

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 143**

51 Int. Cl.:

C07D 213/79 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2013 E 15200672 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 3023415**

54 Título: **Inhibidores de desmetilasas de histonas**

30 Prioridad:

02.10.2012 DK 201200599

02.10.2012 US 201261708806 P

27.02.2013 DK 201370112

27.02.2013 US 201361770050 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2018

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

LABELLE, MARC;

BOESEN, THOMAS;

MEHROTRA, MUKUND;

KHAN, QASIM y

ULLAH, FARMAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 654 143 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).

Inhibidores de desmetilasas de histonas**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos capaces de modular la actividad de desmetilasas de histonas (HDMs), cuyos compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que la desregulación genómica está implicada en la patogénesis, tal como por ejemplo el cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El ADN de las células eucariotas se empaqueta en la cromatina mediante el enrollamiento del ADN alrededor de las proteínas histonas para formar nucleosomas, la unidad básica de cromatina. Una de las funciones importantes de la cromatina es determinar las regiones de transcripción activa y silenciada mediante el cambio de la estructura de la cromatina ordenada. Tales cambios tienen profundos efectos en la función celular, ya que afectan a los procesos fundamentales como la diferenciación, proliferación y apoptosis, y se refiere a ellos a menudo colectivamente como "epigenéticos", ya que pueden conducir a cambios hereditarios que no implican cambios en las secuencias de genes (Quina, AS et al. (2006), *Biochem Pharmacol.*, 72, 1563 - 1569)

Estos cambios en la cromatina altamente controlados están mediados por proteínas histonas asociadas con alteraciones del ADN en el nucleosoma. Más notablemente, la cola histona N-terminal de la histona H3 y la histona H4 están sujetas a tales cambios covalentes, que incluyen cambios en la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación. La adición o eliminación de estos grupos en las histonas está mediada por enzimas específicas, por ejemplo transferasas de metilo de histona y desmetilasas de histona para grupos de metilo, acetiltransferasas de histona y desacetilasas de histona para grupos de acetilo, etc. En el caso de que la actividad o expresión de estas enzimas "epigenéticas" no está correctamente controlada y regulada puede conducir a la enfermedad. El cáncer, en particular, es un área de alta importancia en relación con la actividad enzimática epigenética desregulada debido al papel de la epigenética en la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis, pero la epigenética también puede desempeñar un papel en otras enfermedades como las enfermedades metabólicas, inflamatorias, neurodegenerativas y cardiovasculares. Por lo tanto, la modulación selectiva de la acción aberrante de las enzimas epigenéticas puede ser muy prometedora para el tratamiento de la enfermedad humana (Kelly, TK y otros (2010), *Nat. Biotechnol.*, 28; 1069-1078, y Cloos, PaC et al.), *Genes, Dev.* 22; 115 - 1140).

La metilación y desmetilación de residuos de lisina en la cola de la histona H3 constituyen importantes marcas epigenéticas que delimitan la cromatina transcripcionalmente activa e inactiva. Por ejemplo, la metilación de la lisina 9 en la histona H3 (H3K9) está usualmente asociada con la cromatina epigenéticamente silenciada (Fischle, W., et al. (2003), *Curr. Opin. Cell Biol.* 15, 172-83; Margueron, R., et al. (2005), *Curr. Opin. Genet. Dev.* 15, 163 - 76), mientras que la metilación de lisina 4 en la histona 3 está asociada con cromatina transcripcionalmente activa. De forma similar, la marca de histona H3 (H3K27) de la lisina 27 es represiva en sus estados di- y tri-metilados, mientras que la marca de histona H3 de la lisina 36 se encuentra asociada con la activación génica (Barski, A. et al., *Cell*, 129, 823 - 37, Vakoc, C. y col., (2006) *Mol. Cell. Biol.*, Biol., 115 - 26). Hay, sin embargo, muchas excepciones de estas reglas generales de asociación entre los estados de metilación de las marcas epigenéticas y el efecto que tienen sobre la transcripción.

Tal como se documenta por los estudios del ratón knockout SUV39H1, pérdida de la variante de tri-metilo de los resultados de marca H3K9 en aberraciones cromosómicas y predispone al cáncer (Peters, AH et al., *Cell* 107, 323-37, 2001). La proteína JMJD2C (KDM4C, GASC1) ha sido identificada como un borrador de la marca H3K9 (una desmetilasa de histona) y, por lo tanto, puede promover el cáncer si su expresión y actividad no está estrechamente controlada (Cloos, P. et al. 442, 307 - 11, Klose, RJ y otros (2006), *Nature* 442, 312 - 16, Liu, G. y otros (2009), *Oncogene* 28, 4491 - 500). Por ejemplo, se ha demostrado que JMJD2C induce fenotipos transformados como crecimiento independiente del factor de crecimiento, crecimiento independiente de anclaje y formación de mamófera, si está sobreexpresado en células (*Oncogene* 28, 4491-500). Estos hallazgos están respaldados por la sobreexpresión de JMJD2C en una serie de tumores humanos como carcinoma de células escamosas, carcinoma de pulmón metastásico, cáncer de próstata, cáncer de mama y varios otros (Yang, ZQ et al., 2000) *Cancer Res.* 60, 4735-39, Yang, ZQ y otros (2001), *J. Cancer Res.* 92, 423 - 28, Hu, N. y otros (2005) *Cancer Res.* 65, 2542 - 46, Liu, G. et al. 2009) *Oncogene* 28, 4491 - 500, Wissmann, M. y otros (2007) *Nat. Cell Biol.* 9, 347 - 53), indicando la importancia potencial de JMJD2C como un oncogén.

La proteína JMJD2A (KDM4A, JHDM3A) muestra propiedades similares a JMJD2C. JMJD2A muestra una alta identidad de secuencia con JMJD2C en su dominio catalítico JmjC, es un borrador de la marca H3K9 y también ha demostrado sobreexpresarse en cáncer de próstata (Cloos, P. Et al., *Nature* 442, 307-11, 2006). Se ha demostrado que JMJD2A interactúa con el receptor de estrógeno alfa (ER-alfa) y la sobreexpresión de JMJD2A mejora la transcripción dependiente de estrógenos y la regulación negativa de JMJD2A redujo la transcripción de un gen seminal ER-alfa, ciclina D1 (Kawazu et al., (2011) *PLoS One* 6, Berry et al., (2012) *Int J Oncol* 41). Además, se

ha demostrado que la JMJD2A catalíticamente inactiva está comprometida en su capacidad para estimular la transcripción mediada por ER-alfa, lo que sugiere que los inhibidores de JMJD2A pueden ser beneficiosos para el tratamiento de tumores de mama ER-alfa positivos (Berry et al., (2012) Int J Oncol 41).

5 De la misma manera, un eliminador de la variante de tri-metilo de la marca H3K4, JARID1B (KDM5B, PLU1) también ha sido identificado como potencial oncogen. En el cáncer JARID1B actúa probablemente como un represor de los genes represores tumorales mediante la eliminación de la tri-metilación de H3K4 que conduce a la disminución de la activación transcripcional en las regiones afectadas de cromatina. El potencial oncogénico de JARID1B se demuestra por su estimulación de proliferación en líneas celulares y además se valida por estudios de
10 knockdown de ARNs de expresión de JARID1B que muestran inhibición de proliferación en células de cáncer de mama humano MCF7, en células de cáncer de vejiga SW780 y RT4 en células de cáncer de pulmón A549 y LC319 y en células tumorales de ratón 4T1 *in vitro* y/o en los experimentos de xenoinjerto de ratón (Yamane K. et al (2007), Mol Cell 25, 801-12; Hayami S. et al (2010) Mol Cancer 9, 59, Catchpole S y otros (2011), Int. J. Oncol., 38, 1267 - 77). Por último, JARID1B está sobreexpresado en el cáncer de próstata y se asocia con malignidad y mal pronóstico (Xiang Y. et al (2007) PNAS 104).

JARID1A (KDM5A, RBP2) es también un eliminador de la variante tri- y di-metilo de la marca H3K4. JARID1A está sobreexpresado en el cáncer gástrico (Zeng et al., (2010) Gastroenterology 138) y su gen se amplifica en el carcinoma cervical (Hidalgo et al, (2005) BMC Cancer 5). Se ha sugerido que JARID1A ajusta el control de
20 expresión del receptor de progesterona por los estrógenos (Stratmann y Haendler (2011) FEBS J 278). JARID1A ha sido implicado en el mantenimiento de una población de crecimiento lento de células cancerosas que son necesarias para el crecimiento tumoral continuo y que son resistentes a la terapia citotóxica y dirigida (Roesch, et al., Cell 141, Sharma, et al., (2010) Cell 141). JARID1A es necesario para el inicio del tumor y la progresión en Rb +/- y Menl-ratones defectuosos (Lin, et al., (2011) PNAS 108). Los datos de Pasini muestran que JARID1A se une a los genes
25 diana de la proteína del grupo Polycomb que están implicados en la regulación de importantes procesos celulares como la embriogénesis, la proliferación celular y la auto-renovación de células madre a través de la represión transcripcional de genes que determinan las decisiones de destino celular (Pasini et al., (2008) Genes & Dev, 22). Adicionalmente, se demostró que JARID1A se une al complejo PRC2 y es el regulador de genes diana de PRC2 (Pasini et al., (2008) Genes & Dev 22).

30 Se ha demostrado que otro oncogén potencial, un borrador de la variante de di-metilo de la marca H3K36, JHDM1B (KDM2B, FBXL10) está altamente expresado en cánceres humanos (Tzatsos A et al (2009), PNAS 106 (8), 2641 - 6, He, J. y otros (2011), Blood 117 (14), 3869 - 80). El knock-down de FBXL10 provoca la senescencia en fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs), que pueden ser rescatados por la expresión de JHDM1B activo catalíticamente (pero no catalíticamente inactivo) (Pfau R et al., 2008), PNAS 105 (6), 1907-12, He J y otros (2008),
35 Nat Struct Mol Biol 15, 1169 - 75). JHDM1B demetilatos H3K36me2 en el gen supresor de tumores Ink4B (p15^{Ink4b}), y por lo tanto silencia la expresión de este gen de mediación de senescencia en MEFs y en células leucémicas (He, J. et al. (2008), Nat Struct Mol Biol 15, 1169 - 75, He, J. y otros (2011), Blood 117 (14), 3869 - 80). La dependencia catalítica de JHDM1B se muestra adicionalmente por He et al. ya que se requiere actividad catalítica para el
40 desarrollo de leucemia en un modelo de AML de ratón.

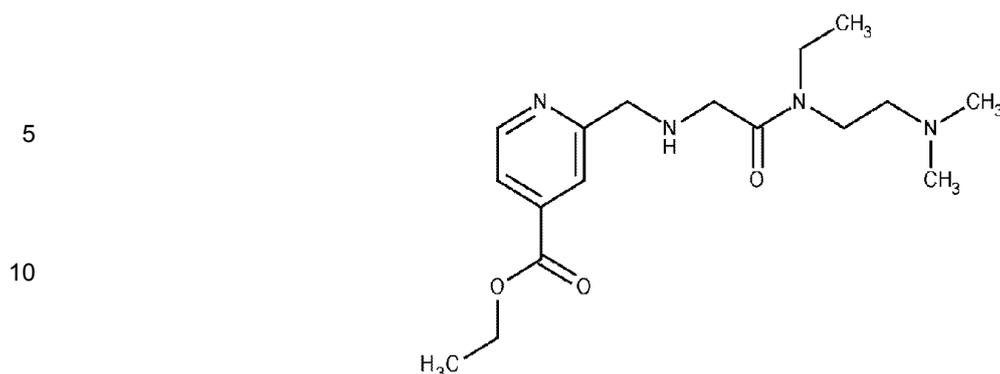
Los inhibidores de la desmetilasa de histona la clase de enzimas epigenéticos, y, en particular, los oncogenes potenciales JARID1B, jarid1a, JMJD2C, JMJD2A, y JHDM1B, presentarían un enfoque novedoso para la
45 intervención en los cánceres y otras enfermedades proliferativas. Siendo una de las enfermedades más devastadoras, que afectan a millones de personas en todo el mundo, sigue siendo una alta necesidad de compuestos eficaces y específicos contra el cáncer.

WO2012/007007 describe derivados de pirido[1,2-a]indol para el tratamiento de enfermedades dependientes de HDME.
50

Realizaciones de la invención proporcionan nuevas series de compuestos capaces de modular la actividad de las desmetilasas de histona (HDME), al menos algunos de cuyos compuestos son útiles para la prevención y/o el
tratamiento de enfermedades en las que la desregulación genómica está implicada en la patogénesis, como por ejemplo el cáncer. A modo de ejemplo adicional, se piensa que la malnutrición o la mala nutrición tienen un efecto
55 epigenético adverso y por lo tanto se puede esperar que los compuestos de la invención tengan un efecto beneficioso en el tratamiento de tales efectos de una nutrición deficiente. Además, se ha encontrado que los cambios epigenéticos están ligados al comportamiento. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser útiles en la modificación del comportamiento. Alternativamente o adicionalmente, tales compuestos pueden ser útiles para explorar la medida en que diferentes desmetilasas son inhibidas por compuestos
60 similares como una investigación de la estructura y funcionalidad y mecanismo de acción de las desmetilasas.

RESUMEN DE LA INVENCION

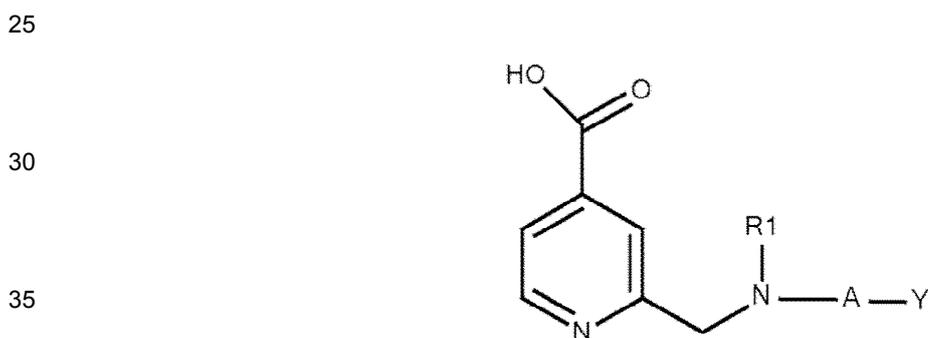
La invención se define por el alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención proporciona
65 una composición farmacéutica que comprende el compuesto de estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes y/o vehículos. También se proporciona el compuesto anterior o una sal farmacéuticamente aceptable para los usos descritos en las reivindicaciones 7-12. Los aspectos aquí descritos que no se relacionan con el alcance de las reivindicaciones se proporcionan para referencia.

20 Compuestos de fórmula (I)

La divulgación también proporciona compuestos de la fórmula general (I)



40 donde

A se selecciona entre $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquileno C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , cicloalquileno C_{3-10} , heterociclileno, heteroarileno y arileno, cuyo alquileno, alquenileno, alquinileno, cicloalquileno, heterociclileno, heteroarileno y arileno opcionalmente puede estar sustituido con uno o más R^3 ;

45 Y se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, heteroarilo y arilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 y pueden formar una estructura cíclica con R^2 ;

50 R^1 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , que alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C_{1-6} , heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C_{3-6} ; o más preferiblemente se selecciona entre $-\text{H}$ y alquilo C_{1-4} ; o con $-\text{A}-\text{Y}$ forma un grupo que contiene nitrógeno heterocíclico opcionalmente sustituido donde la sustitución opcional puede ser alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , o cicloalquilo C_{3-10} , cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C_{1-6} , heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C_{3-6} ;

55 R^2 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y cicloalquilo C_{3-10} , cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C_{1-6} , heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C_{3-6} , y puede formar una estructura cíclica con Y; cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ -arilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo, $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{OR}^7$, halógeno, $-\text{Z}-\text{SR}^7$, $-\text{Z}-\text{SOR}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ y

60 $-\text{Z}-\text{COOR}^7$, en el que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 ;

Z se selecciona de un enlace sencillo, alquileo C₁₋₄, heterociclileno y cicloalquileo C₃₋₆;

5 cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, -N(R¹)₂, carbamoilo, y -OH;

cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -CN, -F, -Cl, -Br, carbamoilo y -OH;

10 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo y -Z-arilo, donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸ seleccionados independientemente; o, alternativamente, forma, R⁶ y R⁷ pueden junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁸ seleccionados independientemente;

15 cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, cuyo alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclicos, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂-R⁹ y -Z-COOR⁹; en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos además con uno o más R⁵ como se define anteriormente, y

20 cada R⁹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, y -Z-heteroarilo, en donde cualquiera de heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente;

25 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente, o, alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ pueden, junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente;

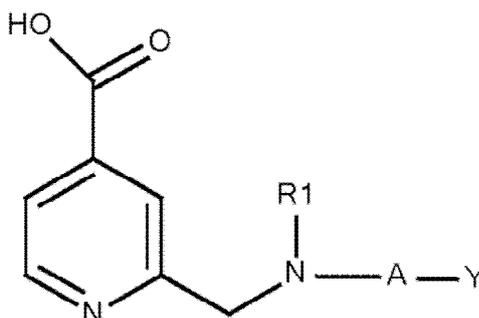
30 con la condición de que Y no es H cuando A es -CH₂;

o un isómero o una mezcla de sus isómeros, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Cuando R¹ forma con -A-Y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, es preferiblemente un C₃₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, grupo heterocíclico C₃₋₆ o C₅₋₆.

40 Cuando R² forma una estructura cíclica con Y, R² es preferiblemente alquileo C₁₋₂. La estructura cíclica es preferiblemente un anillo opcionalmente heterocíclico opcionalmente sustituido (con uno o más R³) de 5 o 6 miembros.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



donde

A se selecciona entre $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquilenos C_{1-8} , alquenileno C_{2-8} , alquinileno C_{2-8} , cicloalquilenos C_{3-10} , heterociclileno, heteroarileno y arileno, que alquilenos, alquenileno, alquinileno, cicloalquilenos, heterociclileno, heteroarileno y arileno opcionalmente puede estar sustituido con uno o más R^3 ;

Y se selecciona de $-\text{H}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, heteroarilo y arilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^1 se selecciona de alquilo $-\text{H}$ y C_{1-4} ;

R^2 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , que alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C_{1-6} , heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, y cicloalquilo C_{3-6} ;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ arilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo, $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{OR}^7$, halógeno, $-\text{Z}-\text{SR}^7$, $-\text{Z}-\text{SOR}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{Z}-\text{COOR}^7$, en el que cualquier heterociclilo tal vez puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 ;

Z se selecciona de un enlace sencillo, alquilenos C_{1-4} , heterociclileno y cicloalquilenos C_{3-6} ;

cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, carbamóilo, y $-\text{OH}$;

cada R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, carbamóilo Y $-\text{OH}$;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-4} , perfluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo y $-\text{Z}$ -arilo, donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^8 seleccionados independientemente; o, alternativamente, R^6 y R^7 pueden junto con el átomo de N al que están unidos, formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^8 seleccionados independientemente;

cada R^8 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ heteroarilo, $-\text{Z}$ -arilo, $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Z}-\text{OR}^9$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{Z}-\text{SR}^9$, $-\text{Z}-\text{SOR}^9$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^9$ y $-\text{Z}-\text{COOR}^9$, en los que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo, $-\text{Z}$ -arilo, $-\text{Z}-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Z}-\text{OR}^9$, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{Z}-\text{SR}^9$, $-\text{Z}-\text{SOR}^9$, $-\text{Z}-\text{SO}_2-\text{R}^9$ y $-\text{Z}-\text{COOR}^9$; en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R^4 como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos además con uno o más R^5 como se define anteriormente, y

cada R^9 se selecciona independientemente de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ -arilo, y $-\text{Z}$ -heteroarilo, en donde cualquiera de heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 como se define anteriormente;

cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de $-\text{H}$, alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, heteroarilo y arilo, en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo puede estar sustituido con uno o más R^5 como se define anteriormente, o,

alternativamente, R^{10} y R^{11} pueden junto con el átomo N al que están unidos forman un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^4 como se define anteriormente;

con la condición de que Y no es H cuando A es $-\text{CH}_2-$; o un isómero o una mezcla de sus isómeros, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

La descripción también se refiere a un compuesto de la Fórmula 1 en la que

A se selecciona entre -CHR²C(O)-, alquileo C₁₋₈, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquileo C₃₋₁₀, heterociclileno, heteroarileno y arileno, que alquileo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquileo, heterociclileno, heteroarileno y arileno opcionalmente puede estar sustituidos con uno o más R³;

5 Y se selecciona de -H, -NR⁶R⁷, -OR⁷, alquilo C₁₋₈, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más R³;

R¹ se selecciona de -H y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona de -H, alquilo C₁₋₄ y hidroxialquilo C₁₋₄;

10 cada R³ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z arilo, -Z-heteroarilo, -Z-NR⁶R⁷, -Z-C(=O)-NR⁶R⁷, -Z-OR⁷, halógeno, -Z-SR⁷, -Z-SOR⁷, -Z-SO₂R⁷ y -Z-COOR⁷, en el que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵;

Z se selecciona de un enlace sencillo, alquileo C₁₋₄, heterociclileno y cicloalquileo C₃₋₆,

15 cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, -N(R¹)₂, carbamoilo, y -OH;

cada R⁵ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -CN, -F, -Cl, -Br, carbamoilo y -OH;

20 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo y -Z-arilo, donde el alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R⁸ seleccionados independientemente; o, alternativamente, R⁶ y R⁷ pueden junto con el átomo de N al que están unidos, formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁸ seleccionados independientemente;

25 cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, en los que alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclicos, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de entre alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, ciclilo -Z-hetero-, -Z-heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹; en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos además con uno o más R⁵ como se define anteriormente, y

30 cada R⁹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Y-heterociclilo, -Z-arilo, y -Z-heteroarilo, en donde cualquiera de heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente;

35 cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente, o,

40 alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ puede, junto con un átomo de N al que están unidos formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente;

45 con la condición de que Y no es H cuando A es -CH₂-; o un isómero o una mezcla de sus isómeros, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto adicional se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

50 Un aspecto adicional se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí para su uso como medicamento.

55 Un aspecto adicional se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, tal como para el tratamiento de cáncer.

60 Un aspecto adicional se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento para su uso en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, como el cáncer.

La aplicación ilustra además un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME en un sujeto, dicho método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí.

65 Los compuestos de Fórmula (I) como se definen en el presente documento se pueden utilizar en el

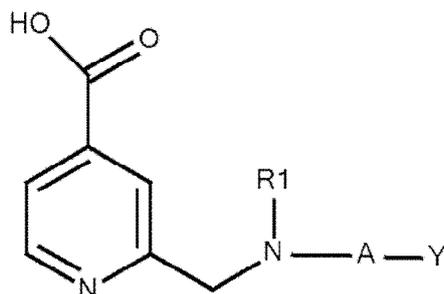
tratamiento de enfermedades dependientes de HDME inhibiendo HDMEs. La inhibición de HDME proporcionaría un nuevo enfoque para la prevención y el tratamiento de cáncer y otras enfermedades proliferativas. Administrados solos o opcionalmente en combinación con compuestos antineoplásicos, los compuestos de la invención aumentan la eficacia del tratamiento de enfermedades dependientes de HDME. Como se mostrará a continuación, los compuestos de la invención tienen una acción citostática o antiproliferativa contra las células cancerosas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se ha mencionado anteriormente, la invención se define por el alcance de las reivindicaciones.

Compuestos de Fórmula (I)

La descripción se refiere generalmente a compuestos de Fórmula (I)



La definición anterior de los compuestos de Fórmula (I) se denomina en la presente memoria por las expresiones "compuestos de Fórmula (I)", tal como se define aquí, "compuesto de Fórmula (I) como se definen aquí", o simplemente "compuestos de Fórmula (I)", etc. Debe entenderse que dichas referencias pretenden abarcar no sólo la anterior fórmula general, sino también cada una de las realizaciones, etc., descritas anteriormente o en lo que sigue. También debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario, tales referencias abarcan también isómeros, mezclas de isómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los compuestos de Fórmula (I).

Sin pretender imponer ninguna teoría en particular, los resultados actuales y los estudios de cristalografía de rayos X dan razones para creer que la HOOC-piridina-CH₂-N< motivo, cf. Fórmula (I), juega un papel importante en el diseño de compuestos capaces de modular la actividad de las desmetilasas de histonas (HDME). Además, se cree que la combinación de sustituyentes -A-Y juega un papel en el establecimiento de afinidad para dichas desmetilasas de histonas. Las desmetilasas de histona contienen un átomo de hierro del que depende su actividad. Se cree además que el nitrógeno de piridina y el átomo de nitrógeno de Fórmula (I) también juegan un papel en la unión de una cavidad particular de las desmetilasas de histonas donde se encuentra el átomo de hierro, probablemente por quelación del mismo hierro.

También se cree que la cadena A-Y, por sí misma y a través de sus sustituyentes, interactúa con el área de la desmetilasa conocida para acomodar la cadena de lisina del sustrato. Como los resultados experimentales presentados a continuación en los ejemplos demuestran claramente, hay una amplia gama de posibilidades para el grupo -A-Y que modulan la actividad a varias desmetilasas, impartiendo inhibición selectiva. Algunas desmetilasas tienen el área de la cadena de lisina revestida con residuos ácidos y los compuestos con grupos básicos en Y muestran potencia mejorada sobre estas enzimas. De manera similar, algunas desmetilasas son mejor inhibidas por compuestos con grupos apolares en la cadena Y. Sin embargo, otras desmetilasas se inhiben mejor por compuestos con grupos polares no cargados en la cadena Y. Sin embargo, otras desmetilasas se inhiben mejor por compuestos con grupos polares no cargados en la cadena Y.

Más particularmente, se cree que el sustituyente de ácido carboxílico del anillo de piridina juega un papel en la unión a una cavidad particular de desmetilasas de histonas.

A se selecciona típicamente de -CHR²C(O)-, alquileo C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈, cicloalquileo C₃₋₁₀, heterociclileno, heteroarileno y arileno.

El alquileo, alquenileno, alquinileno, cicloalquileo, heterociclileno, heteroarileno y arileno como A puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R³ (véase más adelante).

En una realización, A se selecciona entre -CHR²C(O)-, alquileo C₁₋₈, cicloalquileo C₃₋₁₀, heterociclileno,

heteroarileno y arileno, en particular de $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, alquileo C_{1-8} y heterociclileno, como $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, o alquileo C_{1-8} , o heterociclileno. En este contexto, R^2 puede tomar cualquiera de los conjuntos de valores dados arriba o abajo.

