194	(S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-tiazol-5-carboxamida		A	A	B	3,0
195	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-4-(2,4-dioximidazolidin-1-il)benzamida		B	C	C	16,1
196	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(piridin-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)-tiazol-5-carboxamida		B	B	C	18,0
197	(S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-(piridin-3-il)tiazol-4-carboxamida		B	C	C	6,6
198	N-((S)-7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carboxamida		A	B	C	16,0
199	(S)-N-metil-7-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanamido)-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptanamida		B	A	C	7,0
200	(S)-7-(2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)heptanamida		B	A	C	13,5
201	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida		A	B	C	5,6

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
202	(S)-7-(2-(6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-il)acetamido)-N-metil-7-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-heptanamida		A	B	C	17,7
203	(S)-5-metil-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		B	C	C	4,8
204	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)quinuclidine-4-carboxamida		C	B	C	4,0
205	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(5-feniltiofen-2-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)-tiazol-5-carboxamida		B	B	C	9,2
206	(1R,9aR)-N-((S)-1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-octahidro-1H-quinolizin-1-carboxamida		B	B	C	5,5
207	(S)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(2-(pirimidin-2-il)acetamido)-heptanamida		B	C	C	7,4
208	(S)-7-(2-(2H-indazol-2-il)acetamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-heptanamida		A	A	C	9,8
209	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-4-carboxamida		C	C	C	3,1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
210	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		A	B	C	22,2
211	(S)-N-metil-7-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(2-(pirimidin-2-il)acetamido)heptanamida		C	C	C	3,6
212	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		A	B	C	35,5
213	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		B	C	C	15,0
214	(S)-1-(difluorometil)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-3-carboxamida		B	C	C	6,8
215	(S)-1,3-dimetil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		B	C	C	14,1
216	(S)-1,5-dimetil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-3-carboxamida		B	C	C	7,6
217	(S)-3-(terc-butil)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-5-carboxamida		B	B	C	20,1

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
218	(S)-N-(7-amino-1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)-tiazol-5-carboxamida		A	A	B	26,8
219	(S)-N-(1-(5-(1-metoxiisquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-tiazol-5-carboxamida		B	B	C	6,9
220	(S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(4-cianofenil-sulfonamido)heptanamida		A	A	B	8,1
221	(S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-tiazol-5-carboxamida		A	B	C	37
222	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	26,8
223	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		B	C	C	8,8
224	(S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		B	C	C	5,0
225	(S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	20,5

Entrada	Nombre del compuesto	Estructura	CE ₅₀ ^a de Pf-LDH	CI ₅₀ ^a de hHDAC	CI ₅₀ ^a de células HeLa con HDAC	Índice de selectividad ^b
226	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)oxazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida		B	C	C	3,8
227	(S)-1-isopropil-N-(1-(5-(3-metoxi-isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida		A	A	B	23,5
228	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	6,7
229	(S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida		B	C	C	5,6
230	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		B	B	C	3,6
231	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	10,6
232	(S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida		A	B	C	14,2

^aA: < 1 µM; B: 1 µM - 5 µM; C: > 5 µM; ^bÍndice de selectividad = CI₅₀ de células HeLa con HDAC (µM)/Pf-LDH CE₅₀(µM)

Los datos presentados en la tabla 2 demuestran que los compuestos de la invención son potentes inhibidores de HDAC que suprimen selectivamente el crecimiento de *Plasmodium falciparum* a concentraciones que son invariablemente inferiores a las concentraciones requeridas para la inhibición del crecimiento de células de mamífero. Los compuestos de la invención presentan bajo (índice de selectividad 1-2), moderado (índice de selectividad 2-5), bueno (índice de selectividad 5-10) o alta selectividad específica a parásitos (índice de selectividad > 10). Menos del 1% de los compuestos de la invención presentan baja selectividad, 37% presentan selectividad moderada, 35% presentan buena selectividad y más del 26% presentan alta selectividad. Las características selectivas se apoyan en el hecho que los inhibidores más selectivos son invariablemente más potentes en el ensayo antiparasitario con células Pf-LDH que son contra la enzima hHDAC aislada.

El experimento mostrado en la figura 1 (A) demuestra que después del tratamiento con el compuesto (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida (entrada 126, table 2) se detectó

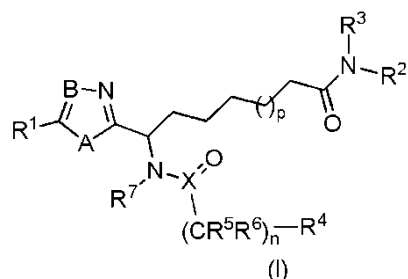
un aumento en histona-H4 acetilada en comparación con la referencia DMSO en eritrocitos infectados con *P. falciparum* 3D7 empleando anticuerpos anti-(tetra)acetil H4. Las características de acetilación alteradas observadas después del tratamiento con el compuesto de la invención se produjeron a concentraciones superiores a la CE₅₀ de los compuestos esperados (CE de Pf-LDH₅₀=293nM ± 76 (n=11)) a aproximadamente 10 veces la CE₅₀ (3μM). No se observó cambio alguno en la acetilación de histonas en células HeLa dentro del mismo intervalo de concentración (Figure 2), con hiperacetilación solamente volviéndose evidente por encima de la CE₅₀ de los compuestos en células HeLa (4μM). La figura 1 (B) presenta los efectos del compuesto D9 (entrada 221, tabla 2; Ejemplo 4) sobre el ensayo de hiperacetilación. Para este compuesto, la CE₅₀ estimada es de 350 nM en el ensayo de hiperacetilación, mientras que no se observó cambio en las células HeLa hasta 10 μM (datos no mostrados). Estos descubrimientos demuestran que los compuestos de la invención son inhibidores parasitarios selectivos de HDAC, por lo tanto dotados de actividad antipalúdica selectiva.