5 En particular, A puede ser $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Y se selecciona típicamente de $-\text{H}$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^7$, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , heterociclilo, heteroarilo y arilo. Los valores preferidos para R^6 y R^7 se definen más adelante.

10 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo como Y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R^3 (véase más adelante);

En una realización, Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$. En una variante, A es $-\text{CHR}^2\text{C}(\text{O})-$, especialmente $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, e Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$.

15 En particular, $-\text{A}-\text{Y}$ puede tomar cualquiera de los valores ilustrados en los compuestos de la Tabla 1 a continuación y cualquier valor de $-\text{Y}$ demostrado que puede haberse combinado con cualquier valor ilustrado para $-\text{A}$.

20 En otra variante, A es alquilo C_{1-8} e Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$. En un escenario dentro de esta realización y estas variantes, $-\text{NR}^6\text{R}^7$ representa un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente R^8 , preferiblemente sustituido con uno a dos seleccionados independientemente R^8 . En otro escenario dentro de esta realización y estas variantes en la que Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$, uno de R^6 y R^7 representa $-\text{H}$ o alquilo C_{1-6} . En otro escenario dentro de esta realización y estas variantes en la que Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-8} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-8} y alquino C_{2-8} , por ejemplo, de tal manera que R^6 y R^7 son los mismos. En otro escenario dentro de esta realización y estas variantes en la que Y es $-\text{NR}^6\text{R}^7$, uno de R^6 y R^7 se selecciona de heterociclilo, heteroarilo y arilo.

30 En otra realización, Y es $-\text{H}$. En una variante, A se selecciona de alquileo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , y cicloalquilo C_{3-10} . En otra variante, A se selecciona de heterociclilo.

En otra realización más, Y se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo. En una variante de la misma, A se selecciona de alquileo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , en particular de alquileo C_{1-8} , tal como de alquileo C_{1-6} , en particular de alquileo C_{1-4} .

35 R^1 se selecciona típicamente entre $-\text{H}$ y alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, propilo y butilo), en particular entre $-\text{H}$ y metilo, prefiriéndose H.

40 R^2 se selecciona típicamente de $-\text{H}$, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-10} , cuyo alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de $-\text{OH}$, arilo, alcoxi C_{1-6} , heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F y cicloalquilo C_{3-6} . En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de $-\text{H}$, alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, propilo y butilo) y hidroxialquilo C_{1-4} (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo), en particular de $-\text{H}$, metilo e hidroximetilo, siendo preferido H.

45 El R^3 (posibles sustituyentes a algunos de los significados de A e Y) se selecciona típicamente independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -heterociclilo, $-\text{Z}$ -arilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo, $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{OR}^7$, halógeno, $-\text{Z}-\text{SR}^7$, $-\text{Z}-\text{SOR}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ y $-\text{Z}-\text{COOR}^7$, en el que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 . En otra realización, R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{Z}$ -arilo, $-\text{Z}$ -heteroarilo, $-\text{Z}-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{Z}-\text{OR}^7$, halógeno, $-\text{Z}-\text{SR}^7$, $-\text{Z}-\text{SOR}^7$, $-\text{Z}-\text{SO}_2\text{R}^7$ y $-\text{Z}-\text{COOR}^7$, en el que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R^4 , y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R^5 .

55 Z se selecciona típicamente a partir de un enlace sencillo, alquileo C_{1-4} , heterociclileno y cicloalquilo C_{3-6} . En una realización, Z se selecciona de alquileo C_{1-4} . En otra realización, Z se selecciona de un enlace sencillo. Se debe entender que el grupo Z puede aparecer varias veces en la Fórmula (I) y que se seleccionan independientemente de tales Z.

60 Cada R^4 (posibles sustituyentes de heterociclilo) se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, carbamoilo, y $-\text{OH}$. Cada R^5 (posibles sustituyentes de heteroarilo y arilo) se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fluoroalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, carbamoilo y $-\text{OH}$.

65 Cada uno de R^6 y R^7 (por ejemplo, del resto $-\text{NR}^6\text{R}^7$) se selecciona independientemente de $-\text{H}$, Alquilo C_{1-8} ,

fluoroalquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo y arilo -Z-, cuyo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más R⁶ seleccionados independientemente; o, alternativamente, R⁶ y R⁷ forma pueden junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente R⁸.

Cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹, que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclicos, heteroarilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -Z-heterociclilo, -Z-heteroarilo, -Z-arilo, -Z-NR¹⁰R¹¹, -Z-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -Z-OR⁹, halógeno, -CN, -Z-SR⁹, -Z-SOR⁹, -Z-SO₂R⁹ y -Z-COOR⁹; en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos además con uno o más R⁵ como se define anteriormente.

Cada R⁹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-heterociclilo, -Z-arilo, y -Z-heteroarilo, en donde cualquiera de heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente. En una realización, cada R⁹ se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ hidroxil, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, -Z-arilo, y -Z-heteroarilo, en donde cualquiera de heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente.

Cada uno de R¹⁰ y R¹¹ (del resto -NR¹⁰R¹¹) se selecciona independientemente de -H, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo, heteroarilo y arilo, en la que cualquier heterociclilo puede estar sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente, y en la que cualquier heteroarilo y cualquier arilo pueden estar sustituidos con uno o más R⁵ como se define anteriormente, o, alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ pueden junto con el átomo de N al que están unidos, formar un anillo N-heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R⁴ como se define anteriormente.

Se ha de entender que en la fórmula (I), Y no es H cuando A es -CH₂-. En general, se cree que es ventajoso que la fracción -A-Y tenga un "tamaño" determinado con respecto al número de átomo (sin tener en cuenta los átomos de hidrógeno) y/o el peso molecular. También una flexibilidad limitada del resto -A-Y parece desempeñar un cierto papel.

Por lo tanto, se cree que el resto -A-Y debe consistir preferentemente de como máximo 40 átomos pesados, tales como en los más de 30 átomos pesados, o en los más de 25 átomos pesados, o en los más de 20 átomos pesados. Preferiblemente, el resto -A-Y consistirá en al menos 3, o al menos 4, o al menos 8 o al menos 10 átomos pesados. En algunas realizaciones, el resto -A-Y consiste preferiblemente de 3-40 átomos pesados, tales como 4-30 átomos pesados, o 4-25 átomos pesados, o 4-20 o 8-30 o 8-20, o 8-15 átomos pesados. Por el término "átomo pesado" se entiende todos los átomos en el resto excepto el(los) átomo(s) de hidrógeno.

Por otra parte, se cree que los compuestos de fórmula (I) deben tener preferentemente un peso molecular de al menos 130, o al menos 150, o al menos 180, o al menos 250, pero no más de 1.000, o no más de 800, o no más de 500, o no más de 400 y pueden estar dentro de cualquier rango construible a partir de estos límites superior e inferior preferidos, tales como 130-1.000 g/mol, o 150-1.000 g/mol, tal como 180-800 g/mol, por ejemplo 225-600 g/mol o 250-500 g/mol, o 250-400.

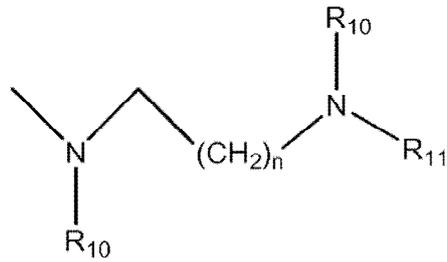
En algunas realizaciones, y con el fin de introducir una flexibilidad limitada del resto -A-Y, el resto incluye 1-4 anillos, es decir, anillos derivados de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heteroarilo y/o arilo. En una variante, la fracción -A-Y incluye 1-3 restos cíclicos seleccionados de cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, heteroarilo monocíclico, heteroarilo dicíclico y arilo monocíclico. Pequeñas sustituyentes tales como grupos alquilo o hidroxilo sobre cadenas de alquilo también reducen la flexibilidad y favorecen determinadas conformaciones.

Puede ser preferible que si -A-Y no incluye un anillo, que incluye al menos una, por ejemplo de 1 a 3, ramas, cada una de ellas de forma independiente pueden ser de un átomo pesado a seis átomos pesados, por ejemplo de uno a tres átomos pesados, o de uno a dos átomos pesados. Se prefiere que -A-Y deben contener al menos un heteroátomo, preferiblemente al menos un átomo de nitrógeno o al menos un oxígeno.

Opciones de forma independiente adoptables incluyen lo siguiente:

Y es

5

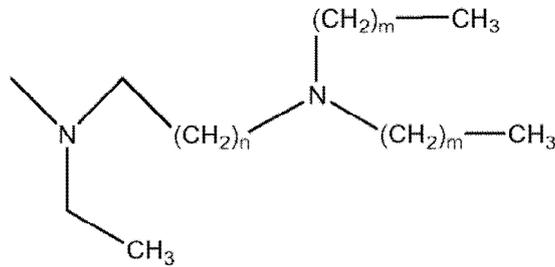


10

15 donde n es de 1 a 3 y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es independientemente como se define anteriormente.

Y es

20



25

30

en la que n es de 1 a 3 y cada m es independientemente 0-2.

35

Y se selecciona entre heterociclilo, heteroarilo y arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R³.

40

Sobre la base de los estudios realizados y los resultados obtenidos hasta el momento, se cree que los siguientes compuestos (numerados del 1 al 45), incluyendo isómeros, mezclas de isómeros, así como las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y profármacos de los mismos, son particularmente interesantes:

45

1 2-({[3-(1H-imidazol-1-ilo)propil]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

50

2 2-({[2-(dimetilamino)etilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

3 2-({[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

4 2-({[ciclopropilmetilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

5 2-({[ciclopropilmetilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

55

6 2-({[2-(dimetilamino)etilo](metilo)amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

7 2-([metilo(prop-2-in-1-ilo)amino]metilo)piridina-4-ácido carboxílico

8 2-({[2-fluoroetilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

9 2-({[furan-2-ilmetilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

60

10 2-({[(5-fenilfurano-2-ilo)metilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

11 2-({[(2,4-dimetoxifenilo)metilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

12 2-({[2-(metilsulfanilo)etilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

65

13 2-({[2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico

- 14 2-[[[butilo(metilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 5 15 2-[[[(1-metilo-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 16 2-[[[2-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]-2-oxoetilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 17 2-[[[bis(prop-2-en-1-ilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 10 18 2-[[[2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)pirrolidina-1-ilo]etilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 19 2-[[[(3R)-1-[(terc-butoxi)carbonilo]pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 20 2-[[[(3R)-1-[(terc-butoxi)carbonilo]pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 15 21 2-[[[3-[[3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino]propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 22 2-[[[3-metilbutilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 20 23 2-[[[[2-carbamoiletilo](metilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 24 2-[[[2-[2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo]-2-oxoetilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 25 2-[[[metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 26 2-[[[[[1-etilpirrolidina-2-ilo]metilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 27 2-[[[metilo[[1-metilo-1H-pirazol-5-ilo]metilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 30 28 2-[[[(3R)-1-(3-fenilpropilo)pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 29 2-[[[[1-[(2-metoxifenilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]-metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 30 2-[[[[1-(3-fenilpropilo)piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 35 31 2-[[[[1-(furano-2-ilmetilo)piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 32 2-[[[[1-[(5-fenilfurano-2-ilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]-metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 40 33 2-[[[[2-cianoetilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 34 2-[[[2-(1-butilpirrolidina-2-ilo)etilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 35 2-[[[[1-(3,7-dimetiloct-6-en-1-ilo)]pirrolidina-3-ilo]carbamoilo]metilo-ilo]amino]-metilo]piridina-4-ácido
- 45 carboxílico
- 36 2-[[[3-[[2-fluorofenilo]metilo](metilo)amino]propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 37 2-[[[(1R)-2-hidroxi-1-{metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamoilo}-etilo]amino]metilo]piridina-4-
- 50 ácido carboxílico
- 38 2-[[[2-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilmetilo)piperidina-1-ilo]-2-oxoetilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 39 2-[[[[1-(2-feniletilo)pirrolidina-3-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 55 40 2-[[[3-(4-bencilpiperidina-1-ilo)propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 41 2-[[[3-[[2-fenoxietilo]amino]propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 60 42 2-[[[[metilo]{4-[[4-metilo-piperazina-1-ilo]metilo]fenilo]metilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido
- carboxílico
- 43 2-[[[2-(2-bencilpirrolidina-1-ilo)-2-oxoetilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 65 44 2-[[[[4-[bencil(ciclopropilo)amino]butilo](metilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico

- 45 2-[[2-[(2S)-1-bencilpirrolidina-2-ilo]etilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 5 46 2-[[3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 47 2-[[3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 48 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 10 49 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 50 (5-metilo-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilo)metilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 51 4-metoxifenilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 15 52 2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 53 2-(dimetilamino)etilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 20 54 3-(dimetilamino)propilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 55 {4-[[etoxicarbonilo]amino]fenilo}metilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 56 2,6-dimetoxifenilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 25 57 2,6-dimetilfenil 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 58 4-metoxifenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 30 59 2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 60 {4-[[etoxicarbonilo](metilo)amino]fenilo}metilo 2-[[4-(dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 61 4-terc-butilfenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 35 62 4-oxopentano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 63 4-(trifluoroacetamido)butano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 40 64 4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)butano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina 4-carboxilato
- 65 etilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 45 66 5-(trifluoroacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 50 67 5-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 68 2-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propilo hexadecanoato
- 55 69 1-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propano-2-ilo hexadecanoato
- 70 metilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato
- 60 71 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]-N-metanosulfonil-N-metilpiridina-4-carboxamida
- 72 N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilo-2-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidina-3-carbonilo)piridina-2-ilo]metilo]amino]acetamida
- 65

- 73 propano-2-ilo 3-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboniloxi)-4-(trifluoroacetamido)butanoato
- 5 74 propano-2-ilo 3-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboniloxi)-5-(trifluoroacetamido)pentanoato
- 75 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)-N-(piridina-4-ilo)piridina-4-carboxamida
- 10 76 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)-N-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida
- 77 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)-N-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)piridina-4-carboxamida
- 15 78 2-(piperidina-1-ilmetilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 79 2-(azetidina-1-ilmetilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 80 2,2,2-trifluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboxilato
- 20 81 2-((etilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 82 2-((butilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 25 83 2-((bencilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 84 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)-N-(1,3-oxazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida
- 30 85 2,6-bis(propano-2-ilo)fenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboxilato
- 86 2-[[2-metilpropilo][(piperidina-1-ilo)etilo]amino-2- 2-oxo]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 35 87 2-[[2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo](propilo)amino]metilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 88 2-[[[piperidina-1-ilo)etilo-2- 2-oxo] (2-ilo-propano)amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico
- 40 89 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)-N-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida
- 90 2-fluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboxilato
- 91 2,2-difluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo)piridina-4-carboxilato
- 45 92 2-(((1S)-1-(terc-butilcarbamoilo)-3-metilbutilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico
- 93 2-((metilo[(2S)-4-metilo-1-oxo-1-(piperidina-1-ilo)pentano-2-ilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico

Otros compuestos de particular interés se ilustran en la Tabla 1 a continuación y en los otros ejemplos.

50 **Definiciones**

El término "alquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada. La cadena de hidrocarburo contiene preferentemente de uno a 8 átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), en particular de uno a cuatro átomos de carbono (alquilo C₁₋₄), incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo. En una forma de realización "alquilo" representa un preferido C₁₋₄ grupo alquilo, que puede, en particular, incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, y butilo terciario. En consecuencia, el término "alquileno" significa el birradical correspondiente (-alquilo-).

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo cíclico, que contiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₁₀), tales como de tres a ocho átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₈), preferiblemente de tres a seis átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₆), incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Más aún, el término "cicloalquilo" como se usa en este

documento también puede incluir grupos policíclicos tales como por ejemplo biciclo [2.2.2] octilo, biciclo [2.2.1] heptanilo, decalinilo y adamantilo. En consecuencia, el término "cicloalquileo" se entiende la birradical correspondiente (-cicloalquilo-).

5 El término "alquenilo" tal como se utiliza aquí se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada o hidrocarburos cíclicos que contienen uno o más dobles enlaces, incluyendo di-enos, tri-enos y poli-enos. Típicamente, el grupo alquenilo contiene de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C₂₋₈), tales como de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C₂₋₆), en particular de dos a cuatro átomos de carbono (alquenilo C₂₋₄), incluyendo al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo; 1- o 2-propenilo; 1-, 2- o 3-butenilo, o 10 1,3-pero-dienilo; 1-, 2-, 3-, 4- o 5-hexenilo, o 1,3-hex-dienilo, o 1,3,5-hex-trienyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-octenilo, o 1,3-octadienilo, o 1,3,5-octatrienilo, o 1,3,5,7-octatetraenilo, o ciclohexenilo. Correspondientemente, el término "alqueniлено" significa el birradical correspondiente (-alquenilo-).

15 El término "alquinilo" tal como se utiliza aquí se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces, incluyendo di-inos, tri-inos y poli-inos. Típicamente, el grupo alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono (alquinilo C₂₋₈), tales como de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂₋₆), en particular de dos a cuatro átomos de carbono (alquinilo C₂₋₄), incluyendo al menos un triple enlace. Ejemplos de grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo; 1- o 2-propinilo; 1-, 2- o 3-butinilo, o 1,3-pero-diinilo; 1-, 2-, 3-, 4- o 5-hexinilo, o 1,3-hex-diinilo, o 1,3,5-hextriinilo; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-octinilo, o 1,3-oct-diinilo, o 1,3,5-oct-triinilo, o 20 1,3,5, 7-oct-tetrainilo. En consecuencia, el término "alquiniлено" se refiere a la birradical correspondiente (-alquinilo-).

Los términos "halo" y "halógeno" tal como se utiliza aquí, se refieren a fluoro, cloro, bromo o yodo. Así, un grupo trihalometilo representa, por ejemplo un grupo trifluorometilo, o un grupo triclorometilo. Preferiblemente, los términos "halo" y "halógeno" se designan fluoro o cloro.

25 El término "fluoroalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo como se define aquí, que está sustituido una o más veces con uno o más fluorohalo, preferiblemente perfluorados. El término "perfluoroalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Grupos de fluoroalquilo preferidos incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, etc.

El término "alcoxi" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo "alquilo-O-", en el que alquilo es como se define anteriormente.

35 El término "hidroxialquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo (como se define anteriormente en esta memoria), grupo alquilo que está sustituido una o más veces con hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- y CH₃-CH(OH) -.

40 El término "oxi", como se usa en el presente documento se refiere a un grupo "-O-".

El término "oxo", como se usa aquí, se refiere a un grupo "= O".

45 El término "amina" como se usa aquí se refiere a aminas primaria (R-NH₂, R ≠ H), secundaria (R₂-NH, R² ≠ H) y terciaria (R₃-N, R ≠ H). Una amina sustituida se entiende que significa una amina, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por el sustituyente.

El término "carbamoilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo "H₂N(C=O)-".

50 El término "arilo", como se usa aquí, a menos que se indique otra cosa, incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos derivados de un hidrocarburo aromático por eliminación de un átomo de hidrógeno. Arilo incluye, además, sistemas de anillo bi-, tri- y policíclicos. Los ejemplos de restos de arilo preferidos incluyen fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, pentalenilo, azuleno, y bifenilenilo. "Arilo" preferido es fenilo, naftilo o indanilo, en particular fenilo, a menos que se indique lo contrario. Cualquier arilo utilizado puede estar opcionalmente sustituido. En consecuencia, el término "arileno" se refiere a la 55 birradical correspondiente (-alquilo).

60 El término "heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, y más preferiblemente de uno a tres heteroátomos. Heteroarilo incluye, además, grupos bi-, tri- y policíclicos, en el que al menos un anillo del grupo es aromático, y al menos una de los anillos contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Heteroarilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de restos heteroarilo preferidos incluyen N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, furanilo, triazolilo, piranilo, tiadiazinilo, benzotiofenilo, dihidro-benzo[b]tiofenilo, xantenilo, isoindanilo, acridinilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, fteridinilo, azepinilo, diazepinilo, imidazolilo, tiazolilo, carbazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, 65 pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo,

cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo, azaindolilo, pirazolinilo, y pirazolidinilo. Los ejemplos no limitantes de los hidrogenados derivados parcialmente son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, y 1-octalina. En consecuencia, el término "heteroarileno" significa la birradical correspondiente (-heteroarilo-).

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos no aromáticos cíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, y más preferiblemente de uno a tres heteroátomos. El heterociclilo incluye, además, grupos no aromáticos bi-, tri- y policíclicos, y al menos uno de los anillos contiene un heteroátomo seleccionado de O, S, y N. Heterociclilo también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos son oxetano, pirrolidinilo, pirrolilo, 3H-pirrolilo, oxolanilo, furanilo, tiolanilo, tiofenilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, 3H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,3-oxazolilo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, piperidinilo, piridinilo, oxanilo, 2-H-piranilo, 4-H-piranilo, tianilo, 2H-tiopiranilo, piridazinilo, 1,2-diazinanilo, pirimidinilo, 1,3-diazinanilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,4-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-diazinanilo, 1,4-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-oxatianilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cromailo, isocromanilo, 4H-cromenilo, 1H-isocromenilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolizínilo, 1H-pirrolizínilo, 4H-quinolizínilo y aza-8-biciclo [3.2.1] octano. Correspondientemente, el término "heterociclileno" significa el birradical correspondiente (-heterociclilo-).

El término "anillo N-heterocíclico" como se usa aquí, se refiere a un heterociclilo o un heteroarilo tal como se define anteriormente en esta memoria tiene al menos un átomo de nitrógeno, y siendo unido a través de un átomo de nitrógeno. Ejemplos de tales anillos N-heterocíclicos son pirrolidinilo, pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, 3H-pirazolilo, 1,2-oxazolilo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, etc.

Isómeros

Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis-trans), isómeros ópticos o estereoisómeros, tales como diastereómeros, así como tautómeros. En consecuencia, se debe entender que la definición de compuestos de Fórmula (I) incluye todos y cada uno isómeros individuales que corresponden a la fórmula estructural: Fórmula (I), incluye isómeros cis-trans, estereoisómeros y tautómeros, así como mezclas racémicas de estos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, la definición de compuestos de Fórmula (I) también se pretende que abarque todos los isómeros R y S de una estructura química en cualquier relación, por ejemplo, con el enriquecimiento (es decir, exceso enantiomérico o exceso diastereomérico) de uno de los posibles isómeros y las correspondientes proporciones menores de otros isómeros.

Los diastereoisómeros, isómeros estereoquímicos es decir, no superponibles, se pueden separar por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación. Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas por tratamiento con un ácido o base ópticamente activa. Ejemplos de ácidos apropiados incluyen, sin limitación, ácido tartárico, diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. La mezcla de diastereómeros se puede separar por cristalización seguida por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento alternativo para la separación de isómeros ópticos incluye el uso de una columna de cromatografía quiral elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisómeras covalentes haciendo reaccionar compuestos de Fórmula (I) con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después se hidroliza para obtener el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de fórmula (I) pueden obtenerse asimismo utilizando materiales de partida ópticamente activos y/o mediante la utilización de un catalizador quiral. Estos isómeros pueden estar en la forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal. Ejemplos de técnicas de separación quirales se dan en Chiral Separation Techniques, A Practical Approach, 2ª ed. by G. Subramanian, Wiley-VCH, 2001.

Sales farmacéuticamente aceptables

El compuesto de fórmula (I) puede proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración pretendida, en particular, incluyendo sales, solvatos y profármacos del compuesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales de los compuestos de Fórmula (I), que son considerados aceptables para el uso clínico y/o veterinario. Sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de Fórmula (I) un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de ácido y sales de adición de base, respectivamente. Se

reconocerá que la formación de una parte de cualquier sal con un grupo particular no es de naturaleza crítica, siempre que la sal como un todo sea farmacéuticamente aceptable y siempre que el grupo particular no contribuya a cualidades no deseadas a la sal como un todo. Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por la persona experta. Las sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, las descritas y discutidas en Remington Pharmaceutical Sciences, 17^a. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, EE.UU. 1985 y ediciones más recientes y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.

Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos clorhídricos, por ejemplo, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, yodhídrico, metafosfórico, o ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, trifluoroacético, málico, láctico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, camforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, ácido algínico y ácido galacturónico; y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o ácido naftalenosulfónico; y sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaina; y sales formadas internamente.

Solvatos

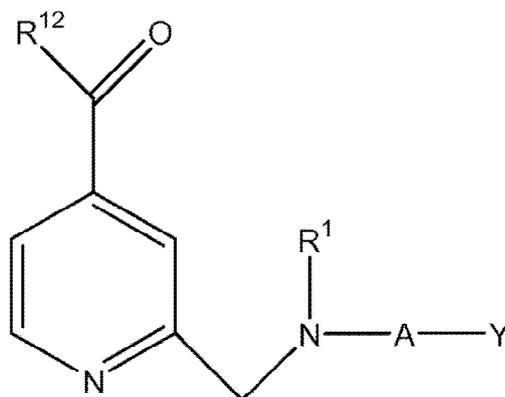
El compuesto de fórmula (I) pueden proporcionarse en formas solubles o insolubles junto con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua, etanol, y similares. Formas solubles también pueden incluir formas hidratadas tales como el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato, y similares.

Profármacos

El compuesto de fórmula (I) se puede proporcionar como un profármaco. El término "profármaco" se usa en este documento pretende significar un compuesto que - tras la exposición a ciertas condiciones fisiológicas - liberará el compuesto de Fórmula (I) que entonces será capaz de exhibir la acción biológica deseada. Un ejemplo típico es un éster lábil de un ácido carboxílico, en particular, el grupo ácido carboxílico de piridina del compuesto de fórmula (I), que por ejemplo, es capaz de liberar el grupo de ácido carboxílico latente.

Los ejemplos ilustrativos de ésteres de un grupo de ácido carboxílico (en particular, el ácido carboxílico piridina) son ésteres de alquilo C₁₋₆, por ejemplo, ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres de 2-propilo, ésteres de fenilo, ésteres de 2-aminoetilo, etc., incluyendo ésteres de (5-metilo-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilo)metilo, ésteres de 4-metoxifenilo, 2-(etoxicarbonilo) ésteres de fenilo, {4-[(etoxicarbonilo)(metilo)amino]fenilo} ésteres de metilo, 2-(dimetilamino) ésteres de etilo, 3-(dimetilamino)propilo ésteres, [(etoxicarbonilo)amino]ésteres de fenilmetilo, ésteres de 2,6-dimetoxifenilo, ésteres de 2,6-dimetil-fenilo, 4-ésteres terc-butilfenilo, 4-ésteres oxopentano-2-ilo, 4-(trifluoroacetamido) ésteres butan-2-ilo, 4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido) ésteres butan-2-ilo, 5-(trifluoroacetamido) ésteres, 5-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido) ésteres pent-1-en-3-ilo, 1,3-bis(hexadecanoiloxi) 1-en-3-ilo-pentano-2-ilo ésteres, 2,3-bis(hexadecanoiloxi) ésteres de propilo, 4-oxo-4-(propano-2-iloxi)-1-(trifluoroacetamida) ésteres de butan-2-ilo, 1-oxo- 1-(propano-2-iloxi) -5-(trifluoroacetamido)pentano-3-ilo ésteres de 2,2,2-trifluoetilo, ésteres de 2,6- bis(propano-2-iloxi) ésteres de fenilo, ésteres de 2-fluoroetilo, ésteres de 2,2-difluoroetilo, etc.

En particular, un profármaco puede ser de la forma



donde R¹² es de la forma (R¹³)₂N- o de la forma R¹³O-, donde cada R¹³ independientemente puede ser compatible

con cualquiera de los ejemplos de profármacos dados arriba o de abajo. En particular, cada R¹³ independientemente puede ser seleccionado de alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, y ariloxi que alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y ariloxi pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más seleccionados de -OH, arilo, alcoxi C₁₋₆, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, F, un resto de sulfonamida, y cicloalquilo C₃₋₆; y uno R¹³ en (R¹³)₂N- puede ser, y preferiblemente es, -H.

Métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento se pueden preparar por métodos convencionales de síntesis química, por ejemplo los descritos en los ejemplos de trabajo, y a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden prepararse fácilmente por métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el mercado.

Los productos finales de las reacciones descritas en este documento pueden aislarse por técnicas convencionales, por ejemplo por extracción, cristalización, destilación, cromatografía, etc.

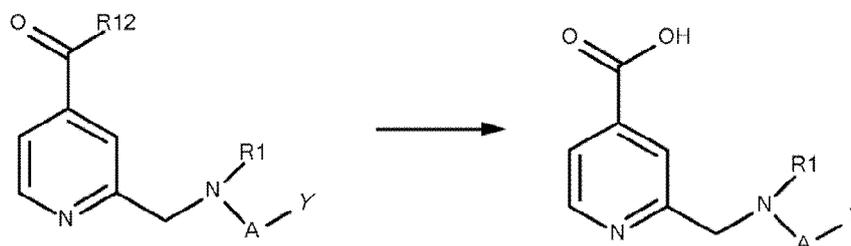
En lo siguiente se describen algunas de las posibles rutas para los compuestos de Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se describe en lo siguiente. Pasos que pueden utilizarse en los pasos de preparación de los compuestos conocidos por la persona experta. Los métodos a continuación se dan como ejemplos no limitativos de cómo se pueden preparar los compuestos.

Método A a C muestran la preparación de los compuestos de esta invención. Los métodos útiles para la generación de productos intermedios se describen después.

Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Esquema 1



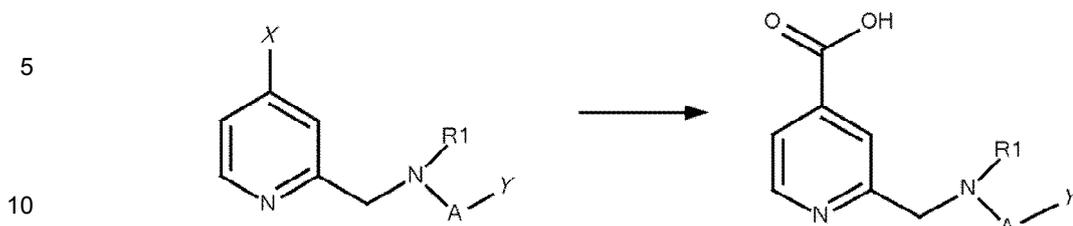
Método A

El compuesto de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 1 a temperatura ambiente, o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como DMSO, un alcohol, o tetrahidrofurano, y una base tal como LiOH, KOH, o NaOH. Se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

Método B

El compuesto de fórmula (I) se puede preparar según el Esquema 1 a temperatura ambiente, o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como agua, DMSO, un alcohol, o tetrahidrofurano, y un ácido acuoso. Se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

Esquema 2



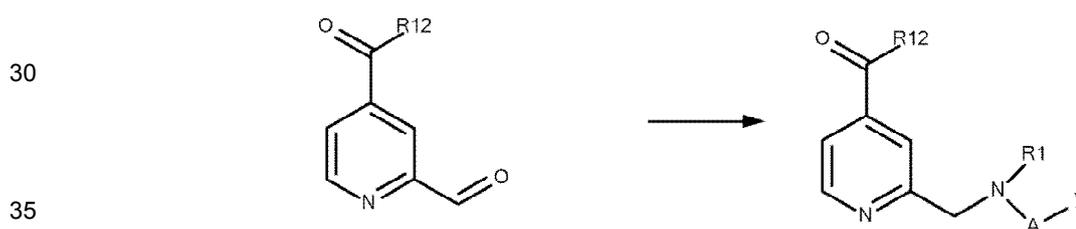
15 Método C

20 El compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de haluros o triflatos (X = halógeno, OTf) de acuerdo con el Esquema 2, ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como tolueno o tetrahidrofurano, una base tal como carbonato de cesio o de potasio t-butóxido de potasio, un catalizador tal como complejo de Pd opcionalmente una sal tal como cloruro de litio y monóxido de carbono. Se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

25 Preparación de intermedios para los compuestos de Fórmula (I)

25

Esquema 3



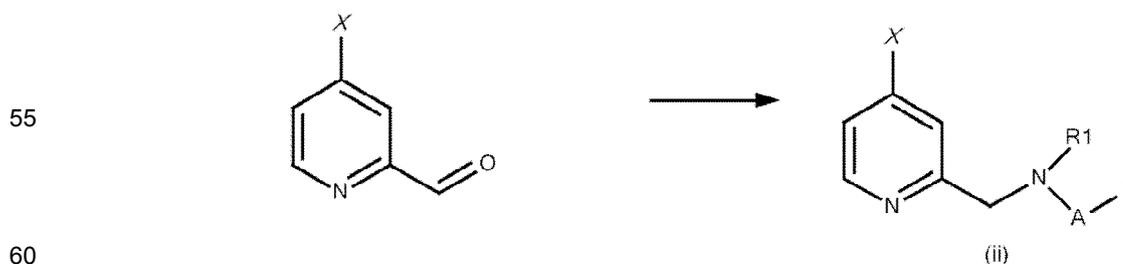
40 Método D

40 Los compuestos intermedios (i) se pueden preparar a partir de piridinas de 2-formilo de acuerdo con el Esquema 3 en un solo recipiente o por un procedimiento por etapas mediante la mezcla con una amina, que contiene opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, y un agente reductor tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaCNBH₃, o Et₃SiH, ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como un alcohol, DCE, DCM, agua, o tolueno, opcionalmente, añadir un catalizador tal como un ácido o un ácido de Lewis. Opcionalmente, los grupos protectores pueden ser eliminados y se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

45

50

Esquema 4

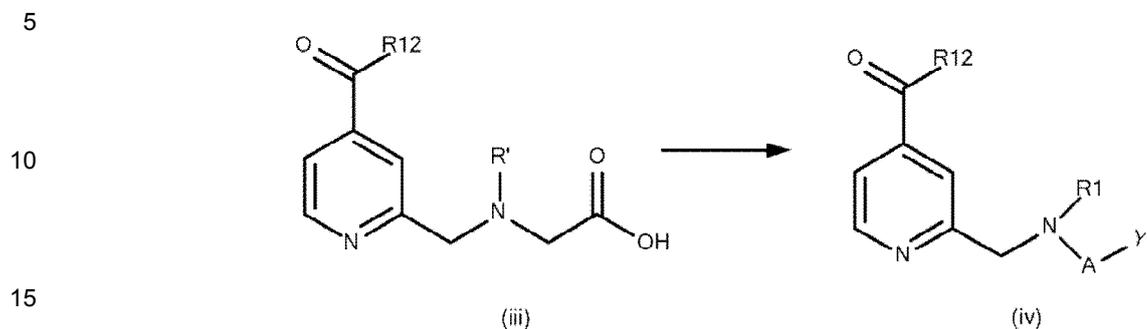


65 Método E

Los compuestos intermedios (II) pueden prepararse a partir de piridinas de 2-formilo de acuerdo con el

Esquema 4 de manera análoga al Método D.

Esquema 5



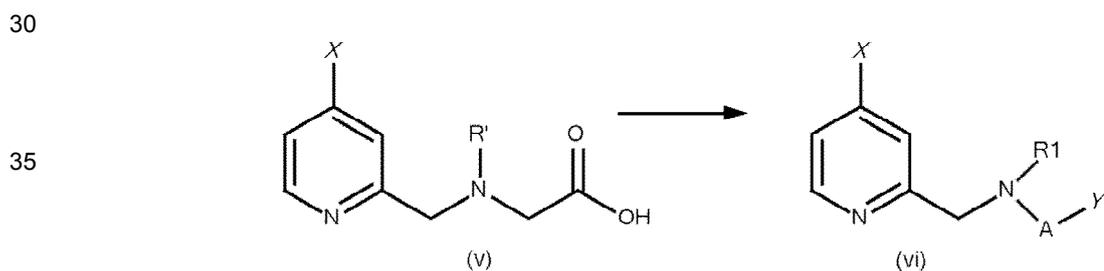
Método F

20

25

Los compuestos intermedios (iv) se preparó a partir de (iii) de acuerdo con el Esquema 5, donde R' es un grupo protector adecuado o R1, mediante el uso de un disolvente tal como DMF o THF, una base tal como una amina terciaria impedida, un agente deshidratante tal como EDCI o DCC y una amina, y mezclando en o por encima de la temperatura ambiente durante un periodo de hasta varias horas. Opcionalmente, dicho grupo protector se puede eliminar, y se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

Esquema 6

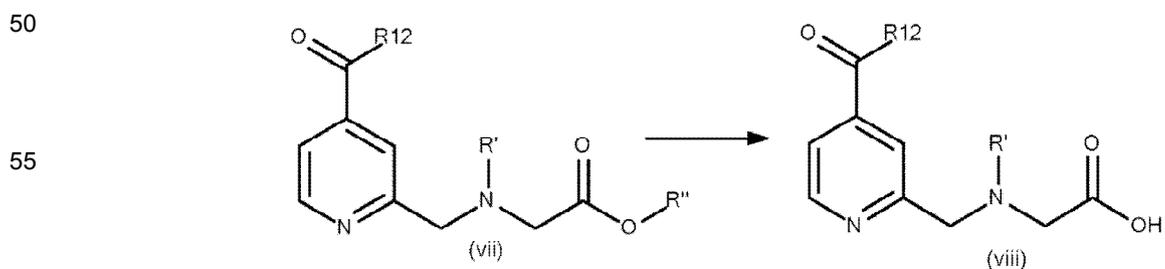


Método G

45

Los compuestos intermedios (VI) se pueden preparar a partir de (v) de acuerdo con el Esquema 6 de forma análoga al método de F.

Esquema 7



Método H

65

Los compuestos intermedios (VIII) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 7 a partir de (vii), donde R' es un grupo protector adecuado o R1 y R'' es un grupo protector ortogonal, que se puede eliminar selectivamente,

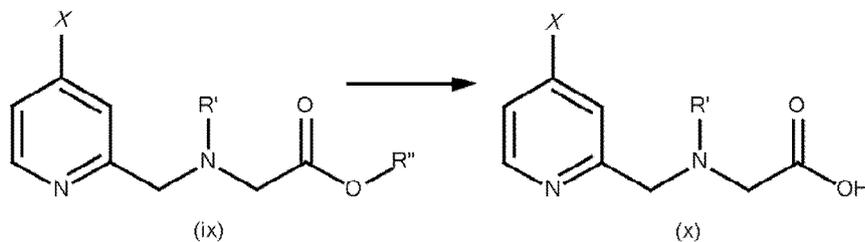
tales como la eliminación de R'': t-Bu en presencia de R': CF₃CO por tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente durante varias horas. Se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

5

Esquema 8

10

15

Método I

20

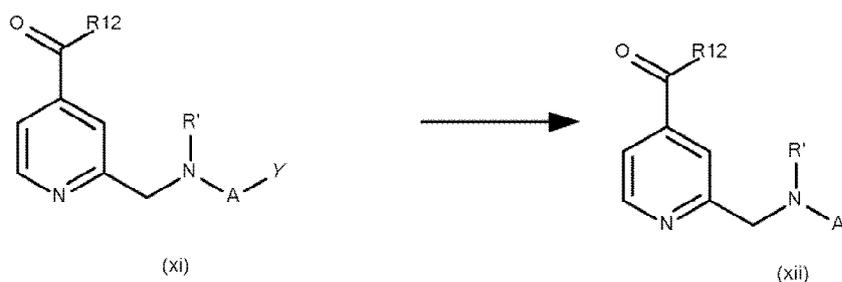
Los compuestos intermedios (X) se pueden preparar a partir de (ix) de acuerdo con el Esquema 8 de forma análoga al Método H.

25

Esquema 9

30

35

Método J

40

45

Los compuestos intermedios (xii) se pueden preparar a partir de aldehídos y compuestos intermedios (XI) de acuerdo con el Esquema 9 en un solo recipiente o por un procedimiento por etapas mediante la mezcla con la amina (R': R1 o un grupo protector adecuado) y un agente reductor tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaCNBH₃, o Et₃SiH, ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como un alcohol, DCE, DCM, agua, o tolueno, opcionalmente la adición de un catalizador tal como un ácido o un ácido de Lewis. Opcionalmente, los grupos protectores pueden ser eliminados y se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

Método K

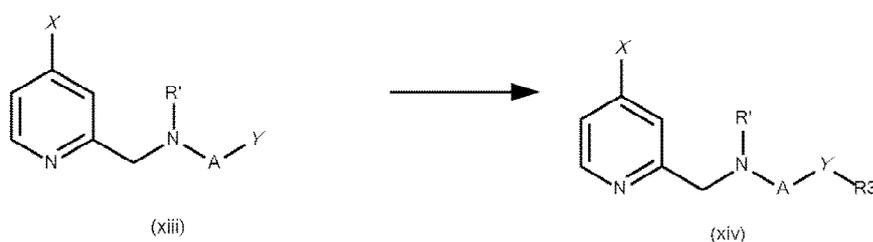
50

55

Esquema 10

60

65



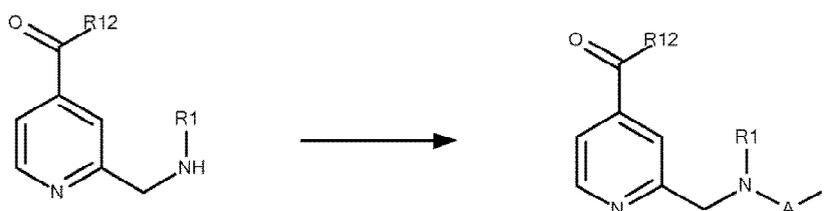
Método L

Los compuestos intermedios (XIV) se pueden preparar a partir de (xiii) de acuerdo con el Esquema 10 de forma análoga al método de J.

Método M

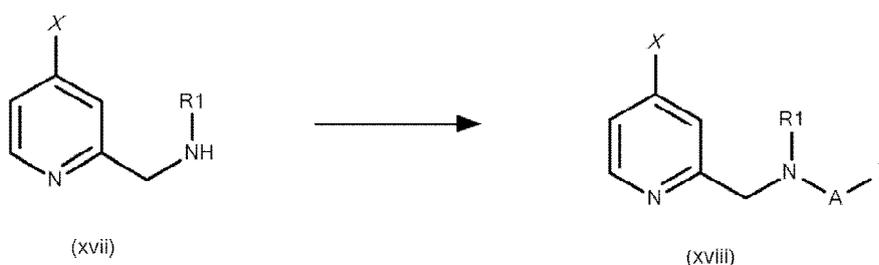
Los compuestos intermedios (XIV) se pueden preparar a partir de (xiii) de acuerdo con el Esquema 10 de forma análoga al Método K.

Esquema 11

Método N

Los compuestos intermedios (XVI) se pueden preparar a partir de intermedios (XV) de acuerdo con el Esquema 11 en un solo recipiente o por un procedimiento por etapas mediante la mezcla con una amina, que contiene opcionalmente sitios reactivos protegidos ortogonales, y un agente reductor tal como NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaCNBH₃, o Et₃SiH, ya sea a temperatura ambiente o por calentamiento durante hasta varias horas mediante el uso de un disolvente tal como un alcohol, DCE, DCM, agua, o tolueno, opcionalmente, añadir un catalizador tal como un ácido o un ácido de Lewis. Opcionalmente, los grupos protectores pueden ser eliminados y se emplea un método de purificación tal como cromatografía en gel de sílice, si es necesario.

Esquema 12

Método O

Los compuestos intermedios (xviii) se pueden preparar a partir de intermedios (xvii) de acuerdo con el Esquema 12 de forma análoga al Método N.

Efecto inhibitor

Los inventores han encontrado sorprendentemente que los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento tienen un efecto inhibitor sobre la actividad de uno o más HDMEs. A este respecto, dichas una o más HDMEs pueden ser cualquier HDME, sin embargo preferiblemente el uno o más HDMEs se seleccionan de entre la familia JmjC (Jumonji), más preferiblemente uno o más HDME(s) son HDME de la familia JmjC humana y aún más preferentemente HDME pertenecientes a las familias KDM6, KDM5, KDM4 o KDM2. La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) como se define en este documento en un método para inhibir HDMEs. El método incluye la puesta en contacto de una célula con un compuesto de Fórmula (I). En una realización relacionada, el método proporciona, además, que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para producir una concentración suficiente para inhibir la desmetilación de una histona en la célula.

Por lo tanto, preferiblemente en un ensayo para la desmetilación de un sustrato de histona por dicho

HDME, compuestos entonces preferidos de fórmula (I) son compuestos capaces de reducir o, preferiblemente, inhibir dicha desmetilación por dicho HDME. El sustrato de histona puede ser cualquier histona, pero preferiblemente es de histona H3 o un fragmento de la misma, incluso más preferiblemente: un fragmento que comprende K4, K9, K27, K36 o de H3. Preferiblemente, dicha inhibición se determina como la IC₅₀ de dicho compuesto de Fórmula (I) con respecto a dicho ensayo de desmetilación.

Los compuestos preferidos de Fórmula (I) que tienen un IC₅₀ en o debajo de 1 µM, más preferiblemente menos de 300 nM, por ejemplo menos de 100 nM, tal como menos de 50 nM con respecto a la desmetilación de cualquiera de dichos sustratos de histonas por cualquiera de dichos HDME. Compuestos por lo tanto muy preferidos de fórmula (I) que tienen un IC₅₀ en o debajo de 1 µM, más preferiblemente menos de 500 nM, por ejemplo menos de 100 nM, tal como menos de 50 nM con respecto a la desmetilación de la histona H3 metilada al menos en una lisina.

En una realización preferida IC₅₀ se determina como se describe en el Ejemplo 2 en el presente documento a continuación. Por lo tanto, son particularmente preferidos los compuestos de Fórmula (I) que tienen un IC₅₀ en o debajo de 1 µM, más preferiblemente menos de 500 nM, por ejemplo menos de 100 nM, tal como menos de 50 nM cuando dicho IC₅₀ se determina como se describe en y uno de los ejemplos que siguen.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) son compuestos que conducen a una disminución de tamaño del tumor y/o disminución del número de metástasis cuando se prueba en un modelo de xenoinjerto (Morton y Houghton, Nature Protocols, 2 (2) 247-250, 2007).

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes y/o vehículos. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar solos o en combinación con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Vehículos, diluyentes y excipientes adecuados aceptables farmacéuticamente incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular con vehículos farmacéuticamente aceptables o diluyentes, así como cualquier otro adyuvante y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento con vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden administrar fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, supositorios, inyectables soluciones y similares. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido tal como talco o almidón que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar específicamente para administración por cualquier vía adecuada tal como la oral y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden preparar con el fin de proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo tal como liberación sostenida o prolongada de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí puede ser adecuadamente combinado con un vehículo aceptable oral, no tóxico farmacéuticamente tal como etanol, glicerol, agua o similares. Además, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes y aromatizantes adecuados se pueden añadir a la mezcla, según sea apropiado. Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares. Los lubricantes incluyen, por ejemplo, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio o similares. Los agentes disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, glicolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica o similares. Excipientes adicionales para cápsulas incluyen macrogles o lípidos.

Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, el compuesto activo de fórmula (I) se mezcla con uno o más excipientes, tales como los descritos anteriormente, y otros diluyentes farmacéuticos tales como agua para hacer una pre-formulación sólida composición que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de Fórmula (I). El término "homógeno" se entiende que significa que el compuesto de Fórmula (I) se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos o cápsulas.

Las composiciones líquidas para administración oral o parenteral del compuesto de Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas, jarabes, elixires, suspensiones acuosas u oleosas y emulsión con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa o polivinilpirrolidona.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas inyectables, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones que contienen un compuesto de Fórmula (I) en sésamo o aceite de cacahuete, propilenglicol acuoso, o en solución acuosa estéril. Tales soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas si es necesario y el diluyente líquido primero isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea y administración intraperitoneal. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intra-articular, intra-muscular y subcutánea.

La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Composiciones inyectables de depósito también se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las composiciones de un compuesto de Fórmula (I) pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, colorante, agentes activos de superficie, espesantes, conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.

Una dosis adecuada del compuesto de Fórmula (I) dependerá de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores bien conocidos para el médico en ejercicio. El compuesto se puede administrar por ejemplo por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diariamente o con intervalos, tales como intervalos semanales. En general una dosis única estará en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 75 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente entre 0,1 a 50 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente entre 0,1 a 25 mg/kg de peso corporal. El compuesto se puede administrar como un bolo (es decir, toda la dosis diaria se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces al día. Las variaciones basadas en los intervalos de dosificación mencionados anteriormente se pueden hacer por un médico con experiencia ordinaria teniendo en cuenta las consideraciones conocidas tales como el peso, edad, y condición de la persona que está siendo tratada, la gravedad de la afección, y la ruta particular de administración.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar también en una composición farmacéutica que comprende una o más sustancias más activas solo, o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes en dosis únicas o múltiples. Los vehículos aceptables farmacéuticamente adecuados, diluyentes y excipientes son como se describen anteriormente en este documento, y las una o más sustancias más activas pueden ser cualquier sustancia activa o, preferiblemente, una sustancia activa como se describe en la sección "tratamiento de combinación" en el presente documento a continuación.

Condiciones clínicas y otros usos de los compuestos

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) como se define en el presente documento son útiles para el tratamiento de un HDME dependiente de la enfermedad, trastorno o afección. El tratamiento puede incluir la administración a un mamífero, preferiblemente un ser humano, más preferiblemente un ser humano que padece una enfermedad dependiente de HDME, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) como se define aquí.

Dicho HDME puede ser cualquier HDME, sin embargo preferiblemente el HDME del presente método se selecciona de la familia JmjC (Jumonji), como se describe en Cloos et. al., Genes & Development 22, 1115-1140, 2008. Más preferiblemente dicho HDME es un HDME de la familia humana JmjC.

La presente invención también se refiere al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, tales como para el tratamiento de cáncer.

5 Por el término "enfermedad dependiente de HDME" se entiende cualquier enfermedad caracterizada por la expresión HDME elevada y/o actividad en al menos en algunos casos de la enfermedad, o una enfermedad que se mejora mediante la reducción de la actividad de HDMEs. Por lo tanto, la enfermedad a ser tratada con los inhibidores de la HDME, es decir, compuestos de la Fórmula (I), puede ser una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa, que incluye tumores benignos o malignos, por ejemplo una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa seleccionada del grupo que consiste en una carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, estómago (por ejemplo, tumores gástricos), ovarios, esófago, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, por ejemplo, carcinoma de colon o adenoma colorectal, o un tumor del cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, por ejemplo, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, incluyendo una neoplasia de carácter epitelial, incluyendo carcinoma de mama, y una leucemia.

20 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento son útiles en el tratamiento de uno o más tipos de cáncer. El término "cáncer" se refiere a cualquier tipo de cáncer causado por la proliferación de células neoplásicas, tales como tumores sólidos, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. En particular, los cánceres que se pueden tratar por los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma de broncogénico, (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangiomas, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms, nefroblastoma, linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, maligno gigante cordoma tumor de células, osteocronfoma (exostosis cartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma de cuello uterino, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células de granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, la leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno); Piel: el melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, y las glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

55 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento son útiles en el tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionado del grupo que consiste en: leucemias, incluyendo leucemias agudas y leucemias crónicas tales como la leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC) y leucemia de células pilosas; linfomas tales como linfoma de células T cutáneo (CTCL), linfomas de células T periféricas no cutáneos, linfomas asociados a virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), tales como la leucemia de células T adultas/linfoma (ATLL), enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, linfomas de células grandes, linfoma de células B grandes difuso (DLBCL); linfoma de Burkitt; mesotelioma, linfoma de sistema nervioso central primario (SNC); mieloma múltiple; tumores sólidos de la infancia, tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos, y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos habituales de adultos, tales como los cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, de laringe y de esófago), cánceres urinarios de genito (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, de útero, de ovario, de testículo, rectal y de colon), cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer

pancreático, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, cáncer de hígado y cáncer de tiroides.

En otra forma de realización muy preferida, el compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento son útiles para el tratamiento de carcinomas de células escamosas. Preferiblemente, dichos carcinomas de células escamosas son el cáncer del tipo de carcinoma de epitelio escamoso que puede ocurrir en muchos órganos diferentes, incluyendo la piel, los labios, la boca, el esófago, la vejiga urinaria, próstata, pulmones, la vagina y el cuello uterino; cáncer de cerebro, que es neuroblastoma, glioblastoma y otros tumores cerebrales malignos y benignos; cáncer de mama, cáncer de páncreas, y mieloma múltiple.

En otra realización más, los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento son útiles para el tratamiento de cáncer de cerebro, tumores de adultos, tales como los cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, de laringe y de esófago), cánceres urinarios de genito (por ejemplo, próstata, vejiga, renal, de útero, de ovario, de testículo, rectal y de colon), y cáncer de mama.