Conclusiones

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de HDAC parasitarios selectivos caracterizados por un grupo amida como grupo de fijación al cinc. Las propiedades estructurales de estos compuestos aumentan su actividad antipalúdica y esto se demuestra claramente al proceder de la inhibición de HDAC como mecanismo de acción. El bloqueo de las HDAC de los parásitos produce directamente la muerte de los parásitos, y es claramente distinto de un efecto antiinflamatorio en mamíferos que puede proceder de la inhibición de las HDAC de mamíferos. Es evidente a partir de las características selectivas de los compuestos de esta invención que están fuera del alcance para el tratamiento de enfermedades provocadas por factores endógenos o parasitarios en donde el daño está provocado por respuestas autoinmunitarias inflamatorias. Como se muestra con los datos presentados en la tabla 2, muchos de los compuestos descritos en la presente memoria son potentes inhibidores del parásito *Plasmodium falciparum*, con valores de CE₅₀ en el intervalo bajo a submicromolar. Digno de comentario específico es el hecho que la actividad medida de los compuestos de la invención en el ensayo de inhibición del crecimiento de Pf-LDH es invariablemente mayor que la actividad medida en el ensayo de células HeLa con HDAC de mamífero y el ensayo bioquímico de hHDAC. Esta tendencia apoya la afirmación que los presentes compuestos son más de un orden de magnitud selectivamente citotóxicos para parásitos, en concreto a *Plasmodium falciparum*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



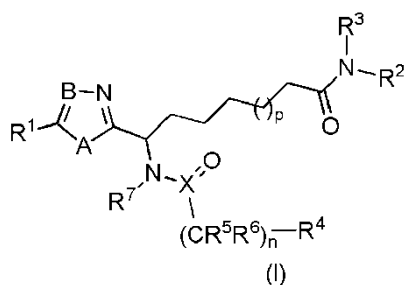
seleccionado de la lista siguiente:

- 5 - (S)-N-(1-(5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(6-fluoronaftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(3-(aminometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 10 - (S)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metil-7-(4-cianofenilsulfonamido)heptanamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- 15 - (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(quinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 20 - (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida;
 - (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(3-(trifluorometil)isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(3-metoxiisoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida;
 - (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 - (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-metiltiazol-5-carboxamida;
 - (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-5-carboxamida;
 - (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-2-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 30 - (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)isotiazol-4-carboxamida;

- (S)-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-1-metil-N-(1-(5-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 - (S)-1-isopropil-N-(1-(5-(3-metoxiisouquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(7-(metilamino)-7-oxo-1-(5-(4-(tiazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)heptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- 10 - (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(isoquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-N-(1-(5-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida;
- 15 - (S)-N-(1-(5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)tiazol-5-carboxamida;
- (S)-7-(3-(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamido)-7-(5-(isoquinolin-7-il)-1H-imidazol-2-il)-N-metilheptanamida

y una de sus sales, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

- 20 2. El compuesto según la reivindicación 1 para uso médico.
- 3. El compuesto según la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias.
- 4. El compuesto para su uso según la reivindicación 3 en donde la enfermedad parasitaria se selecciona de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis.
- 5. El compuesto de fórmula general (I)



- 25 siendo (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida para su uso en el tratamiento de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis.
- 6. El compuesto según la reivindicación 4 o 5 para su uso en el tratamiento del paludismo.
- 7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde el paludismo es producido por parásitos *Plasmodium falciparum* o *Plasmodium vivax*.
- 30 8. El compuesto para uso según la reivindicación 7 que ejerce una toxicidad selectiva para dichos parásitos con respecto a las células anfitrionas.
- 9. El compuesto para uso según la reivindicación 7 que ejerce una actividad selectiva de destrucción y/o de inhibición del crecimiento de dichos parásitos con respecto a un mamífero anfitrión.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1, solo o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades parasitarias.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1 o de (S)-N-(7-(metilamino)-1-(5-(naftalen-2-il)-1H-imidazol-2-il)-7-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida, solo o en combinación con otros compuestos activos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad parasitaria seleccionada de paludismo, leishmaniosis, tripanosomosis, toxoplasmosis y esquistosomosis.
- 10 13. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad parasitaria es el paludismo.

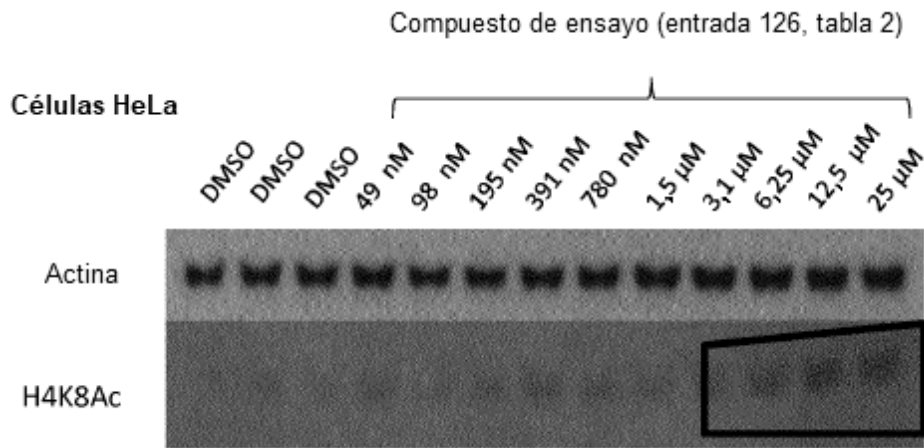


Fig. 2