Otras formas de cáncer para las que los compuestos de Fórmula (I) son útiles como tratamiento se pueden encontrar en Stedman's Medical Dictionary (Lippincott Williams & Wilkins, 28ª Ed., 2005).

En otra realización relacionada, la enfermedad a tratar por los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento se selecciona de condiciones proliferativas o hiperproliferativas persistentes, tales como la angiogénesis, tales como psoriasis; Sarcoma de Kaposi; restenosis, por ejemplo, reestenosis inducida por stent; endometriosis; enfermedad de Hodgkin; leucemia; hemangioma; angiofibroma; enfermedades oculares, como el glaucoma neovascular; enfermedades renales, como glomerulonefritis; nefrosclerosis maligna; síndromes microangiopáticos trombóticos; rechazos de trasplantes y glomerulopatía; enfermedades fibróticas, tales como cirrosis del hígado; enfermedades de proliferación celular mesangial; lesiones del tejido nervioso; y la inhibición de la re-oclusión de los vasos después de tratamiento de catéter de balón, para uso en prótesis vascular o después de insertar dispositivos mecánicos para la realización de los vasos abiertos, tal como, por ejemplo, stents, como inmuno-supresores, como una ayuda en la curación de heridas sin cicatrices, y el tratamiento de manchas de la edad y dermatitis de contacto.

Los compuestos de Fórmula (I) son adecuados como agentes activos en composiciones farmacéuticas que son eficaces en particular para el tratamiento de proliferación celular o dolencias hiperproliferativas y/o dolencias asociadas con la expresión de genes no regulada. Tales composiciones farmacéuticas tienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, y diluyentes. La frase, "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, o a una célula, tejido u órgano de un huésped, para conseguir un efecto terapéutico, tal como una mejora o, alternativamente, un efecto curativo, por ejemplo un efecto anti-tumor, por ejemplo, reducción o, preferiblemente, la inhibición de la proliferación de células cancerosas malignas, células tumorales benignas u otras células proliferativas, o cualquier otra enfermedad dependiente de HDME.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un compuesto anti-neoplásico adicional, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente.

Método de tratamiento

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al compuesto definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de una enfermedad en un sujeto. La enfermedad puede ser cualquier enfermedad o trastorno como se ha mencionado en el presente documento, tal como por ejemplo se menciona en la sección "enfermedades dependientes de HDME", y el compuesto puede administrarse solo o en una composición farmacéutica, tal como por ejemplo se menciona en la sección "composiciones farmacéuticas".

Por lo tanto, la invención también se refiere al compuesto definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.

El término "tratar" y "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el proceso de, o prevenir la enfermedad, trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección, e incluye la administración de un compuesto de Fórmula (I) para prevenir la aparición de los síntomas o las complicaciones, o aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno. Preferiblemente el tratamiento es curativo o de mejora.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el compuesto de la reivindicación 1 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo se utiliza en un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME en un sujeto. La enfermedad dependiente de HDME puede ser cualquier enfermedad dependiente de HDME como se describe aquí anteriormente. Preferiblemente, la enfermedad dependiente de HDME es carcinomas de células escamosas o de cualquier otra de las condiciones de cáncer mencionadas anteriormente.

5 Por lo tanto, la invención también se refiere a la sal de compuesto o farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, tales como para el tratamiento de cáncer.

10 También se describe el uso de un compuesto de Fórmula (I) como se define aquí para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

15 En el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME, el compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento se puede administrar en combinación con una o más sustancias activas adicionales. Las sustancias activas pueden ser cualquier sustancia activa y, preferiblemente, una sustancia activa como se ha descrito anteriormente en este documento en la sección "tratamiento de combinación". Más preferiblemente, las una o más sustancias activas se seleccionan del grupo que consiste en agentes anti-proliferativos o anti-neoplásicos.

Tratamiento de combinación

20 Un compuesto de Fórmula (I) también se puede utilizar ventajosamente en combinación con uno o más de otros agentes anti-proliferativos o anti-neoplásicos. Tales agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a otros inhibidores de HDME, inhibidores del proteasoma, incluyendo bortezomib (Valcade) y Carfilzomib, inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos de microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de deacetilasa de histona; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; Inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos/disminución de una actividad de la proteína o quinasa de lípido y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido de la fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; esteroides angiostáticos; inhibidores de la metionina aminopeptidasa; bifosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas de Ras oncogénico; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de la neoplasias hematológicas; compuestos que van dirigidos, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; Inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMOD AL (R)); leucovorina; agentes estimuladores inmunes, tales como BCG, ILO-2 o IFN- α , anticuerpos, tales como rituximab o herceptina y vacunas contra el cáncer.

35 Un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento también se puede usar ventajosamente en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o enfoques que dañan las células del tumor, la radiación especialmente ionizante.

40 Un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento también puede ser utilizado como un radiosensibilizador, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de tumores que exhiben pobre sensibilidad a la radioterapia.

45 Por el término "combinación", se entiende o bien una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un kit de partes para la administración combinada en donde un compuesto de Fórmula (I) y un socio de combinación se puede administrar independientemente en el mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los socios de combinación muestran un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

50 La frase, "inhibidor de la aromatasa" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piroglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial exemestano. Formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada LENTARON. Fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada AFEMA. Anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo, tumores de mama.

65

El término "antiestrógenos" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOLVADEX. Clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se describe en el documento US 4.659.516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se describe en US 4.636.505.

La frase, "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZOLADEX. Abarelix se puede formular, por ejemplo, como se describe en US 5.843.901.

La frase, "inhibidor de topoisomerasa I" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto IA en el documento WO99/17804). El irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CAMPTOSAR. Topotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada HYCAMTIN.

La frase, "inhibidor de la topoisomerasa II" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tal como doxorubicina (incluyendo formulación liposómica, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, la mitoxantrona antraquinonas y losoxantrona, y las podofilotoxinas de etopósido y tenipósido. El etopósido puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ETOPOPHOS. El tenipósido puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ADRIBLASTIN o adriamicina. La epirubicina puede administrarse, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada NOVANTRON.

La frase, "agente activo de microtúbulos" se refiere a los microtúbulos estabilizantes, agentes de microtúbulos desestabilización y los inhibidores de polimerización de microtubulina incluyendo, pero no limitado a taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides de la vinca, por ejemplo, vinblastina, incluyendo sulfato de vinblastina, vincristina incluyendo sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de los mismos. Paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en el fo[pi]n como se comercializa, por ejemplo, taxol. Docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada TAXOTERE. Sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial VINBLASTIN sulfato de RP Vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se describe en US 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se describen en el documento WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se incluyen epotilona A y/o B.

La frase "agente alquilante" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Holoxan.

La frase, "inhibidores de la desacetilasa de histona" o "inhibidores de HDAC" se refieren a compuestos que inhiben al menos un ejemplo de la clase de enzimas conocidas como una desacetilasa de histona, y que los compuestos poseen generalmente actividad anti-proliferativa. Inhibidores de HDAC descritos anteriormente incluyen compuestos descritos en, por ejemplo, el documento WO 02/22577, incluyendo N-hidroxi-3-[4-{{(2-hidroxietilo)[2-(1H-indol-3-ilo)etilo]amino]metilo]fenilo]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3- -4-[[[2-(2-metilo-1H-indol-3-ilo)-etilo]amino]metilo]fenilo]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Incluye además ácido hidroxámico suberoilánfido (SAHA). Otros inhibidores de HDAC descritos públicamente incluyen el ácido butírico y sus derivados, incluyendo fenilbutirato de sodio, talidomida, tricostatina A y la trapoxina.

El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, agentes de desmetilación de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y los antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Gemcitabina. También se incluye el anticuerpo monoclonal trastuzumab que se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial Herceptina.

La frase, "compuesto de platino" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial CARBOPLAT. Oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial ELOXATIN.

Enfoques de daño en las células tumorales se refieren a los enfoques tales como la radiación ionizante. La frase, "radiación ionizante" mencionada anteriormente y en lo sucesivo, significa radiación ionizante que se produce, ya sea como rayos electromagnéticos (como los rayos X y los rayos gamma) o partículas (como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, terapia de radiación y es se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4^a Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

La frase, "esteroides angiostáticos" como se usa aquí, se refiere a los agentes que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-[alfa]-epihidrocortisol, cortexolona, 17[alfa]-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, agentes hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; o agentes diversos o agentes con otros o desconocidos mecanismos de acción.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de Fórmula (I), puede prepararse y administrarse como se describe en la técnica tal como en los documentos citados anteriormente.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar en un método de perfilado de la similitud funcional y estructural de desmetilasas de histona que comprende tomar un panel de al menos dos desmetilasas de histonas y un panel de al menos dos compuestos de fórmula 1 y la determinación de la medida en que cada dicho compuesto de fórmula 1 inhibe la actividad de cada uno de dichas desmetilasas de histonas, y la generación de un índice de similitud que refleja el grado de similitud entre las desmetilasas de histonas en relación con su inhibición por dichos compuestos.

Ejemplos

La invención se refiere en general al compuesto definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otros compuestos de ejemplo se proporcionan como referencia.

Ejemplo 1: Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

Métodos y materiales generales

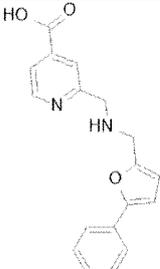
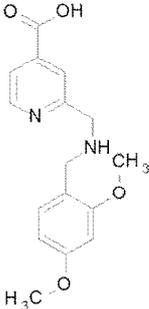
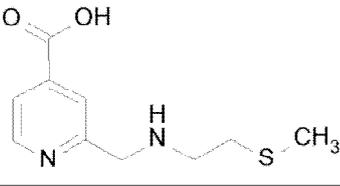
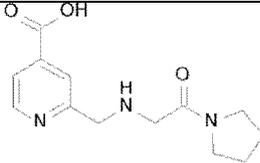
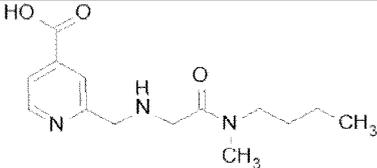
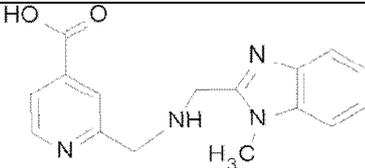
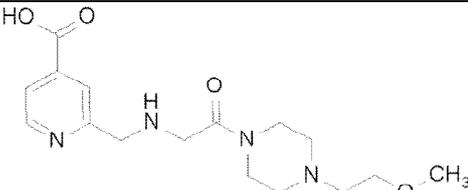
La Tabla 1 a continuación muestra ejemplos de compuestos de Fórmula (I) e indica las rutas que pueden ser empleados en su síntesis. Todos los productos químicos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Matrix, Comblock, Oakwood, y Chembridge. Los disolventes anhidros fueron la marca Aldrich Sure/Seal™. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco usando disolventes secos. Las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina llevado a cabo en placas de sílice Sigma-Aldrich 0,25 mm (60 a, f indicador fluorescente). Las manchas se visualizaron bajo luz UV (254 nm). Cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en Biotage SNAP Flash Sistema, o gel de sílice 60 (tamaño de partículas 0,032 a 0,063 mm) obtenido de Silicycle, Inc. de baja resolución ES (electropulverización) los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Micromass Quattro Ultima en la electropulverización positiva (ES+) o el modo de ion negativo (ES-). Los espectros de 1H-RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM-300 y se calibraron usando

5 disolvente no deuterado residual como referencia interna. Los espectros se procesan mediante Spinworks versión 2.5 (desarrollado por el Dr. Kirk Marat, Departamento de Química, Universidad de Manitoba). La HPLC preparativa se realizó en Waters 2996 con Photodiode Array Detector, Waters 600 Controller, bomba Waters 100, y automuestrador Waters 717, con detección UV a 254 y 280 nm. Velocidad de flujo: 15 ml/minuto, el tiempo de ejecución de 30 minutos. Disolventes: 0-100% (H₂O-MeOH), con y sin TFA añadido (0,1%). La columna que se utilizó era Supelco C18, 25 cm x 21,2 mm, tamaño de partícula de 10 micrómetro

10 Etilo 2-formilpiridina-4-carboxilato se preparó análogamente al Queguiner, G. y Pastour, P. (Comptes rendus des Seances de l'Académie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques (1969), 268 (2), 182-5).

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	1	2-(((3-(1H-imidazol-1-ilo)propilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,10 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,50 (t, 2H).
	2	2-(((2-(dimetilamino)etilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,03 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,0 (s, 6H).
	3	2-(((2R)-2,3-dihidroxi)propilo)amino}metilo}piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,12 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H).
	4	2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 4,56 (s, 2H), 3,08 (d, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).
	5	2-(((ciclopropilmetilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,0 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,80 (s, 6H).
	6	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,16 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,0,80 (s, 4H).
	7	2-(((metilo(prop-2-in-1-ilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,93 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,39 (s, 2H).
	8	2-(((2-(fluoro)etilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,85 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,49 (t, 1H), 4,02 (s, 2H).
	9	2-(((furfano-2-ilmetilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,72 (s, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,78 (s, 2H).

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	10	2-(((5-phenilfurano-2-ilo)métilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,85 (s, 2H).
	11	2-(((2,4-dimetoxifenilo)métilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,70 (s, 2H).
	12	2-(((2-(metilsulfanilo)etilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,85 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H).
	13	2-(((2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm: 7,70 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,40 (m, 6H).
	14	2-(((butilo(metilo)carbamoilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,2 (m, 2H).
	15	2-(((1-metilo-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)métilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,84 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).
	16	2-(((2-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]-2-oxoetilo)aminométilo)piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,3 (s, 3H), 1,8 (m, 8H).

(continuación)

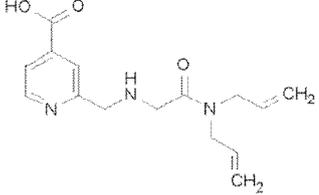
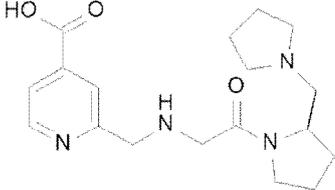
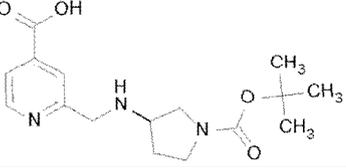
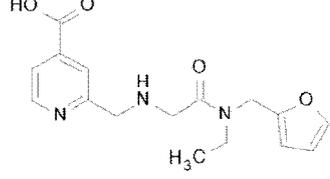
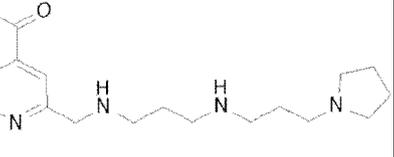
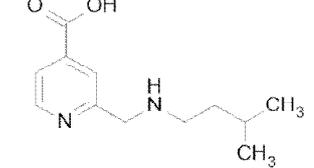
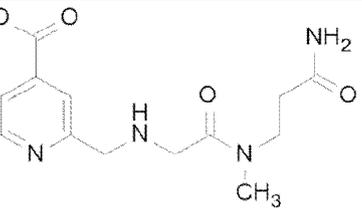
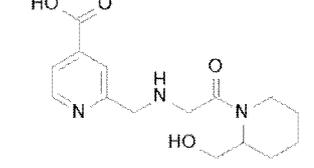
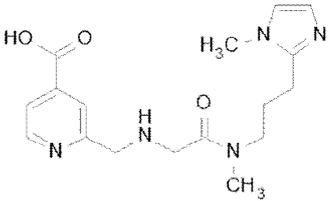
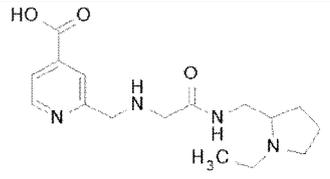
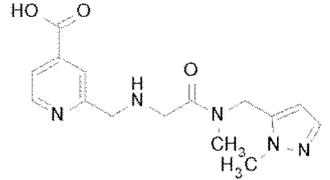
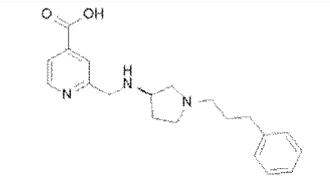
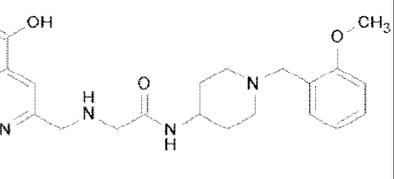
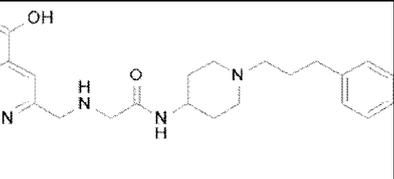
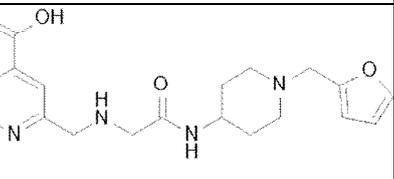
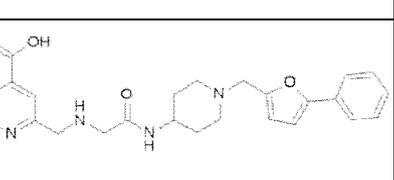
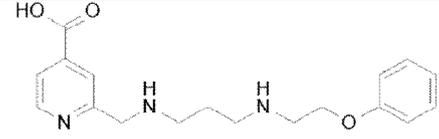
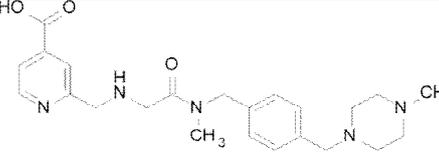
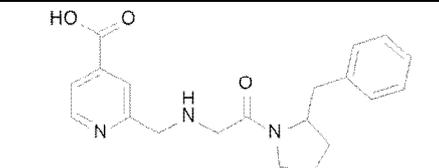
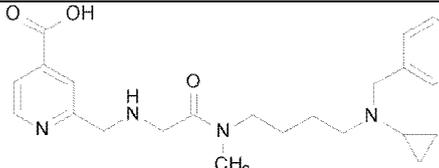
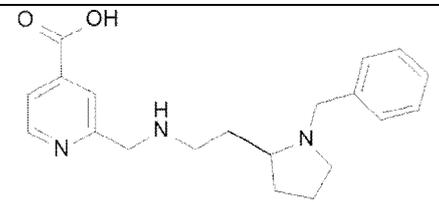
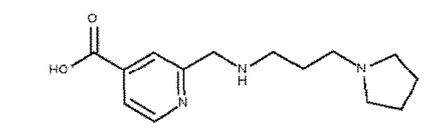
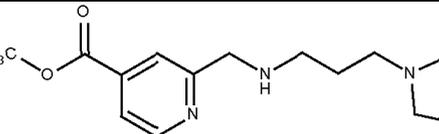
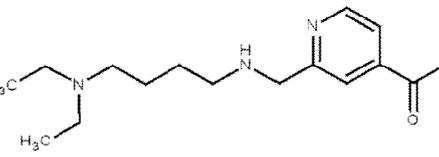
Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	17	2-[[bis(prop-2-en-1-ilo)carbamilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 5,6 (m, 2H), 4,9 (m, 4H), 3,5 (s, 2H).
	18	2-[[2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidina-1-ilo]metilo]pirrolidina-1-ilo]etil]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,4 (m, 6H), 3,0 (m, 1H).
	19	2-[[[(3R)-1-[(terc-butoxi)carbonilo]pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,75 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).
	20	2-[[[(3R)-1-[(terc-butoxi)carbono]pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,72 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,84 (s, 2H).
	21	2-[[[3-[(3-pirrolidina-1-ilo]propilo]amino]propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	C	¹ H RMN (300 MHz, D ₂ O), δ ppm: 7,96 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,92-3,25 (m, 8H).
	22	2-[[[3-metilbutilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,80 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 0,92 (d, 6H).
	23	2-[[[(2-carbamilo)etil]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,9 (s, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,3 (m, 2H).
	24	2-[[2-(hidroximetilo)piridina-1-ilo]-2-oxoetil]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,9 (s, 1H), 3,9 (s, 2H), 3,5 (m, 2H).

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	25	2-[[[metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄): δ 7,7 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,5 (s, 3H).
	26	2-[[[1-(1-etilpirrolidina-2-ilo)metilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 3,7 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 1,0 (t, 3H).
	27	2-[[[metilo[1-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 4,0 (s, 2H).
	28	2-[[[3R)-1-(3-fenilpropilo)pirrolidina-3-ilo]amino]metilo]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	D	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,80 (s, 1H), 7,20 (m, 5H), 3,85 (s, 2H).
	29	2-[[[1-(2-metoxifenilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,24 (s, 2H).
	30	2-[[[1-(3-fenilpropilo)piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,84 (s, E 1H), 3,92 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,96 (m, 2H).
	31	2-[[[1-(2-furano-2-ilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).
	32	2-[[[1-(5-fenilfurano-2-ilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,82 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,92 (s, 2H).

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	33	2-(((2-cianoetilo)(etilo)carbamilo)metilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,6 (m, 4H), 1,2 (t, 3H).
	34	2-(((2-(1-butilpirrolidina-2-ilo)etilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	D	¹ H RMN (300 MHz, Methanol-d ₄), δ ppm: 8,00 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,58-3,13 (m, 6H), 1,01 (t, 3H).
	35	2-(((1-(3,7-dimetiloct-6-en-1-ilo)pirrolidina-3-ilo)carbamilo)etilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,72 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,28 (s, 2H).
	36	2-(((3-((2-fluorofenilo)metilo)(metilo)amino)propilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	C	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,85 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,48 (t, 2H).
	37	2-(((1R)-2-hidroxi-1-(metilo-[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamilo)etilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,32 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,20 (s, 2H).
	38	2-(((2-[3-(1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)metilo]piperidina-1-ilo)-2-oxoetilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico.	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,9 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H).
	39	2-(((1-(2-feniletilo)pirrolidina-3-ilo)carbamilo)metilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	E	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 8,52 (d, E 1H), 7,80 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,28 (m, 2H).
	40	2-(((3-(4-bencilpiperidina-1-ilo)propilo)amino)metilo)piridina-ácido carboxílico	C	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,20 (m, 5H), 3,92 (s, 2H), 3,35 (s, 2H).

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	41	2-((3-((2-fenoxietil)amino)propil)amino)metil]piridina-4-ácido carboxílico	C	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD), δ ppm: 7,82 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,70 (m, 4H).
	42	2-((4-((4-methylpiperazina-1-ilo)metil)fenil)metil)carbamóil]metil]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,7 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,6 (s, 2H).
	43	2-((2-(2-bencilpirrolidina-1-ilo)-2-oxoetil)amino)metil]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,0,7 (s, 1H), 7,2 (m, 4H), 4,4 (m, 1H), 3,5 (m, 4H), 3,4 (s, 2H).
	44	2-((4-(bencil(ciclopropil)amino)butil)(metil)carbamóil]metil]piridina-4-ácido carboxílico	F	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,80 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).
	45	2-((2-(2S)-1-bencilpirrolidina-2-ilo)etil)amino)metil]piridina-4-ácido carboxílico	D	¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄), δ ppm: 7,74 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 4,38 (s, 2H).
	46	2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propil)amino)metil]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,54 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,058-2,50 (m, 4H), 1,90 (s, 2H), 1,83-1,73 (m, 4H).
	47	metil 2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propil)amino)metil]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,46-3,36 (m, 6H), 3,22 (t, 2H), 2,29-2,39 (m, 2H), 2,14-2,9 (m, 4H).
	48	2-((4-(dietilamino)butil)amino)metil]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz.) δ CD ₃ OD 8,54 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,65-2,43 (m, 8H), 1,55 -1,48 (m, 4H), 1,03 (t, 6H).

(continuación)

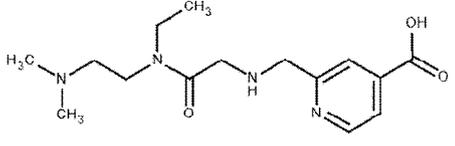
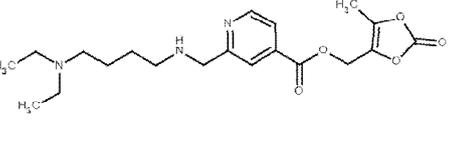
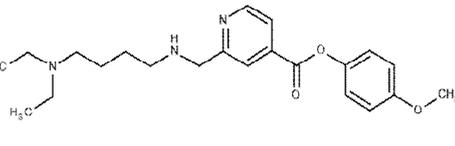
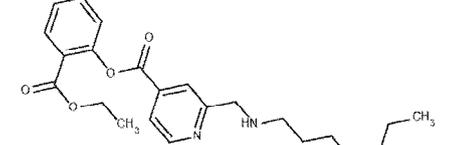
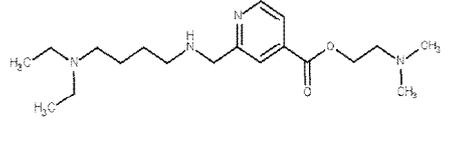
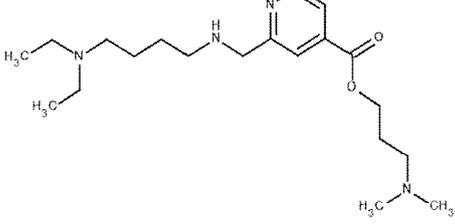
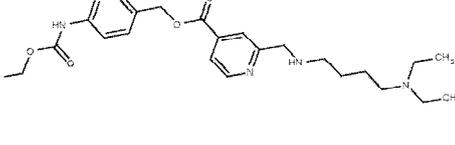
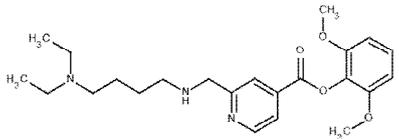
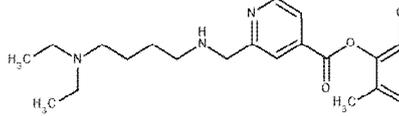
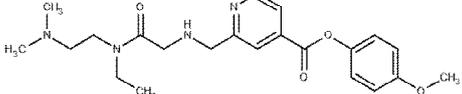
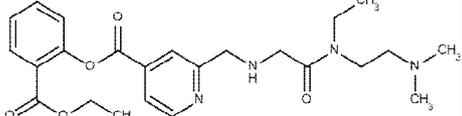
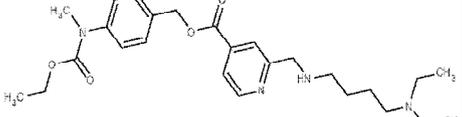
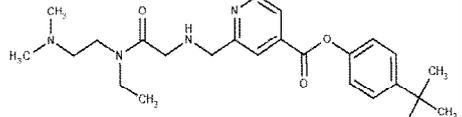
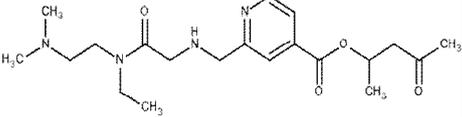
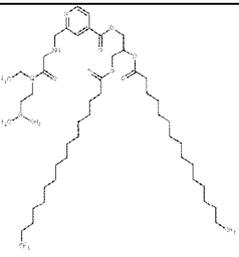
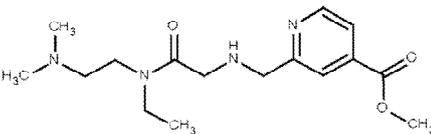
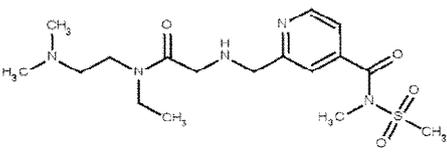
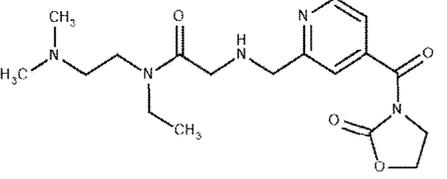
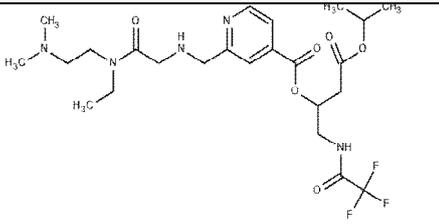
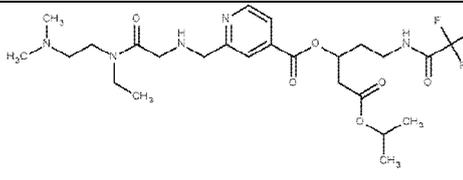
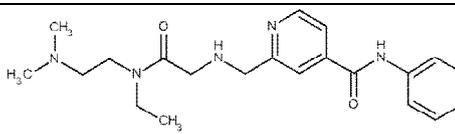
Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	49	2-(((2-(dimetilamino)etilo)carbamoilo)amino)piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,55 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,52- 3,31 (m, 4H), 2,45-2,51 (m, 2H), 2,27 (m, 6H), 1,11-1,19 (m, 3H).
	50	(5-metilo-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-ilo)metilo 2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,10 - 3,40 (m, 8H), 1,70-1,98 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 6H).
	51	4-metoxifenilo 2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,88 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 8H), 1,90 - 1,85 (m, 4H), 1,33 (t, 6H).
	52	2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,93 (dd, 1H), 8,18 (s 1H), 8.15 a 8.7 (m, 2H), 7,83-7,62 (m, G 1H), 7,49 (dd, 1H) , 7,33 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,47-2,99 (m, 10H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,34 (td, 9H).
	53	2-(dimetilamino)etilo-2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,83 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), G 4,76 (t, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,25 (m, 8H), 3,02 (s, 6H), 1,85 (m, 4H), 1,36 (t, 6H).
	54	3-(dimetilamino)propilo 2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 4,50 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,98 (S, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,38 (t, 6H).
	55	{4-((etoxicarbonilo)amino)fenilo}metilo-2-(((4-(dietilamino)butilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,70 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,20 (m, 9H), 1,30 (m, 9H).

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	56	2,6-dimetoxifenilo 2-({[4-(dietilamino)butilo] amino}metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, CD3OD): δ 8,89 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,29-3,13 (d, 8H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,33 (t, 6H).
	57	2,6-dimetilfenilo 2-({[4-(dietilamino)butilo] amino}metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,90 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,2 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,80 (m, 4H), 1,30 (m, 6H).
	58	4-metoxifenilo 2-(((2-(diethylamino)etil) o}(etilo)carbamoilo}metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,30 (m, 6H), 2,95 (s, 6H), 1,20 (t, 3H)
	59	2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-(((2-(diethylamino)etil) o}(etilo)carbamoilo}metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,90 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,25 (m, 6H)
	60	{4-((etoxicarbonilo)(metilo)amino}fenilo}metilo 2-({[4-(dietilamino)butilo] amino}metilo)piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,80 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,20 (t, 3H)
	61	4-terc-butilfenilo 2-(((2-(diethylamino)etil) o}(etilo)carbamoilo}metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,80 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,80 (m, 3H), 2,99 (s, 6H), 1,40 (s, 9H), 1,20 (t, 3H)
	62	4-oxopentano-2-ilo 2-(((2-(diethylamino)etil) o}(etilo)carbamoilo}metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	H	¹ H-NMR (300 MHz, CD3OD): δ 8,75 (d, 1H), 7,90 a 8,10 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,25 (m, 6H)

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	63	4-(trifluoroacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, 1H), 7,98 (s ancho, 1H), 7,9 (d, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 6H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (m, 2H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (t, 3H).
	64	4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, 1H), 8,0 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), G 4,3 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,3 (m, 6H), 3,2 (s, 3H), 3,0 (s, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (t, 3H).
	65	etilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	Procedimiento general B	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,7 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,5-3,3 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,3 (s, 6H), 1,3 (t, 3H), 1,1 (t, 3H).
	66	5-(trifluoroacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,84 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 2,98 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).
	67	5-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,85 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,05-5,93 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 3,40 (m, 3H), 1,25 (t, 3H).
Abajo	68	2-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propilo hexadecanoato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 1,30 (m, 57H), 0,90 (m, 6H)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	69	1-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propano-2-ilo hexadecanoato	G	¹ H- RMN (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 1,20-1,50 (m, 73H).
	70	metilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,80 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,00 (s, 6H), 1,25 (t, 3H).
	71	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo-N-metanosulfonilo-N-metilo-piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, D ₂ O): δ 8,71 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,86 (s, 6H),
	72	N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilo-2-(((4-(2-oxo-1,3-oxazolidina-3-carbonilo)piridina-2-ilo)metilo)amino)acetamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, D ₂ O): δ 8,66 (d, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,17 a 3,11 (m, 2H),
	73	propano-2-ilo 3-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboniloxy)-4-(trifluoroacetamido)butanoato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,83 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,30-1,16 (m, 9H).
	74	propano-2-ilo 3-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboniloxy)-5-(trifluoroacetamido)pentanoato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,83 (m, 1H), 7,0,99 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 1,40-1,36 (m, 9H).
	75	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}-N-(piridina-4-ilo)piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,73 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 1,26 (t, 3H).

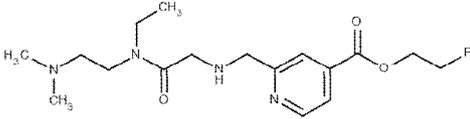
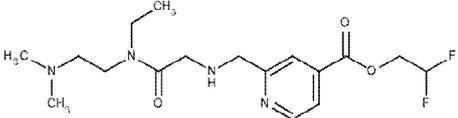
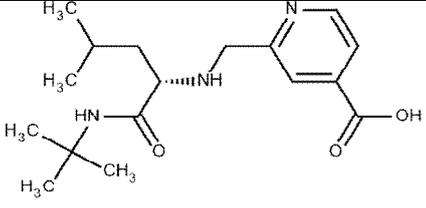
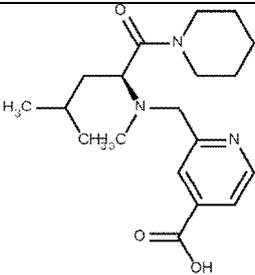
(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	76	2-(((2-(dimetilamino)etil)etil)carbamoyl)metilamino)metil}N-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,84 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84- 3,79 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 3H).
	77	2-(((2-(dimetilamino)etil)etil)carbamoyl)metilamino)metil}N-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,84 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 1,26-1,21 (m, 3H).
	78	2-(piperidina-1-ilmetilo) ácido carboxílico piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H)
	79	2-(azetidina-1-ilmetilo)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,50 A (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 1,90 (m, 2H) ppm.
	80	2,2,2-trifluoroetilo 2-(((2-(ilamino dimetilo)etil)etil)carbamoyl)metilamino)metil}piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 5,09 (q, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,27 (q, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,13 (t, 3H).
	81	2-({etil [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etil]amino}metil)piridina-4-ácido carboxílico	I	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,48 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,63 (q, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,10 (t, 3H).
	82	2-({butilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etil]amino}metil)piridina-4-ácido carboxílico	I	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,51 (m, 8H), 1,28 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	76	2-(((2-(dimetilamino)etil)carbamoyl)metil)amino]metil)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,84 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84- 3,79 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 3H).
	77	2-(((2-(dimetilamino)etil)carbamoyl)metil)amino]metil)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	G	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,84 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,9 1 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 1,26-1,21 (m, 3H).
	78	2-(piperidina-1-ilmetil) ácido carboxílico piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (m, 2H)
	79	2-(azetidina-1-ilmetil)piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H-NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 8,25 (d, 1H), 7,50 A (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 1,90 (m, 2H) ppm.
	80	2,2,2-trifluoroetil 2-(((2-(ilamino dimetil)etil)etil)carbamoyl)metil)amino]metil)piridina-4-carboxilato	G	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 5,09 (q, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,27 (q, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,13 (t, 3H).
	81	2-({etil) [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etil]amino} metil)piridina-4-ácido carboxílico	I	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,48 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,63 (q, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,10 (t, 3H).
	82	2-({butilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etil]amino} metil)piridina-4-ácido carboxílico	I	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,50 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,51 (m, 8H), 1,28 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

(continuación)

Tabla 1				
Estructura	#	Nombre	Ruta sintética	RMN
	90	2-fluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo]etil]o]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,72 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 4,45 (td, 1H), 4,4 a 4,3 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,17 - 1,11 (m, 3H).
	91	2,2-difluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo]etil]o]carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	G	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8,72 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,18-1,11 (m, 3H).
	92	2-([[(1S)-1-(terc-butilcarbamoilo)-3-metilbutilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	B	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) delta 8,51 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,11 (dd, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,90 (dd, 6H).
	93	2-([metilo]([2S]-4-metilo-1-oxo-1-(piperidina-1-ilo)pentano-2-ilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	A	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) delta 8,46 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,98-3,65 (m, 3H), 3,57 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,76-1,41 (m, 6H), 0,93 (dd, 6H).

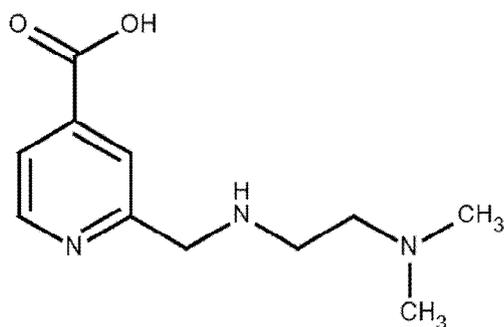
Preparaciones ilustrativas de compuestos dentro de la Tabla 1 son las siguientes.

2-([2-(dimetilamino)etilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico (# 2)

5

10

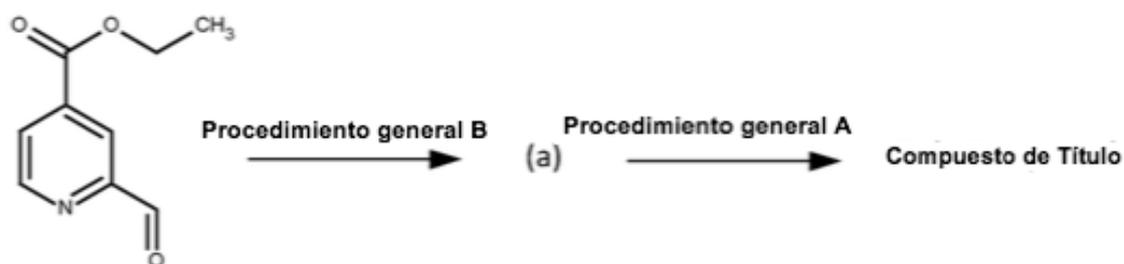
15



Ruta sintética A

20

25



30

Procedimiento General A (Ester hidrólisis)

35

El éster (etilo 2-([2-(dimetilamino)etilo]amino)metilo)piridina-4-carboxilato (a) se disolvió en MeOH-THF-H₂O (1: 1: 1) y se añadió LiOH (1,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC. Los disolventes se eliminaron *a vacío*. Elaborado por disolución en agua y extraído con Et₂O. La capa acuosa básica se acidificó con 1N HCl a pH 1, y la solución se concentró hasta sequedad para proporcionar la sal de ácido clorhídrico del compuesto del título como un sólido incoloro.

40

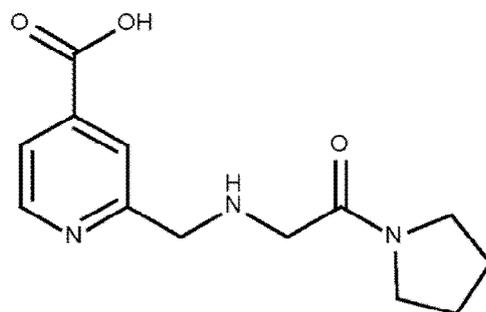
¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄), δ ppm: 8,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,0 (s, 6H). ES-MS: 224 [M + 1].

2-([2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico (# 13)

45

50

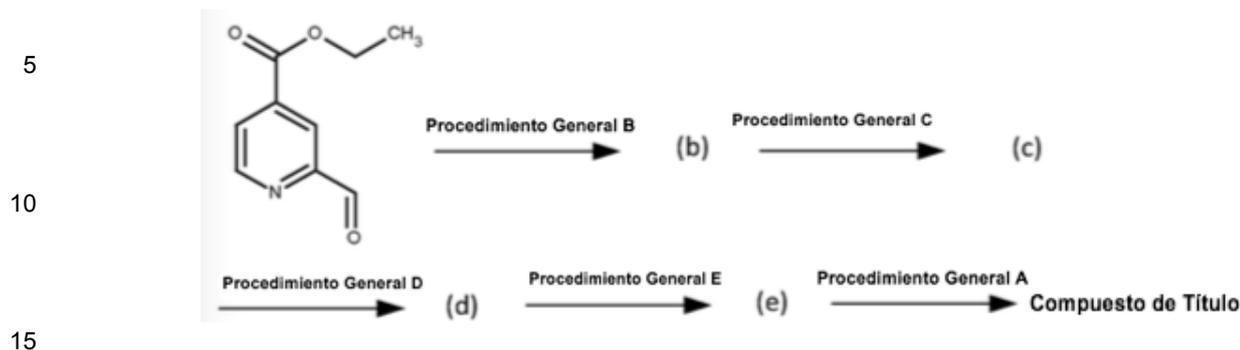
55



60

65

Ruta sintética B



20 Preparado por el Procedimiento General A a partir de etilo de 2-({2,2,2-trifluoro-N-[2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo]acetamido}metilo)piridina-4-carboxilato (e). Elaborado por trituración del residuo sólido con Et₂O para dar sal de ácido clorhídrico del compuesto del título como un polvo blanco.

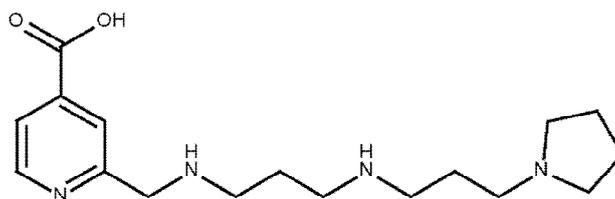
¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8,4 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 4,0 (s, 2H), 3,4 (m, 6H), 1,5 (m, 4H).

2-[[[3-[[3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino]propilo]amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico (# 21)

25

30

35

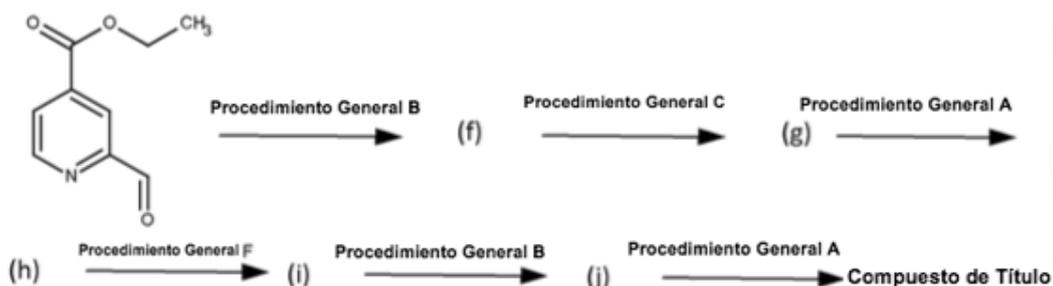


Ruta sintética C

40

45

50



55 Preparado por el Procedimiento General a partir de etilo de 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-[[3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino]propilo) acetamido]metilo]piridina-4-carboxilato (j). La elaboración produjo sal de ácido clorhídrico del compuesto del título sólido blanco pegajoso.

¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,72 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,92-3,25 (m, 8H), 1,84-2,25 (m, 8H).

ES-MS: 321,40 [M + H].

60

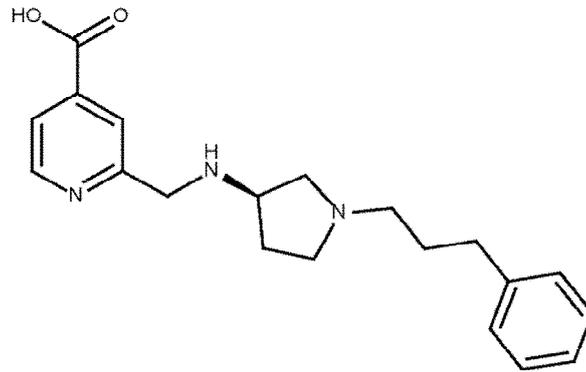
65

2-(((3R)-1-(3-fenilpropilo) pirrolidina-3-ilo]amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico (# 28)

5

10

15

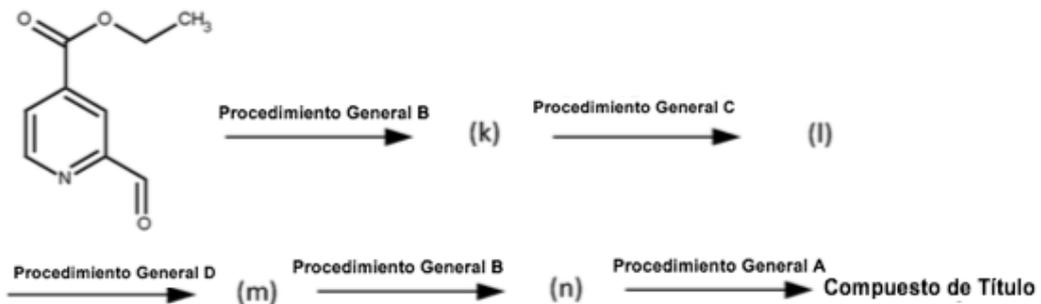


Ruta sintética D

20

25

30



35

Preparado por el Procedimiento General A a partir de etilo de 2-((2,2,2-trifluoro-N-((3R)-1-(3-phenylpropilo)pirrolidina-3-ilo]acetamido)métilo)piridina-4-carboxilato (n). Se aisló como sal de litio después del trabajo resultante de disolver el residuo en un mínimo de agua y se extrajo con DCM. La fase acuosa se evaporó a sequedad dando el compuesto del título como un sólido blanco.

¹ H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,1-2,4 (m, 8H), 2,25 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,90-1,55 (m, 3H).

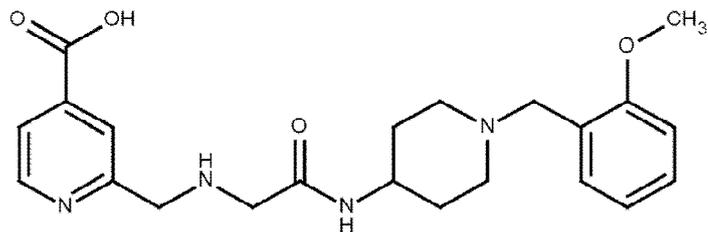
ES-MS: 340 [M + 1].

40

2-(((1-((2-metoxifenilo)métilo)-4-ilo piperidina}carbamoilo)métilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico (# 29)

45

50

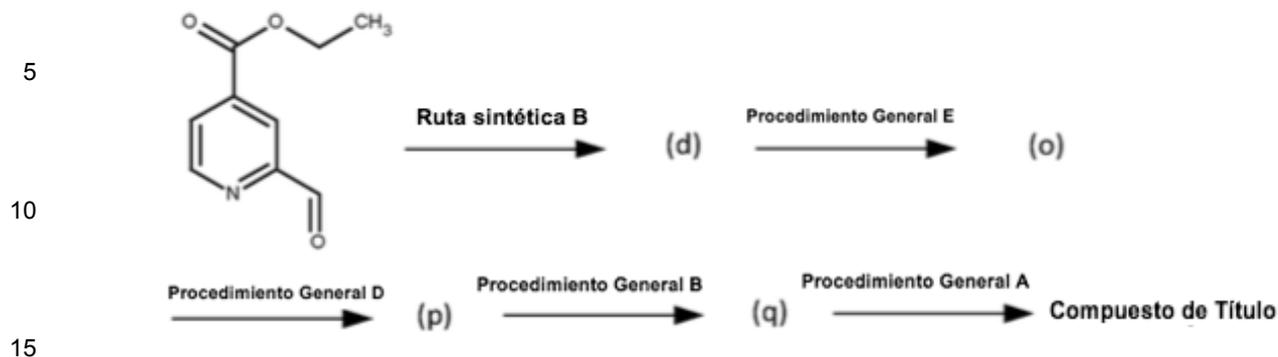


55

Ruta sintética E

60

65

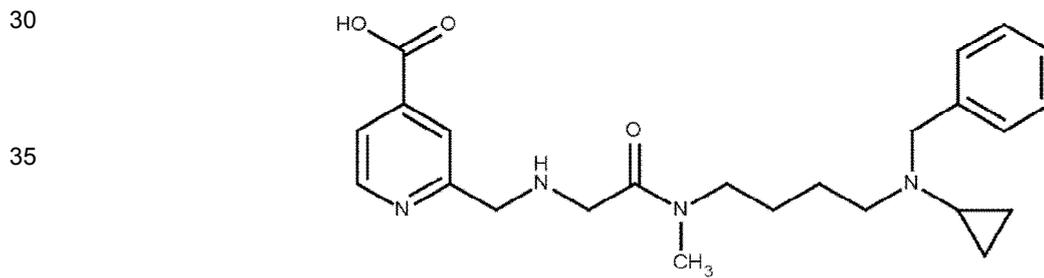


Preparado por el Procedimiento General A a partir de etilo de 2-((2,2,2-trifluoro-N-((1-((2-metoxifenilo)metilo]piperidina-4-ilo)carbamoilo)metilo]acetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (q) usando 2 equivalentes de LiOH. Se aisló como sal de litio después de la elaboración resultante de disolver el residuo en un mínimo de agua y un extracto con DCM. La fase acuosa se evaporó a sequedad dando el compuesto de título como un sólido blanco.

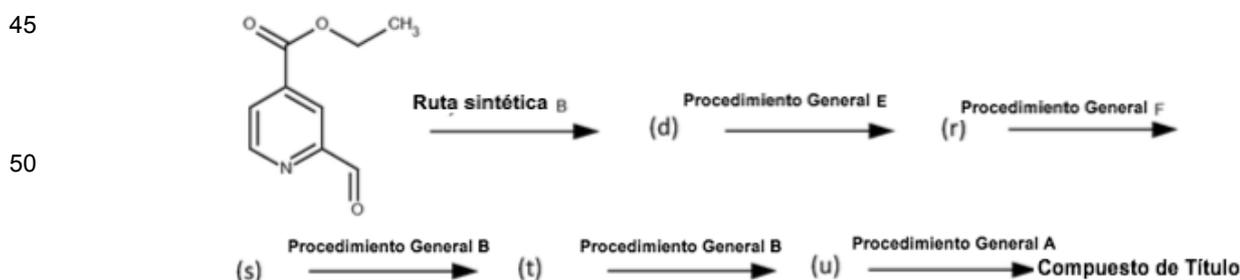
20

1 H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,54 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,60 (m, 2H).
ES-MS: 411 [MH].

25 **2-(((4-[bencil(ciclopropilo)amino]butilo)(metilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico (# 44)**



Ruta sintética F



Preparado por el Procedimiento General A a partir de etilo de 2-((N-(((4-bencil(ciclopropilo)amino]butilo)(metilo)carbamoilo)metilo)-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (u) utilizando 2,5 equivalentes de LiOH. Se aisló como sal de litio después de la elaboración resultante de disolver el residuo en mínima de agua y un extrajo con DCM. La fase acuosa se evaporó a sequedad dando el compuesto del título como un sólido blanco.

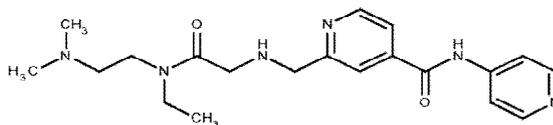
60

1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,25 (m, 5H), 3,90 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50-3,40 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 0,50 (m, 2H), 0,40 (m, 2H).
ES-MS: 425 [M + 1].

2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]-N-(piridina-4-ilo)piridina-4-carboxamida (#

75)

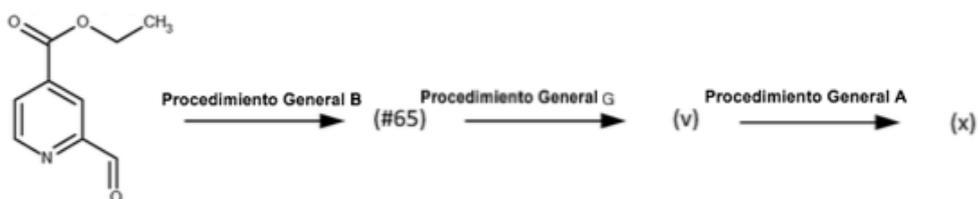
5



10

Ruta sintética G

15



20

25



30

Preparado mediante el procedimiento general D a partir de terc-butilo N-({[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)-N-{4-([piridina-4-ilo]carbamoilo]piridina-2-ilo)metilo}carbamoato (y) para obtener el compuesto del título como aceite amarillo.

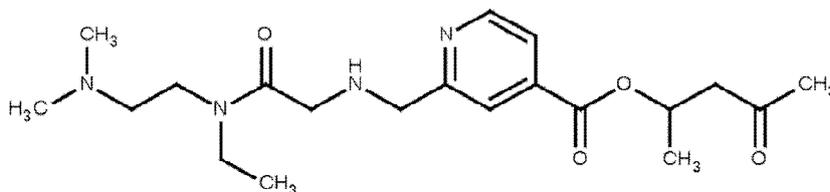
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,73 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 1,26 (t, 3H).

ES-MS: 486 [M+1]

35

4-oxopentano-2-ilo 2-[[{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato (# 62)

40



45

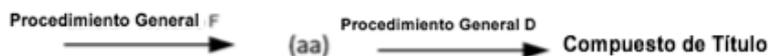
Ruta sintética H

50



55

60



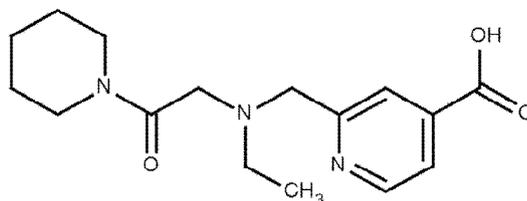
65

Preparado por el Procedimiento General D de 4-oxopentano-2-ilo 2-([[(terc-butoxi)carbonilo] ([2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato (aa) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

1 H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (d, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 6H).
ES-MS: 393 [M+1]

5 **2-({etilo [2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino}metilo)piridina-4-ácido carboxílico (# 81)**

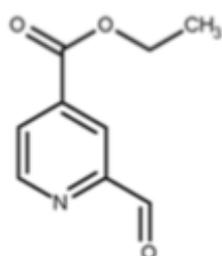
10



15

Ruta sintética I

20



25

Procedimiento General B

Procedimiento General B

(ab)

(ac)

30

Procedimiento General A

Compuesto de Título

35 Preparado por el procedimiento general A a partir de etilo de 2-({etilo[2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato para obtener el compuesto del título como sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 8,48 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,63 (q, 2H), 1,54 (m, 6H), 1,10 (t, 3H).

ES-MS: 306 [M+1]

40

Compuestos intermedios

Etilo 2-({[2-(dimetilamino)etilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato (a)

45

Procedimiento General B (Aminación reductora)

A una mezcla de aldehído (etilo de 2-formilpiridina-4-carboxilato)(1,0 equiv) y amina (N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina)(1,0 equiv), en 1,2-dicloroetano se añadió AcOH (1,0 equiv), seguido de NaBH(OAc)₃(2,5 equiv), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante la noche. La preparación acuosa (EtOAc/NaHCO₃) y la purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 90: 10: 1) para dar el compuesto del título como un pegamento incoloro.

50

¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄): δ 8,68 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 4,34 (q, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,32 (t, 3H).

55

Etilo 2-({[2-(terc-butoxi)-2-oxoetilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato(b)

Preparado por el Procedimiento General B en acetato de 2-formilpiridina-4-carboxilato y terc-butilo 2-aminoacetato. El compuesto del título aislado como un aceite amarillo mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos).

60

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-d₄): δ 8,7 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,3 (q, 2), 3,8 (s, 2H), 3,3 (s, 2H), 1,4 (s, (H), 1,3 (t, 3H)

ES-MS: 295 [M+1].

65

Etilo 2-({[3-hidroxipropilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato(f)

Preparado por el Procedimiento General B en etilo de 2-formilpiridina-4-carboxilato y 3-aminopropano-1-ol. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,72 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

5 **Etilo 2-([3R]-1-[(terc-butoxi)carbonilo]pirrolidina-3-ilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato(k)**

Preparado por el Procedimiento General B en acetato de 2-formilpiridina-4-carboxilato y terc-butilo (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato. La cromatografía en columna (MeOH/DCM) dio el compuesto del título como un aceite verdoso.

10 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,50 (q, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,60-3,33 (m 4H), 3,25 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (t, 3H).
ES-MS: 350 [M+1]

15 **Etilo 2-([2,2,2-trifluoro-N-(3-([3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino]propilo)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (j)**

Preparado por el Procedimiento General B en etilo de 2-([2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropil)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (i) y 3-(pirrolidina-1-ilo)propano-1-amina. La cromatografía en columna (MeOH/DCM) dio el compuesto del título.

20 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 4,42 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,42-2,75 (m, 8H), 1,86 (m, 8H), 1,40 (t, 3H).

25 **Etilo 2-([N-([4-(ciclopropilamino)butilo](metilo)carbamoilo)metilo]₂,2,2-trifluoroacetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (t)**

Preparado por el Procedimiento General B en etilo de 2-([2,2,2-trifluoro-N-([metilo(4-oxobutilo)carbamoilo]metilo)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (s) y ciclopropilamina. La cromatografía en columna (EtOAc/hexanos) dio el compuesto del título como aceite amarillo.

30 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (dd, 1H), 7,85 (ss, 1H), 7,74 (dd, 1H), 4,95 (dd, 2H), 4,40 (q, 2H), 4,32 (ss, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,85-1,30 (m, 8H), 0,53.034 (m, 4H). ES-MS: 459 [M+1]

35 **Etilo 2-([2,2,2-trifluoro-N-([3R]-1-(3-fenilpropilo)pirrolidina-3-ilo)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (n)**

Preparado por el Procedimiento General B de 3-fenilpropanal acetato de 2-([2,2,2-trifluoro-N-([3R]pirrolidina-3-ilo)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (m).

40 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,24 (m, 5H), 4,95 (q, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,43 (t, 3H).

45 **Etilo 2-([2,2,2-trifluoro-N-([1-([2-metoxifenilo]metilo)piperidina-4-ilo]carbamoilo)metilo]acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (q)**

Preparado por el Procedimiento General B de 2-metoxibenzaldehído y etilo de 2-([2,2,2-trifluoro-N-([piperidina-4-ilo]carbamoilo]metilo)acetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (m).

50 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,75 y 8,71 (2d, 1H; rotámero), 7,91-7,78 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,99-7,86 (m, 2H), 4,95 y 4,72 (2s, 2H, rotámero), 4,45 (q, 2H), 4,30 y 4,08 (2s, 2H; rotámero), 3,83 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

55 **Etilo 2-([N-([4-[bencilo(ciclopropilo)amino]butilo](metilo)carbamoilo)metilo]₂,2,2-trifluoroacetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (u)**

Preparado por el Procedimiento General B de benzaldehído y etilo de 2-([N-([4-(ciclopropilamino)butilo](metilo)carbamoilo)metilo]₂,2,2-trifluoroacetamido]metilo)piridina-4-carboxilato (t).

60 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 4,83 (dd, 2H), 4,40 (m, 3H), 4,23 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (m, 7H), 0,50 (m, 2H), 0,45 (m, 2H).

65 **Etilo 2-([2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-carboxilato (ac)**

[0193] Preparado mediante el procedimiento general B a partir de acetato 2-([etilo[2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino]metilo)piridina-4-carboxilato y acetaldehído para obtener el compuesto del título como aceite amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 4,40 (q, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 2,68 (q, 2H), 1,77-1,33 (m, 6H), 1,40 (t, 3H), 1,08 (t, 3H).

Etilo 2-((etilo[2-oxo-2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino)metilo)piridina-4-carboxilato (ab)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,40 (t, 3H).

5

Etilo 2-((N-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetilo] 2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato(c)**Procedimiento General C (formación de trifluoroacetamido y/o trifluoroacetato)**

DIPEA (1,5 equiv.) se añadió a una solución de la amina (o alcohol)(etilo 2-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato(b)) en DCM anhidro. La mezcla se agitó a 0°C y anhídrido trifluoroacético (1,5 equiv.) Se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuosa. La elaboración acuosa dio el compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros): δ 8,7 (dd, 1H), 7,8 (ss, 1H), 7,7 (dd, 1H), 4,8 (ss, 2H), 4,3 (q, 2), 4,2 (ss, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (t, 3H).

Etilo 2-((2,2,2-trifluoro-N-((3-((trifluoroacetilo)oxi)propilo)acetamido)metilo)piridina-4-carboxilato(g)

Preparado por el Procedimiento General C de etilo de 2-((3-hidroxi)propilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato(f) utilizando 7 equiv. de DIPEA y 5 equiv. de anhídrido trifluoroacético.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros) δ: 8,75 (dos d ooublets, 1H), 7,80 (m, 2H), 4,80 (dos singletes, 2H), 4,40 (m, 4H), 3,70 (dos t, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,45 (m, 3H).

Etilo 2-((N-((3R)-1-((terc-butoxi)carbonilo)pirrolidina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (l)

Preparado por el Procedimiento General C en etilo de 2-((3R)-1-((terc-butoxi)carbonilo)pirrolidina-3-ilo)amino)metilo)piridina-4-carboxilato(k). El tiempo de reacción es de 12 horas. El compuesto del título se aisló como aceite amarillo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 4,74-4,71 (m, 3H), 4,43 (q, 2H), 3,69-3,27 (m, 4H), 2,19-2,1 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (t, 3H).
ES-MS: 446 [M+1].

2-((N-((4-(etoxicarbonilo)piridina-2-ilo)metilo) 2,2,2-trifluoroacetamido)ácido acético (d)**Procedimiento General D (ácidos de ésteres de terc butilo o aminas de carbamatos de terc butoxi)**

El éster (o carbamato)(etilo 2-((N-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetilo]-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato(c)) se disolvió en DCM y antes de ácido trifluoroacético (0,1 -1 equiv. volumen de DCM) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó en vacío para obtener el compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (m, 1H), 7,8 8,00 (m, 2H), 5,45, 4,99 (2s, 2H; rotámero), 4,20-4,40 (m, 4H), 1,40 (t, 3H).

45

Etilo 2-((2,2,2-trifluoro-N-((3R) pirrolidina-3-ilo) acetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (m)

Preparado por el Procedimiento General D en etilo de 2-((N-((3R)-1-((terc-butoxi)carbonilo)pirrolidina-3-ilo)-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (l).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 4,39 (q, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,84-3,64 (m, 3H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,9 7 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).
ES-MS: 446 [M+1]

Etilo 2-((2,2,2-trifluoro-N-((piperidina-4-ilo)carbamoilo)metilo)acetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (p)

Preparado por el Procedimiento General D en etilo de 2-((N-((1-((terc-butoxi)carbonilo)piperidina-4-ilo)carbamoilo)metilo)-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (o). La purificación por cromatografía en columna (MeOH/DCM y 1% NH₄OH) dio el compuesto del título como una espuma marrón.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 5,00 y 4,90 (2s, 2H, rotámero), 4,42 (q, 2H), 4,32 y 4,12 (2s, 2H; rotámero), 3,95 (m, 1H), 3,40 (m, 2H) 3,10 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (t, 3H).

60

Etilo 2-((2,2,2-trifluoro-N-[2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo]acetamido)metilo)piridina-4-carboxilato(e)**Procedimiento general E (formación de ésteres, amidas y sulfonamidas)**

65

Se añadió una amina (pirrolidina)(o un alcohol o una sulfonamida)(2 equiv.) a una solución de un ácido (2-(N-[[4-(etoxicarbonilo)piridina-2-ilo]metilo] 2,2,2-trifluoroacetamido) acético (d))(1 equiv.) en DMF. Se enfrió a 0°C antes de la EDC HCl (1,5 equivalentes) y acetato (iminocianoacetato de hidroxilo (oxima;. 1,5 equivalentes) se añadieron. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

5 Elaboración acuosa y purificación por cromatografía en columna dieron el compuesto del título.
1 H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,75 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 4,90-4,30 (dos conjunto de singlete y q, 6H, rotámero), 3,45 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 3H)

10 **Etilo 2-((N-((1-((terc-butoxi)carbonilo)piperidina-4-ilo)carbamoilo)metilo)-2,2,2-trifluoroacetamido)metilo)piridina-4-carboxilato (o)**

Preparado por el Procedimiento General E de terc-butilo 4-aminopiperidina-1-carboxilato y 2-(N-[[4-(etoxicarbonilo)piridina-2-ilo]metilo] 2,2,2-trifluoroacetamido)ácido acético (d) para dar el compuesto del título como una espuma marrón.

15 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 y 8,60 (2d, 1H; rotámeros), 7,80 (m, 2H), 4,90 y 4,78 (2s, 2H, rotámero), 4,42 (q, 2H), 4,30 y 4,10 (2s, 2H; rotámeros), 4,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

20 **Etilo 2-[(2,2,2-trifluoro-N-((4-hidroxibutilo)(metilo)carbamoilo)metilo)acetamido]metilo]piridina-4-carboxilato (r)**

Preparado por el Procedimiento General E a partir de 4-(metilamino)butano-1-ol y 2-(N-[[4-(etoxicarbonilo)piridina-2-ilo]metilo] 2,2,2-trifluoroacetamido)ácido acético (d).

25 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H), 7,90 (s 1H), 7,8 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,41 (m, 3H), 4,34 (s 1H), 3,67 (q, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,74-1,52 (m, 5H), 1,43 (t, 3H).
ES-MS: 420 [M+1].

30 **4-hidroxipentano-2-ilo 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato de etilo (z)**

Procedimiento general E a partir de 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo) amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico (x) y pentano-2,4-diol. La purificación por cromatografía en columna (10-15% MeOH/DCM) dio el compuesto del título como un aceite de color marrón.

35 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,20, 4,10 (2s, 2H), 2,25 (2s, 6H), 1,40 (m, 12H), 1,20 (m, 6H).
ES-MS: 495 [M+1]

40 **Etilo 2-[(2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropilo) acetamido]metilo]piridina-4-carboxilato(i)**

40 **Procedimiento general F (oxidación swern de alcoholes a aldehídos y cetonas)**

DMSO (4,0 equiv) se diluyó con DCM y se enfrió a -78°C, cloruro de oxalilo (2,0 equiv) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, una solución del alcohol (acetato de 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxipropilo)acetamido]metilo]piridina-4-carboxilato(h)) se añadió y en DCM, la mezcla se se agitó durante otra 1 h. Entonces Et₃N (5,0 equiv) se añadió y las mezclas se calentó lentamente a temperatura ambiente. El tratamiento acuoso y la cromatografía en columna dio el compuesto del título.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (rotámeros): δ 9,80 (dos singletes, 1H), 8,70 (dos dobletes, 1H), 7,80 (m, 2H), 4,90/4,75 (dos singletes, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,95/3,75 (m, 2H), 2,90 (dos t, 2H), 1,45 (m, 3H).

50 **Etilo 2-[(2,2,2-trifluoro-N-[[metilo(4-oxo-butilo)carbamoilo]metilo]acetamido)metilo]piridina-4-c carboxilato de etilo (s)**

Preparado por el Procedimiento General F en etilo de 2-[(2,2,2-trifluoro-N-[[4-hidroxibutilo)(metilo)carbamoilo]metilo]acetamido)metilo]piridina-4-carboxilato (r). Se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos).

55 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9 0,85 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H), 7,9 (ss, 1H), 7,80 (dd, 1H), 4,93 (ss, 2H), 4,43 (ss, 2H), 4,35 (q, 2), 3,01 (ss, 3H), 1,44 (t, 3H).
ES-MS: 418 [M+1].

60 **4-oxopentano-2-ilo 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato (aa)**

Preparado por el Procedimiento General F de 4-hidroxipentano-2-ilo 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato (z). La purificación por cromatografía en columna (1 0% de MeOH/DCM) dio el compuesto del título en forma de aceite de color marrón.

65

1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,15, 4,00 (2s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,40 (m, 14H), 1,10 (m, 6H)
ES-MS: 493 [M+1]

5 **Etilo 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilopiridina-4-carboxilato (v)**

Procedimiento general G (protección con Boc de aminas)

10 La amina (etilo de 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilopiridina-4-carboxilato (# 65))(1 eq) y Boc₂O (1,2 eq) se disolvieron en THF/H₂O. NaHCO₃ sólido (4 eq) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM para dar el producto del título como aceite amarillo.

15 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,43 (m, 9H), 1,19 (m, 3H).

20 **terc-butilo N-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo]metilo)-N-((4-((piridina-4-ilo)carbamoilo]piridina-2-ilo)metilo) carbamato (y)**

20

Procedimiento general H (formación de ésteres, amidas y sulfonamidas)

25 Et₃N (3,0 eq) y el propano anhídrido de ácido fosfónico (2,0 eq) se añadieron a una solución de una amina (piridina-4 amina)(o un alcohol o una sulfonamida)(1,5 eq) y un ácido (2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilopiridina-4-ácido carboxílico (x))(1,0 eq) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a ta, DMF se eliminó a vacío, se diluyó con DCM y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un aceite marrón. Se purificó por cromatografía en columna o se usa sin purificación adicional.

30 1 H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 8,59 (d, 2H), 8,21 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,35-4,32 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,13-3,6 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 1,20-1,15 (m, 12H).

Etilo 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi)propilo]acetamido]metilopiridina-4-carboxilato(h)

35 Preparado por el Procedimiento General A partir de etilo de 2-[[2,2,2-trifluoro-N-(3-((trifluoroacetilo)oxi)propilo]acetamido)metilopiridina-4-carboxilato(g)]. Se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido para dar el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), (rotámetros): delta 8 0,74 (dos d, 1H), 7,80 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (m, 3H).

40 **2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilopiridina-4-ácido carboxílico (x)**

45 Preparado por el Procedimiento General A a partir de etilo de 2-(((terc-butoxi)carbonilo)[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo)amino]metilopiridina-4-carboxilato para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 8,67 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,43 (m, 12H), 1,15 (m, 3H).

50 **Intermedios de amina**

Bencilo N-[(1R)-2-hidroxi-1-{metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamoilo]-etilo]carbamato

55 La mezcla de reacción que comprende metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]amina (1,1 equiv), (2R)-2-(((benciloxi)carbonilo)amino)-3-ácido hidroxipropanoico (1,0 equiv), HATU (1,2 equiv) y DIPEA (1,4 equiv), en DMF se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró una reacción completa. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc/NaHCO₃. El extracto de EtOAc se concentró para producir el compuesto del título.

60 **(2R)-2-amino-3-hidroxi-N-metilo-N-[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo] propanamida**

60

Una mezcla del bencilo N-[(1R)-2-hidroxi-1-{metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo]carbamoilo]-etilo]carbamato y 10 % Pd/C (5% en peso) en MeOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (40 PSI) hasta que no se detectó material de partida por TLC. A continuación, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para dar el compuesto del título.

65

2-amino-N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilacetamida

Preparado por el Procedimiento General E a partir de boc-glicina y [2-(dimetilamino)etilo]etiloamina. El posterior tratamiento con HCl en MeOH da el producto del título en forma de clorhidrato.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,41 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,52 (s (br), 2H), 1,11 (m, 3H)

Intermedios de alcohol 2,2,2-trifluoro-N-(3- hidroxibutilo) acetamida**Procedimiento General I (formación de acetamidas de trifluoro)**

Etilo 2,2,2-trifluoroacetato se añadió a 0°C a una solución de 4-aminobutan-2-ol en MTBE. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y agitación bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se evaporó en vacío para producir el compuesto del título como aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), delta 8,0 (s a, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

terc-butilo N-(3-hidroxibutilo)carbamato

Preparado por el Procedimiento General G de 4-aminobutano-2-ol para dar el producto del título como goma incolora.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 5,0 (s ancho, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,4 s ancho, 1H), 3,2 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (d, 3H). ES-MS: 224 [M+1].

4-(metilamino)butano-2-ol

LAH se añadió a 0°C a una solución de terc-butilo-3-hidroxibutilcarbamato en THF. La mezcla se llevó a RT y se calentó a 70°C con agitación bajo nitrógeno durante 3 h. La reacción se inactivó con solución de NaOH al 10%. El tratamiento acuoso proporcionó el producto del título en forma de aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 3,9 (m, 1H), 3,6 (s ancho, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,2 (d, 3H).

2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxibutilo) -N-metilacetamida

Preparado por el Procedimiento General a partir de 4-(metilamino)butano-2-ol para dar el producto del título como aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (d, 3H). ES-MS: 200 [M+1].

2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxipent-4-en-1-ilo) acetamida

[0219] Preparado por el Procedimiento General I de 5-aminopent-1-en-3-ol para dar el compuesto del título como una espuma marrón.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (s ancho, 1H), 5,90 (m, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,00-1,60 (m, 2H).

2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropilo) acetamida

Preparado por el Procedimiento General I de 3,3-dietoxipropano-1-amina y trifluoroacetato de etilo para obtener N-(3,3-dietoxipropilo)2,2,2-trifluoroacetamida, que se trató con HCl 2 M para obtener el compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,81 (s, 1H), 7,15 (br s, 1H), 3,64 (q, 2H), 2,83 (t, 2H).

trimetilo(1-(propano-2-iloxi)etenilo)oxi)silano

A una solución de acetato de propano-2-ilo (1 eq) en THF se añadió LDA (1,1 eq) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y TMSCI (1 eq) se añadió, se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Se extrajo con hexano, se lavó con agua, salmuera y se concentró para obtener el compuesto del título.

propano-2-ilo 3-hidroxi-5-(trifluoroacetamido)pentanoato

A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-(3-oxopropilo)acetamida (1 eq) en DCM se añadió trimetilo(1-(propano-2-iloxi)etenilo)oxi)silano (1 eq) y TiCl₄ (1 eq) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. Se extrajo con DCM, se lavó con agua, salmuera y se concentró para obtener el compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (br s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,46 (d, 2H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

Propano-2-ilo 3-hidroxi-4-(trifluoroacetamido)butanoato

Preparado por el Procedimiento General I en propano-2-ilo 4-amino-3-hidroxi-4-(trifluoroacetamido)butanoato.
 1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (s ancho, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,57-2,40 (m, 2H), 1,27 (d, 6H).

Ejemplo 2: Ensayos AlphaLISA de desmetilasa de lisina de histonas para la determinación del valor IC₅₀.

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad in vitro de las enzimas analizadas (Tabla 2a).

Los ensayos se realizan de forma análoga al protocolo descrito por PerkinElmer (Roy et al PerkinElmer Nota Técnica: AlphaLISA #12, abril de 2011). Los resultados se observan en la Tabla 3.

Método general

Las enzimas se disuelven en tampón de enzima y se incubaron durante 10 min antes de 5 µL se añade a 5 µL 3% DMSO soluciones de los compuestos en tampón de enzima. Se incubaron durante otros 10 minutos, antes de añadirse 5 µL de solución de sustrato y se incuba la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante el periodo indicado. 10 µL de perlas aceptoras, suspendidas en diluciones dadas en búfer epigenético (Perkin Elmer AL008) desde el almacén, se añaden y la suspensión se incuba durante 60 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, antes de añadirse 10 µL de la suspensión (en las diluciones dadas en búfer epigenético) de perlas de donantes de estreptavidina (Perkin Elmer 6760002) en búfer epigenético. Después de la incubación a temperatura ambiente en la oscuridad se leen las placas. Las condiciones de reacción se observan en la Tabla 2b.

Las enzimas:

Tabla 2a			
Nombre de proteína	Vendedor/fuente	Secuencia	Organismo de expresión
KDM2A (FBXL10)	BPS, Bioscience, EE.UU.	1-650	Bac
KDM3B (JMJD1B)	BRIC	842-1761	Bac
KDM4A (JMJD2A)	BPS, Bioscience, EE.UU.	1-350	E coli
KDM4B (JMJD2B)	BPS	2-500	Bac
KDM4C (JMJD2C)	BRIC, Dinamarca	1-349	E coli
KDM5 (JARID1C)	BPS	2-1560	Bac
KDM5B (PLU-1)	BRIC	1-809	E coli
KDM6A (UTX)	BRIC	919-1401	E coli
KDM6B (JMJD3)	BPS	1043-end	Bac
KDM7 (PHF8)	BRIC	1-1322	Bac
KDM3A (JMJD1A)	BPS, Bioscience, EE.UU.	2-end	Bac

Sustratos:

BK9M3: Biotina-ARTKQTAR (KMe₃)STGGKAPRKQ-NH₂ (Caslo, Dinamarca)

BK9M2: Biotina-ARTKQTAR (KMe₂) STGGKAPRKQ-NH₂ (AnaSpec 64359)

BK9M1: Biotina-ARTKQTAR (KMe₁) STGGKAPRKQ-NH₂(AnaSpec 64358)

H3K4M3B: H-ART (Kme₃) QTARKSTGGKAPRKQLA-NH-biotina (Caslo, Dinamarca)

BK27M3: Biotina-ATKAAR (Kme₃) SAPATGGVKKPHRY-NH₂? (Caslo, Dinamarca)

BH3K36M2: RKAAPATGGVK (Me₂) KPHRYRPGTVK-(BIOTINA)? (Anaspec)

ES 2 654 143 T3

Tampón de enzima: 50 mM Hepes (pH véase tabla 2b), 0,003% de Tween-20, 0,1% de BSA; 5 μM $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$

Tampón A: 50 mM Hepes (pH véase Tabla 2b), 0,003% de Tween-20, 0,1% BSA

5 Condiciones de reacción

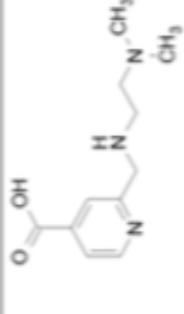
Tabla 2b					
Enzima	Enzima	Solución de sustrato	Perlas de aceptor	Perlas de donantes	Tiempo de incubación
KDM2B	Búfer A, pH 8,0	Búfer A, pH 8,0 + 25 μM L-Asc, 10 μM α -KG.	H3K36M1 (PerkinElmer Custom, 10120327RS)	Diluido 1: 200 en almacén	60 min
	Concentración final de enzima: 2 nM	Sub final Strate (BH3K36M2) conc: 50 nM	Diluido 1: 200 en almacén		
KDM3A	Buffer A, pH 7,4 concentración final de enzima: 1,6 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 mM L-ASC, 10 mM α -KG. sustrato final (BK9M2) conc: 100 nM	H3K9Me1 (auto-conjugado) diluido 1: 200 en almacén	Diluir d 1: 200 de la acción	60 min
KDM3B	Buffer A, pH 7,4 concentración final de enzima: 0,1 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 mM L-ASC, 10 mM α -KG. sustrato final (BK9M2) conc: 100 nM	H3K9Me1 (auto-conjugado) diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	60 min

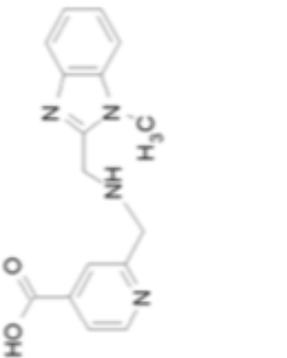
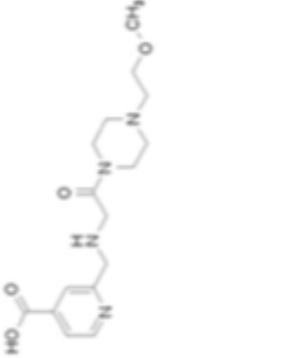
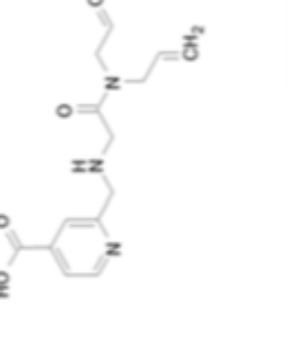
(continuación)

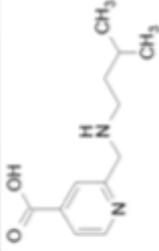
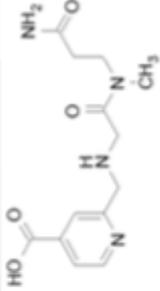
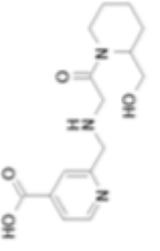
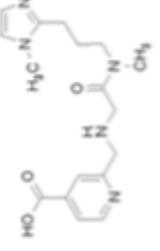
Tabla 2b					
Enzima	Enzima	La solución de sustrato	Cuentas de aceptor	Perlas de donantes	Tiempo de incubación
KD M4A	Buffer A, pH 7,4 concentración final de enzima: 0,2 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (BK9M3) conc: 100 nM	H3K9me2 (Cat # AL117, Perkin Elmer) Diluido 1: 400 en almacén	Diluido 1: 400 en almacén	60 min
KDM4 B	Buffer A, pH 7,4 la concentración de enzima final: 1 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (BK9M3) conc: 100 nM	H3K9me2 (Cat # AL117, Perkin Elmer) Diluido 1: 400 en almacén	Diluido 1: 400 en almacén	60 min
KDM4 C	Buffer A, pH 7,4 Final concentrat enzima ion: 1 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (BK9M3) conc: 200 nM	H3K9me2 (Cat # AL117, Perkin Elmer) Diluido 1: 400 en almacén	Diluido 1: 400 en almacén	60 min
KDM5 B	Buffer A, pH 7,4 la concentración de enzima final: 2 nM	BufferA, pH 7,4 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (H3K4M3B) conc: 200 nM	H3K4Me2-1 (Perkin Elmer AL116) Diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	20 minutos
KDM5 C	Buffer A, pH 7,4 la concentración de enzima final: 1 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (H3K4M3B) conc: 100 nM	H3K4Me2-1 (Perkin Elmer AL116) Diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	30 minutos
KDM6 A	Buffer A, pH 7,4	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (BK27M3) conc: 100 nM	H3K27me2-1 (Perkin Elmer AL121) Diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	60 min
KDM6 B	Buffer A, pH 7,4 la concentración de enzima final: 1 nM	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. sustrato final (BK27M3) conc: 50 nM	H3K27me2 (Perkin Elmer AL121) Diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	60 min
KDM7	Buffer A, pH 7,4 la concentración de enzima final: par de 2,5 Nm	BufferA, pH 7,4 + 25 m M L-ASC, 10 m M α -KG. Sustrato final (BK9 M2) conc: 100 nM	H3K9Me1 (auto-conjugado) diluido 1: 200 en almacén	Diluido 1: 200 en almacén	60 min

Inhibición HDME

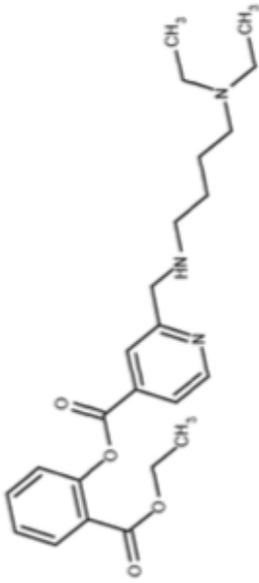
Tabla 3

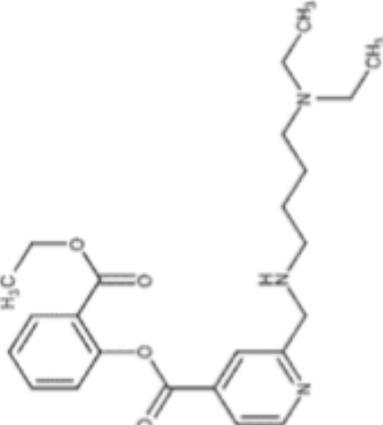
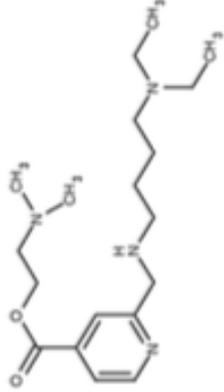
Estructura	Nombre	GASC1	FBXL10	JARID1 C	JMID1B	JMID2A	JMID2B	JMID3	PHF8	UTX	PLU1
	2-((3-(1H-imidazol-1-ilo)propilo)amino)piridina-4-ácido carboxílico	++	+	+++		+++		+		+	
	2-((2-dimetilamino-etilo)amino)piridina-4-ácido carboxílico	+++			+	+++	+++	+		+	

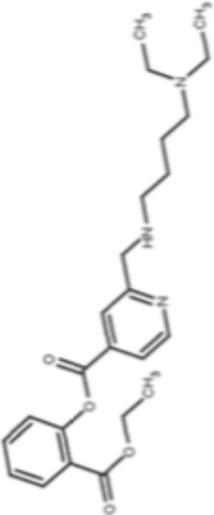
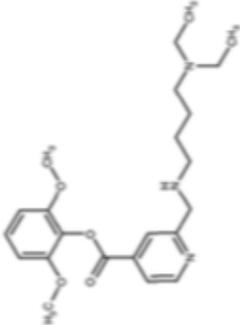
	2-((1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)amino)piridina-4-ácido carboxílico	++	+++		+++	+	+++		+	+++		+++
	2-((2-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]-2-oxoetilo)piridina 4-ácido carboxílico	+++										
	2-((bis(prop-2-en-1-ilo)carbomilo)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+++										
	2-((2-oxo-2-[(2R)-2-(pirrolidina-1-ilmetilo)pirrolidina	+++										

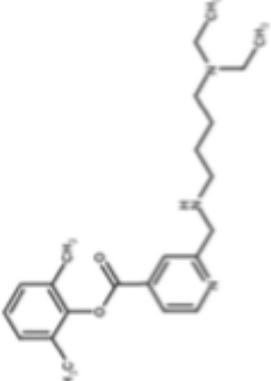
	2-((3-metilbutilo)amino)piridina-4-ácido carboxílico	++	++	+	++
	2-(((2)-carbamiletilo)m etilo)carbamilo]m etilo]amino]metilo] piridina-4-ácido carboxílico	+++	+++	+	+++
	2-((2-[2-(hidroximetilo)pi peridina-1-ilo]-2-oxoetilo]amino) metilo]piridina-4-ácido carboxílico	+++	+++	+	+++
	2-(((metilo[3-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo] carbamilo metilo]amino	+++	+++	+	+++

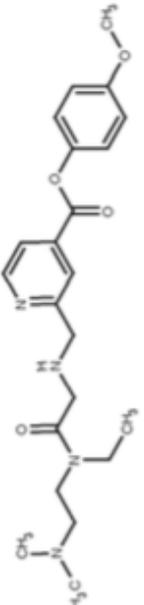
	+++		+
	+		
	+		
	+		
	+++		
	++		
	+++		
	++		+
2-([3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino)metilpiridina-4-carboxílico		metilo 2-([3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino)metilpiridina-4-carboxilato	
			

	+++
	+
	++
	2-((4-(diethylamino)butyl)amino)pyridine-5-carboxylic acid dimethyl ester
Abajo	

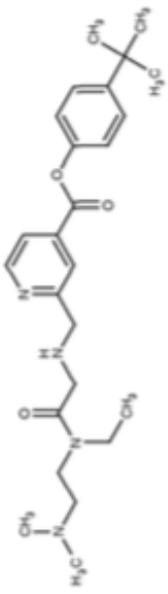
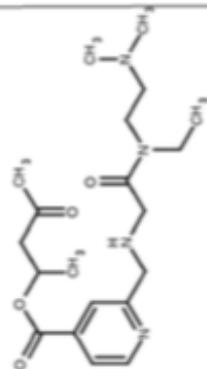
	+++
	+
	+++
<p>2- (diethylamino)et ilo] 2-([4- (diethylamino)butilo amino]metilo) piridina-4- carboxilato</p>	
	

	+++
	+
	++
	<p>2,6-dimetoxifenilo 2-((4-(dietilamino)butilo lamino)metilopiridina-4- carboxilato</p>
	

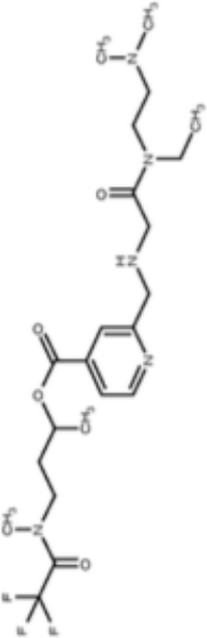
	<p>2-((4-(diethylamino)butyl)amino)ethyl 4-methyl-2-methoxyphenylcarboxylato</p>	<p>+</p>					<p>+++</p>
<p>Abaixo</p>	<p>{4-metoxifenilo 2-(((2-dimetilamino)etilo)(etilo)carbamilo)metilo)amino}metilo} piridina-4-carboxilato</p>	<p>++</p>					<p>+++</p>

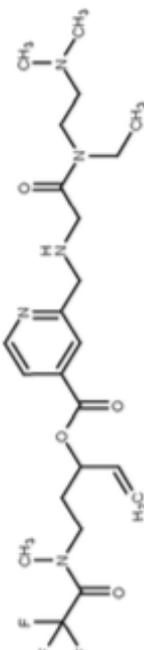
	+++
	+++
	+++
	2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamilo]metilo]amino]metilo} piridina-4-carboxilato
Abejo	

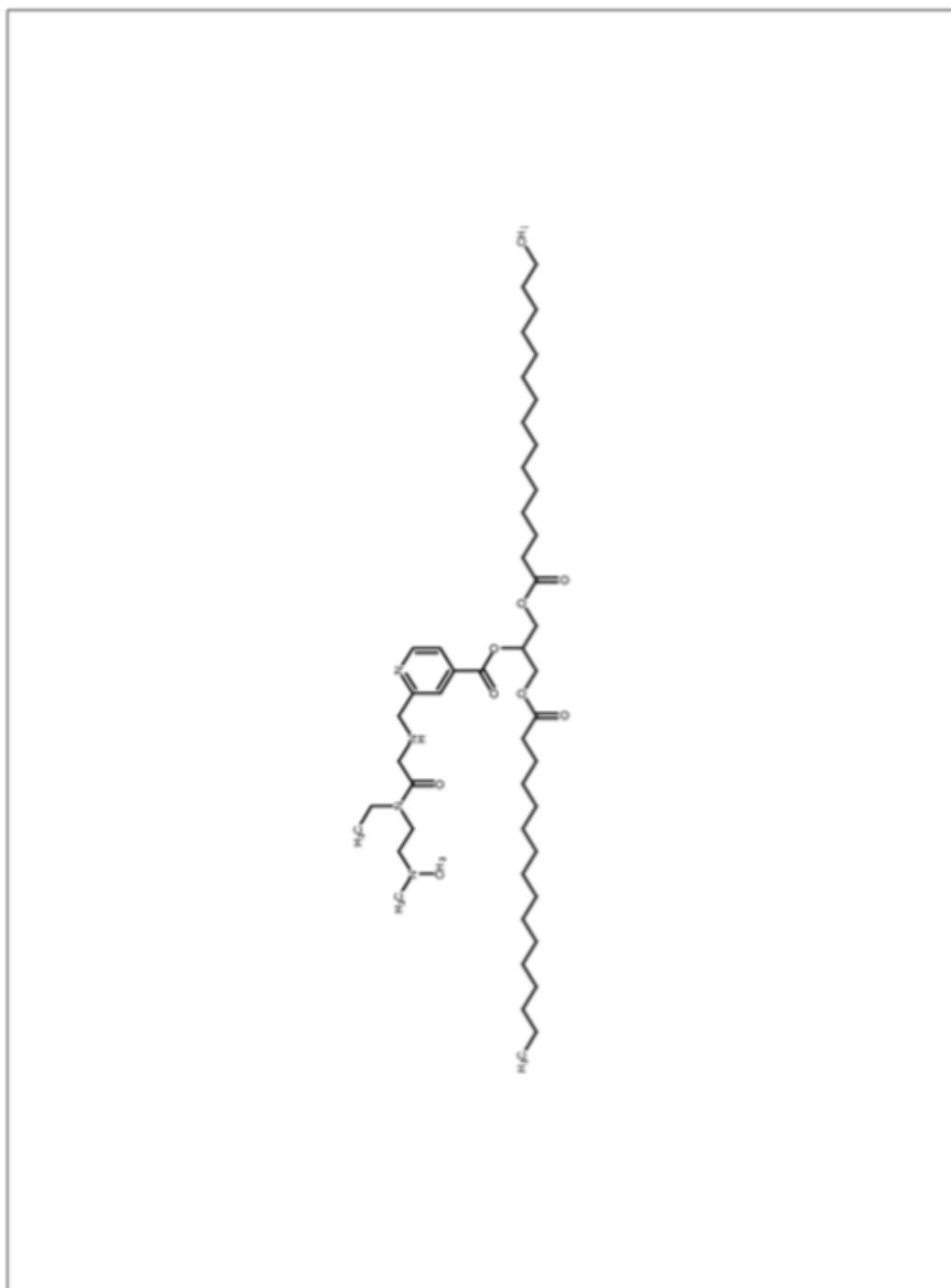
	+++
+++	
<p>4-terc-butifenilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo) carbamilo)metilo)amino]metilo }piridina-4-carboxilato</p>	
<p>Abajo</p>	

	+++
	+++
<p>4-oxopentano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo) (etilo)carbamolio) (metilo)amino) metilo)piridina-4- carboxilato</p>	
	

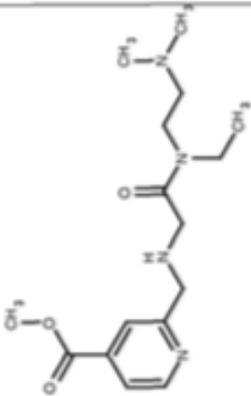
Abajo	<p>4-trifluoroacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato</p>	++									++
Abajo	<p>4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carba</p>	+++									++

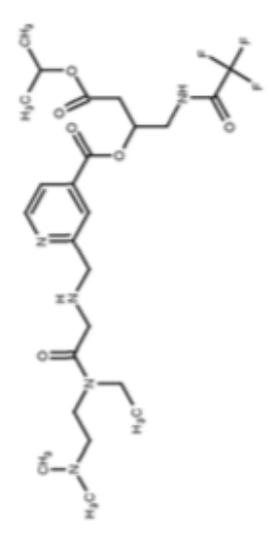
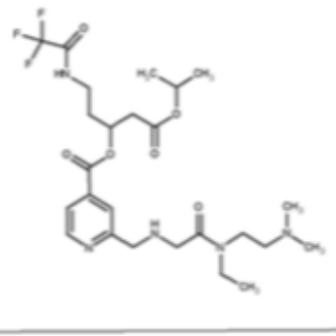
	<p>mollo)metilo)amino]metilo} piridina-4-carboxilato</p>				<p>etilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo] (etilo)carbamoilo) metilo)amino] metilo]piridina-4- carboxilato</p>	<p>++</p>				<p>+++</p>	<p>++</p>

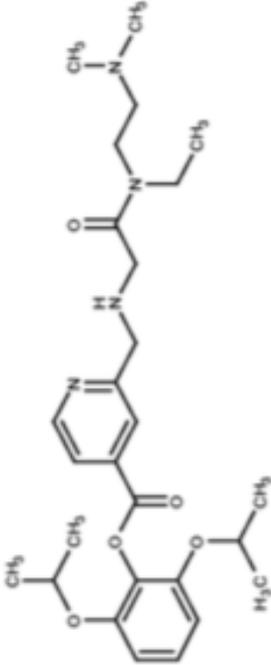
			

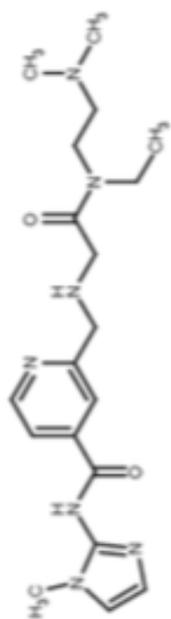


Abajo	<p>1-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamato]metilo]amino]metilo)piridina-4-carbonilo-3-(hexadecanoiloxi)propilo-2-ilo hexadecanoato</p>	++								+++	++

	<p>metilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo] (etilo)carbamoilo] metilo]amino] metilo]piridina-4-carboxilato</p>	<p>+++</p>	<p>+</p>						<p>+++</p>	<p>+++</p>
<p>Abajo</p>	<p>propano-2-ilo 3-(2-[[[2-(dimetilamino)etilo] (etilo) carbamoilo] metilo]amino] metilo]piridina-4-carbonilo]i-4-(trifluoroacetamido) butanoato</p>	<p>++</p>								<p>++</p>

	+++
	++
	<p>propano-2-ilo 3-(2- {{{[2- (dimetilamino) etilo]](etilo) carbamolio]metilo) armino] metilo]piridina-4- carboniloxi-5- (trifluoroacetamido) pentanoato</p>
	

	metilo}piridina-4-carboxilato	
 <p>The image shows the chemical structure of a complex organic molecule. It features a central benzene ring with two isopropoxy groups (-OCH(CH₃)₂) attached at the 2 and 6 positions. At the 4-position of the benzene ring, there is a carbonyl group (-C(=O)-) which is part of a chain: -C(=O)-CH₂-NH-CH₂-CH₂-C(=O)-N(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂. The other end of this chain is attached to the 2-position of a pyridine ring. The pyridine ring also has a methyl group (-CH₃) at the 4-position.</p>		



(a) +++: IC50 < 100nM; ++: 100nM ≤ IC50 < 1000nM; +: IC50 ≥ 1000nM

Ejemplo 3: Matrices de inmunofluorescencia de desmetilasa de lisina de histonas para la determinación de valor IC50 de la célula

5 Matrices de inmunofluorescencia de desmetilasa de lisina de histonas para la determinación de valor IC50 de células no transfectadas

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la desmetilación de H3K4 en una línea celular de cáncer de osteosarcoma humano.

10

Método general

Se recogieron las células U2OS y se sembraron en placas de pocillos múltiples en compuesto que contiene medios. Los medios utilizados fueron DMEM que contenía FBS al 5% y penicilina/estreptomicina. 20 horas después de la incubación de las células con compuestos, las células se lavaron una vez en PBS, se recogieron por fijación con solución acuosa de formaldehído al 4%, y se lavaron 2 veces en PBS. Posteriormente, las células se permeabilizaron en PBS con 0,2% de Triton X-100 durante 10 min a temperatura ambiente. El bloqueo se llevó a cabo en PBS con 0,2% de Triton X-100 y 5% de FBS durante 45 min a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo primario α H3K4me3 (Cell Signaling, #9751S) diluido 1: 1000 en solución de bloqueo durante la noche a 4°C. Después de la incubación con el anticuerpo primario, las células se lavaron 3 veces con PBS, se incubaron con anticuerpo secundario diluido 1: 1000 (Alexa Fluor 594 IgG anti conejo de cabra, Invitrogen, A11012) y Hoechst, 20 μ g/ml (Sigma, 33342) en solución de bloqueo, y se lavaron de nuevo 3 veces con PBS. Finalmente, se añadió PBS y formación de imágenes y análisis de alto rendimiento se llevaron a cabo por un IN Cell Analyzer 1000 (GE Healthcare). Los valores de IC50 observados en la Tabla 4 se basaron en una medida de promedio de la tinción de la marca H3K4me3 en las células.

15

20

25

Inhibición de desmetilasa de lisina de histona

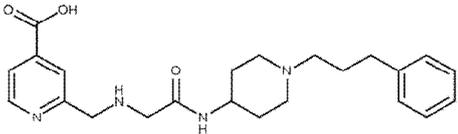
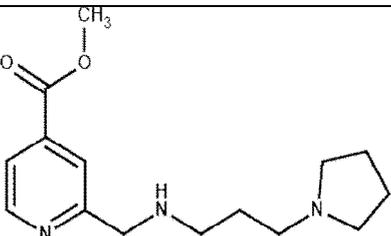
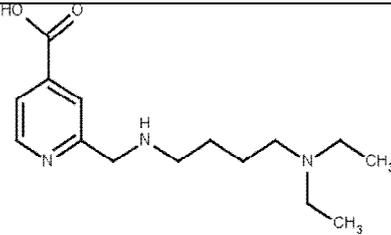
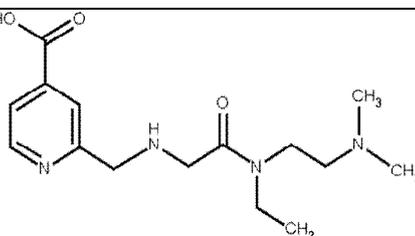
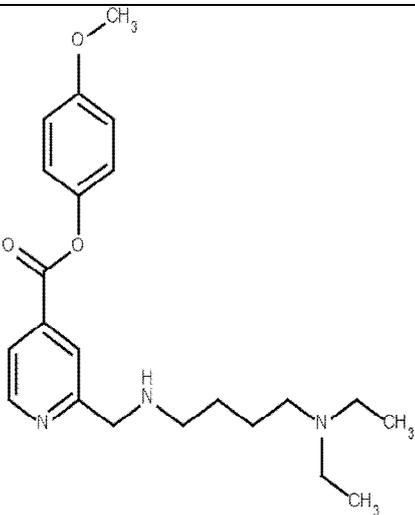
Tabla 4		
Estructura	Nombre	CI50
	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)métilo)amino]métilo]piridina-4-ácido carboxílico	+
	metilo 2-((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo)amino)métilo]piridina-4-carboxilato	+
	2-((4-(dietilamino)butilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((2-{dimetilamino}etilo)(etilo)carbamoilo)métilo)amino]métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	4-metoxifenilo (dietilamino)butilo]amino)métilo] 2-((4-piridina-4-carboxilato	+++

Tabla 4			
Estructura	Nombre	CI50	
	2,6-dimetilfenil (dietilamino)butilo]amino}metilo) piridina-4- carboxilato	2-({[4- piridina-4- carboxilato	+++
	4-metoxifenilo (dietilamino)butilo]amino}metilo) piridina-4- carboxilato	2-{{{[2- (dietilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	2-(etoxicarbonilo)fenilo (dietilamino)butilo]amino}metilo) piridina-4- carboxilato	2-{{{[2- (dietilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	{4-[(etoxicarbonilo)(metilo)amino]fenilo}metilo (dietilamino)butilo]amino}metilo) piridina-4- carboxilato	2- {{{[2- (dietilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	4-terc-butilfenilo (dietilamino)butilo]amino}metilo) piridina-4- carboxilato +++	2-{{{[2- (dietilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++

(continuación)

Tabla 4		
Estructura	Nombre	CI50
	4-oxopentano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	4-(trifluoroacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)butano-2-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	etilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	5-(trifluoroacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato	+++

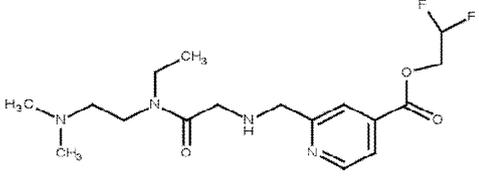
(continuación)

Tabla 4		
Estructura	Nombre	C150
	<p>5-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)pent-1-en-3-ilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato</p>	+++
	<p>2-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propilo hexadecanoato</p>	+++
	<p>1-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propano-2-ilo hexadecanoato</p>	+++
	<p>metilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo}piridina-4-carboxilato</p>	+++

(continuación)

Tabla 4		
Estructura	Nombre	CI50
	2,2,2-trifluoroetilo 2-{{{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo}piridina-4-carboxilato	+++
	2-{{{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo} - N-(1,3-oxazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	++
	2,6-bis(propano-2-iloxi)fenilo 2-{{{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo}piridina-4-carboxilato	++
	2-{{{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo}-N-(1-metilo-1H-imidazol-2-ilo)piridina-4-carboxamida	++
	2-fluoroetilo 2-{{{[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo}piridina-4-carboxilato	+++

(continuación)

Tabla 4	
Estructura	Nombre
	2,2-difluoroetilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo}piridina-4-carboxilato
(a) +++: CI50 < 1 μM; ++: 1 μM ≤ CI50 ≤ 50 μM; +: CI50 > 50 μM	

Ejemplo 4: Ensayos de proliferación celular para la determinación de valor CE50

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la proliferación de una línea celular de cáncer de mama humano.

5

Método general

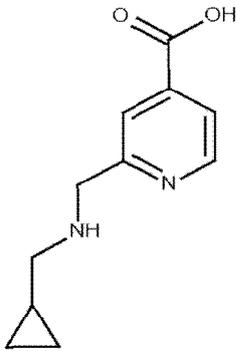
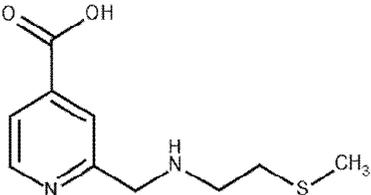
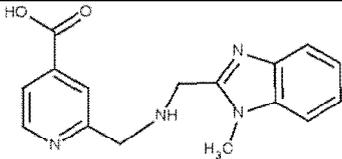
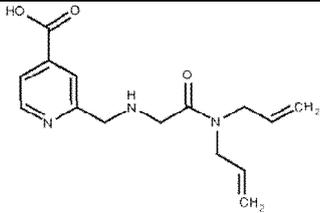
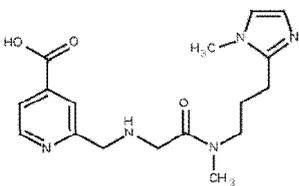
10

Las células MCF7 se sembraron a 1250 células/pocillo en 50 μ l de medio/pocillo en placas negras de 96 pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas antes de la adición de compuesto. Los compuestos se diluyeron en medio completo (50 μ l/pocillo) y se añadieron a las placas por duplicado. El volumen total de medio en los pocillos era de 100 μ l, y la concentración final de DMSO 0,5%. El medio completo utilizado era DMEM con GlutaMAX que contiene 10% de FBS y penicilina/estreptomicina.

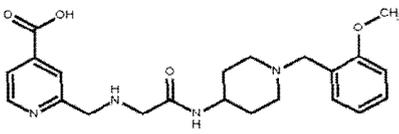
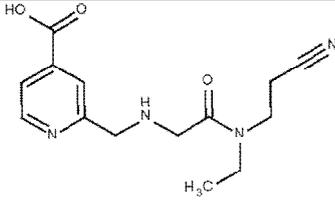
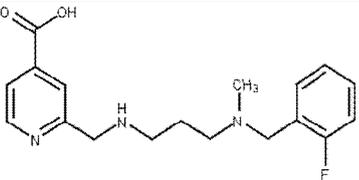
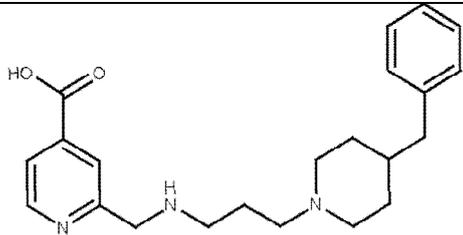
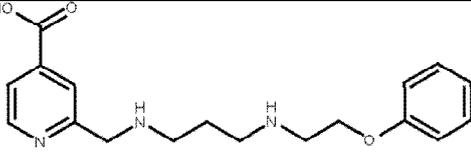
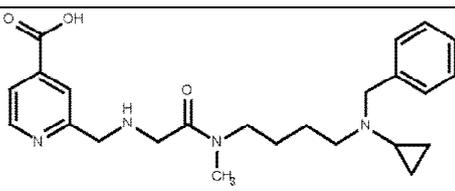
15

120 horas después de la adición de compuestos, las placas se cosecharon y se analizaron por ATPlite 1 Paso (Perkin Elmer, n° cat 6016739) de acuerdo con la recomendación de los fabricantes. Brevemente, 100 μ l solución de ATP lite se añadió a cada pocillo, las placas se agitaron a 700 rpm durante 2 minutos, seguido de 20 minutos de incubación en la oscuridad, y después se analizó para la luminiscencia en un lector EnSpire 2300 Multilabel (Perkin Elmer). Los valores CE50 se calcularon usando GraphPad Prism 6. Los resultados se observan en la Tabla 5.

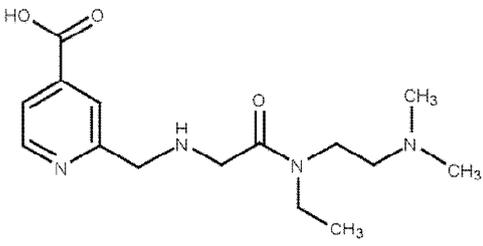
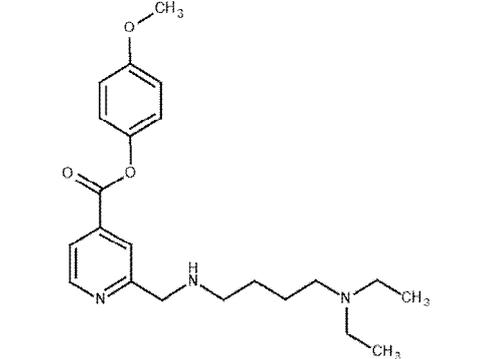
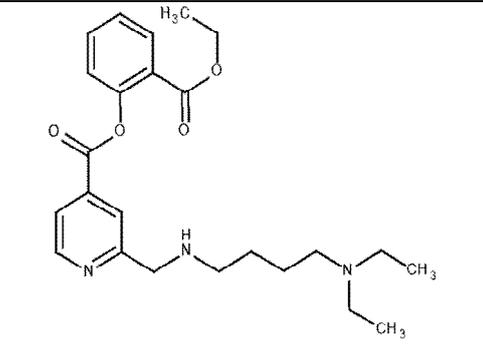
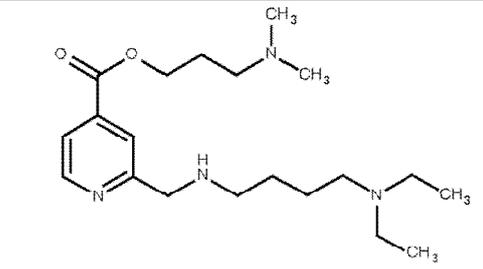
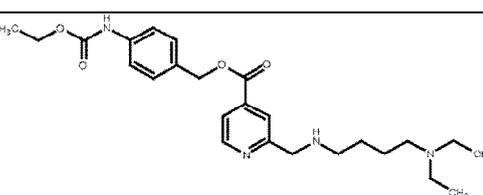
20

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	2-(((ciclopropilmetilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((2-(metilsulfanilo)etilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((1-(metilo-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)métilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((bis(prop-2-en-1-ilo)carbamóilo)métilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((métilo)ilo 3-(1-métilo-1H-imidazol-2-ilo)propilo)carbamóilo)métilo)amino)métilo)piridin a-4-ácido carboxílico	++

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	2-(((1-((2-metoxifenilo)métilo)piperidina-4-ilo)carbamóilo)métilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((3-((2-cianoetilo)(etilo)carbamóilo)métilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((3-((2-fluorofenilo))(métilo)amino)propilo)métilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((3-(4-bencilpiperidina-1-ilo)propilo)amino)métilo)piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((3-((2-fenoxietilo)amino)propilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	++
	2-(((4-[bencil(ciclopropilo)amino]butilo) (métilo)carbamóilo)métilo)amino)métilo]piridina-4-ácido carboxílico	+

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)métilo)amino]métilo}piridina-4-ácido carboxílico	++
	4-metoxifenilo (dietilamino)butilo]amino)métilo}piridina-4-carboxilato	+++
	2-(etoxicarbonilo)fenilo (dietilamino)butilo]amino)métilo}piridina-4-carboxilato	+++
	3-(dimetilamino)propilo (dietilamino)butilo]amino)métilo}piridina-4-carboxilato	++
	{4-[(etoxicarbonilo)amino]fenilo}métilo (dietilamino)butilo]amino)métilo}piridina-4-carboxilato	++

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	2,6-dimetoxifenilo (dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	2-(((4- +++
	2,6-dimetilfenil (dietilamino)butilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	2-(((4- +++
	4-metoxifenilo (dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	2-(((2- ++
	2-(etoxicarbonilo)fenilo (dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	2-(((2- ++

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	4-[(etoxicarbonilo)(metilo)amino]fenilo metilo 2-[[4-(diethylamino)butilo]amino]metilo piridina-4-carboxilato	+++
	4-terc-butilfenilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	+++
	4-oxopentano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	+++
	4-(trifluoroacetamido)butano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	+++
	4-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)butano-2-ilo 2-[[[2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo]metilo]amino]metilo]piridina-4-carboxilato	+++

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	1-2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propano-2-ilo hexadecanoato	+++
	metilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]piridina-4-carboxilato	+++
	2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino]metilo]-N-metanosulfonilo-N-metilpiridina-4-carboxamida	+++
	N-[2-(dimetilamino)etilo]-N-etilo-2-((4-(2-oxo-1,3-oxazolidina-3-carbonilo)piridina-2-ilo]metilo)amino)acetamida	+++

(continuación)

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	<p>propano-2-ilo 3-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboniloxi)-4-(trifluoroacetamido)butanoato</p>	++
	<p>propano-2-ilo 3-(2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboniloxi)-5-(trifluoroacetamido)pentanoato</p>	++
	<p>2,2,2-trifluoroetilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboxilato</p>	++
	<p>2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}-N-(1,3-oxazol-2-ilo)piridina-4-carboxilato</p>	++
	<p>2-fluoroetilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)(etilo)carbamoilo)metilo)amino)metilo}piridina-4-carboxilato</p>	+++

5

Tabla 5		
Estructura	Nombre	CI50
	<p>10</p> <p>2,2-difluoroetilo 2-(((2-(dimetilamino)etilo)carbamoilo)methyl)amino]metilo]piridina-4-carboxilato</p>	+++

15 (a) +++: CE50 < 1 μM; ++: 1 μM ≤ CE50 ≤ 50 μM; +: CE50 > 50 μM

20 Ejemplo 5: Matrices de Inmunofluorescencia de desmetilasa de lisina de histona para la determinación de valor de IC50 de la célula

Este ejemplo demuestra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la desmetilación de una lisina H3 específica en una línea celular de osteosarcoma humano transfectada para expresar una desmetilasa específica de lisina de histona.

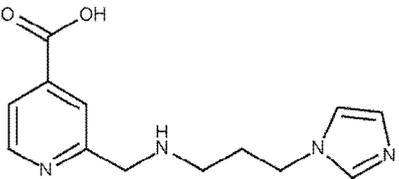
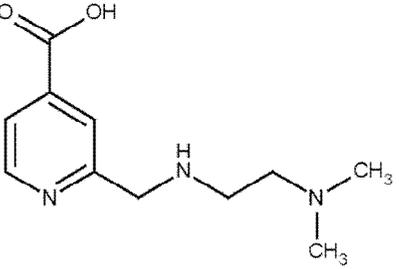
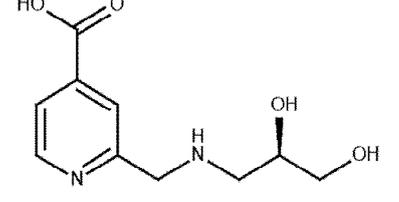
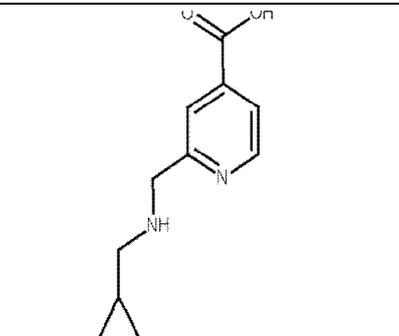
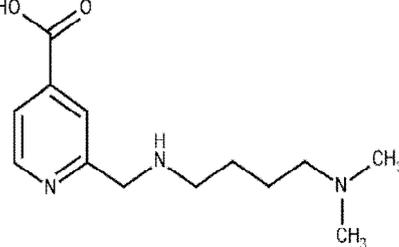
25 Método general

Las células U2OS se sembraron 24 horas antes de la transfección. La transfección se realizó con el reactivo de transfección Fugene HD como se recomienda por el fabricante. 6 horas después de la transfección, se recogieron las células y se sembraron en placas de múltiples pocillos en medios que contienen compuesto. Los medios utilizados fueron DMEM que contenía FBS al 5% y penicilina/estreptomicina. 20 horas después de la incubación de las células con compuestos, las células se lavaron una vez en PBS, se recogieron por fijación con solución acuosa de formaldehído al 4%, y se lavaron 2 veces en PBS. Posteriormente, las células se permeabilizaron en PBS con 0,2% de Triton X-100 durante 10 min a temperatura ambiente. El bloqueo se llevó a cabo en PBS con 0,2% de Triton X-100 y 5% de FBS durante 45 min a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpos primarios diluidos 1 mg/ml en solución de bloqueo durante la noche a 4°C. Los anticuerpos primarios utilizados en los ensayos eran HA.11 (Covance, MMS-101P) y el anticuerpo que detecta la marca se especifica en la Tabla 6 a continuación. Después de la incubación con anticuerpos primarios, las células se lavaron 3 veces con PBS, se incubaron con anticuerpos secundarios diluidos 1: 1000 (Alexa Fluor 594 IgG anti conejo de cabra, Invitrogen, A11012; harina de Alexa 488 anti ratón de burro, Invitrogen, A21202) y Hoechst, 20 mg/ml (Sigma, 33342) en solución de bloqueo y se lavaron de nuevo 3 veces con PBS. Finalmente, se añadió PBS y formación de imágenes y análisis de alto rendimiento se llevaron a cabo por un analizador de la célula EN 1000 (GE Healthcare). El software robot analizó las células individuales y dividió estas en HA⁻ (células transfectadas) y HA⁺ (células no transfectadas). Los valores CI50 en la Tabla 7 a continuación se basan en una medida promedia de la tinción de la marca especificada en la Tabla 6 a continuación en las células transfectadas.

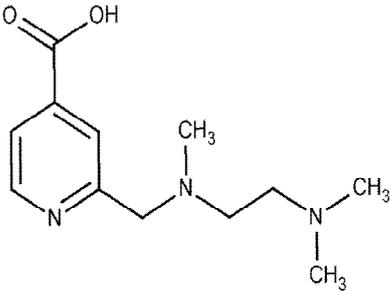
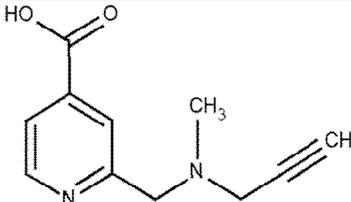
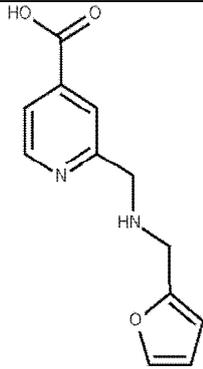
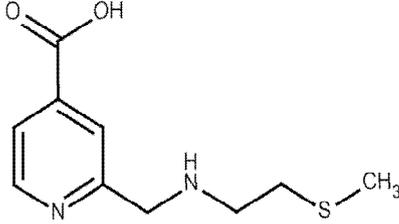
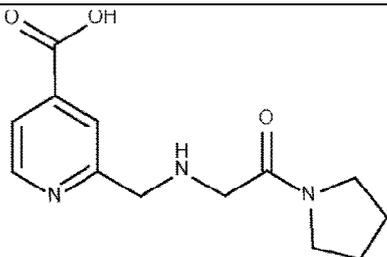
50

55

Tabla 6						
Nombre construcción	de	Vendedor/fuente	Secuencia	Marca detectada	Anticuerpo utilizado para la detección de la marca	Plásmido NCBI ID
pCMVHA JMJD2C		BRIC	Longitud total	H3K9me3	Abcam Ab8898	NM_014663
pCMVHA JMJD2A		BRIC	Longitud total	H3K9me3	Abcam Ab8898	NM_015061
pCMVHA PLU1		BRIC	Fragmento (1-752)	H3K4me2	Millipore 07-030	NM_006618

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-((3-(1H-imidazol-1-ilo)propil)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+		++
	2-((2-(dimetilamino)etil)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	++		++
	2-(((2R)-2,3-dihidroxi)propil)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+		+
	2-(((ciclopropil)metilo)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+		++
	2-((4-(dimetilamino)butil)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+		++

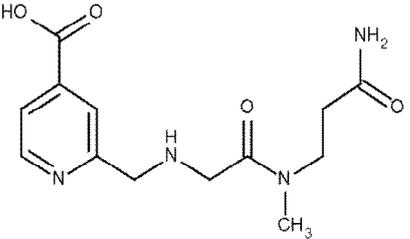
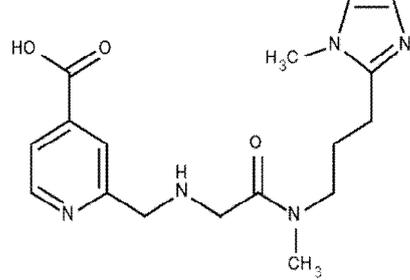
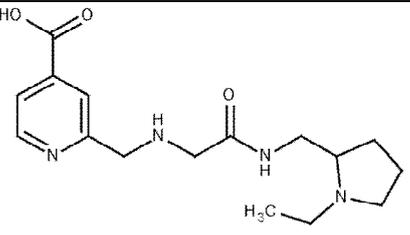
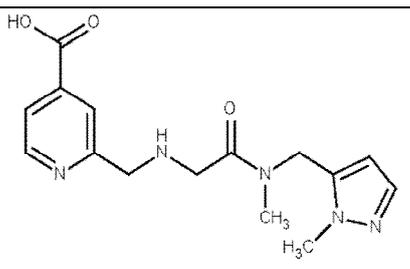
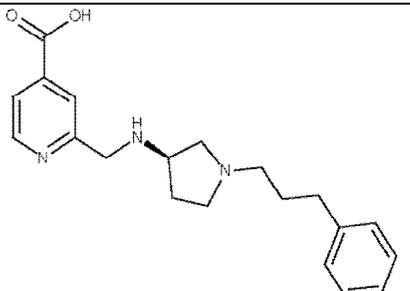
(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-((2-(dimetilamino)etilo)(metilo)amino)metilo}piridina-4-ácido carboxílico	+		+
	2-[[metilo(prop-2-in-1-ilo)amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	+		+
	2-[[furan-2-ilmetilo]amino]metilo}piridina-4-ácido carboxílico	++	++	++
	2-((2-(metilsulfanilo)etilo)amino)metilo}piridina-4-ácido carboxílico		++	
	2-((2-oxo-2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)amino)metilo}piridina-4-ácido carboxílico	++		+

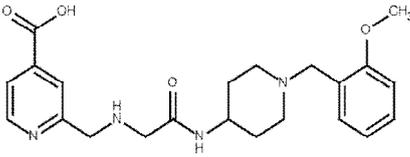
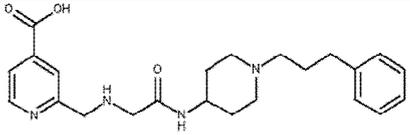
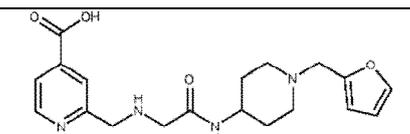
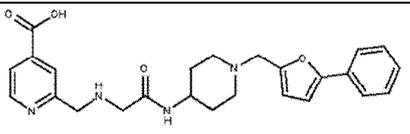
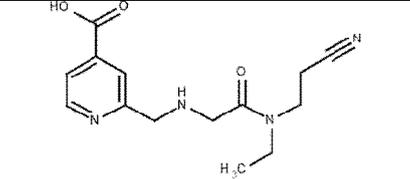
(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-(((butilo(metilo)carbamoylo)methyl)amino)methyl)piridina-4-ácido carboxílico	++		+
	2-(((1-metilo-1H-1,3-benzodiazol-2-ilo)methyl)amino)methyl)piridina-4-ácido carboxílico	+		++
	2-(((2-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]-2-oxoetilo)amino)methyl)piridina-4-ácido carboxílico	+		+
	2-(((bis(prop-2-en-1-carbamoylo)methyl)amino)methyl)piridina-4-ácido carboxílico	++		++
	2-(((3-((3-(1-ilorrolidina)propilo)amino)propilo)amino)methyl)piridina-4-ácido carboxílico	+		+

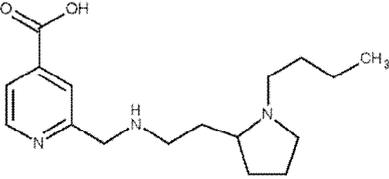
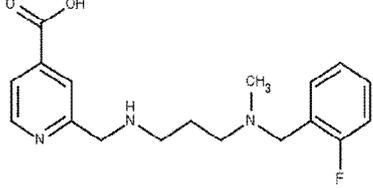
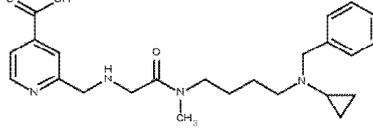
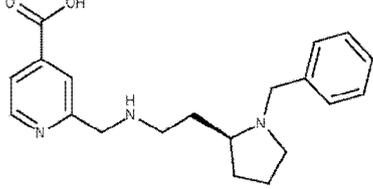
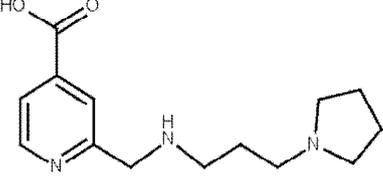
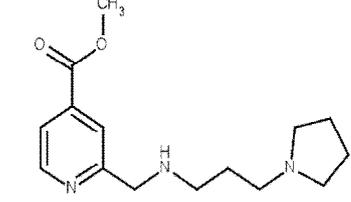
(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-(((2-(carbamoyl)ethyl)(methyl)carbamoyl)methyl)amino)methylpyridine-4-carboxylic acid	+		
	2-(((3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propyl)carbamoyl)methyl)amino)methylpyridine-4-carboxylic acid	++		++
	2-(((1-ethylpyrrolidine-2-yl)methyl)carbamoyl)methyl)amino)methylpyridine-4-carboxylic acid	+		++
	2-(((1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)carbamoyl)methyl)amino)methylpyridine-4-carboxylic acid	+		+
	2-(((3R)-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-3-yl)amino)methylpyridine-4-carboxylic acid	+		++

(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-(((1-((2-metoxifenilo)ilo)carbamóilo)metilo metilo]piperidina-4-]amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico			++
	2-(((1-((3-fenilpropilo)piperidina-4-ilo]carbamóilo)metilo)amino]metilo]piridin a-4-ácido carboxílico	+		+
	2-(((1-((furano-2-ilmetilo)piperidina-4-ilo]carbamóilo)metilo)amino]metilo]piridin a-4-ácido carboxílico	+		+
	2-(((1-((5-fenilfurano-2-ilo)metilo]piperidina-4-ilo]carbamóilo)metilo]amino]metilo]piridin a-4-ácido carboxílico	+		+
	2-(((2-cianoetilo)(etilo)carbamóilo]metilo]amino) metilo]piridina-4-ácido carboxílico			++

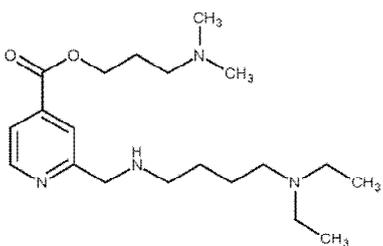
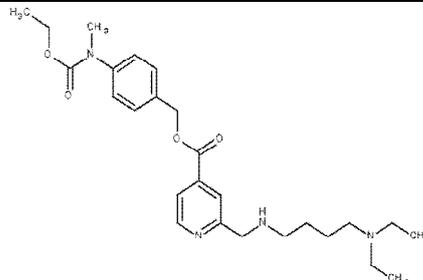
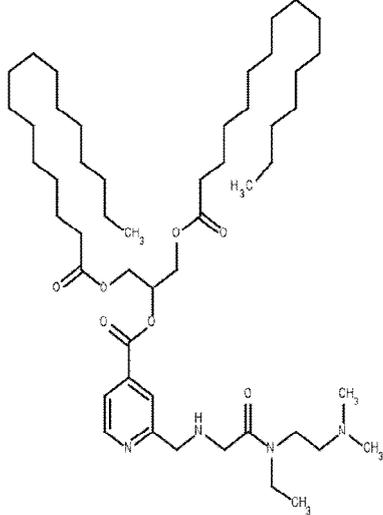
(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-((2-(1-butilpirrolidina-2-ilo)etil)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico			++
	2-(((3-((2-fluorofenilo))(metilo)amino)propilo metilo)amino]metilo]piridina-4-ácido carboxílico	+		++
	2-(((4-[bencil(ciclopropilo)amino]butilo)(metilo)carbamoilo)metilo]amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico			+
	2-(((2-[(2S)] etilo-2-ilo -1-bencilpirrolidina)amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	+		++
	2-(((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino)metilo]piridina-4-ácido carboxílico	++		++
	metilo 2-(((3-(pirrolidina-1-ilo)propilo]amino)metilo]piridina-4-carboxilato	++		++

(continuación)

Tabla 7				
Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
	2-((4-(diethylamino)butil)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	++		++
	2-(((2-(diethylamino)etilo)carbamoilo)metil o)amino)metilo)piridina-4-ácido carboxílico	+	++	++
	4-metoxifenilo 2-((4-(diethylamino)butil)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	++		+++
	2-(etoxicarbonilo)fenilo 2-((4-(diethylamino)butil)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	++		+++
	2-(dimetilamino)etilo 2-((4-(diethylamino)butil)amino)metilo)piridina-4-carboxilato	++		++

(continuación)

Tabla 7					
5	Estructura	Nombre	GAS C1 (KD M4C)	JMJ D2A (KD M4A)	PLU 1 (KD M5B)
10		3-(dimetilamino)propilo 2-((4-(dietilamino)butilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato	++		++
15					
20		{4-[(etoxicarbonilo)(metilo)amino]fenilo}metilo 2-((4-(dietilamino)butilo]amino}metilo)piridina-4-carboxilato		+++	
25					
30		2-(2-(((2-(dimetilamino)etilo](etilo)carbamoilo}metilo]amino}metilo]piridina-4-carboniloxi)-3-(hexadecanoiloxi)propilo hexadecanoato		++	
35					
40					
45					
50	(a) +++: IC50 < 1 μM; ++: 1 μM ≤ CI50 ≤ 50 μM; +: CI50 > 50 μM				

55 En esta memoria descriptiva, a menos que expresamente se indique lo contrario, la palabra "o" se utiliza en el sentido de un operador que devuelve un valor verdadero cuando una o ambas de las condiciones indicadas se cumple, en comparación con el operador 'exclusivo o' que requiere que sólo una de las condiciones se cumple. La palabra "comprende" se utiliza en el sentido de "que incluye" y no en el sentido de "que consiste en". Sin el reconocimiento de cualquier documento anterior publicado en este documento debe ser tomado como una admisión o representación de que la enseñanza de la misma era de conocimiento general común en Australia o en otro lugar en la fecha del presente.

LISTA DE REFERENCIAS

65 Catchpole S et al., Int. J. Oncol. 38, 1267-77, 2011
Cloos, P.a.C. et al. (2008), Genes. Dev. 22; 115-1140

Cloos, P. Et al., Nature 442, 307-11, 2006
 Fischle, W., et. Al., Curr. Opinion Cell Biol. 15, 172-83, 2003
 Hayami S. et al. (2010) Mol. Cancer 9
 He J et al., Blood 117 (14), 3869-80, 2011
 5 He J et al. Nat Struct Mol Biol 15(11), 2008
 Kelly, T.K. et al. (2010), "Epigenetic modifications as therapeutic targets", Nat. Biotechnol. 28; 1069-1078
 Klose, R.J. et al., Nature 442, 312-16, 2006
 Liu, G. Et al., Oncogene 28, 4491-500, 2009
 Margueron, R., et al., Curr. Opinion Genet. Dev. 15, 163-76, 2005
 10 Morton and Houghton, "Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice",
 Nature Protocols, 2 (2) 247-250, 2007
 Pfau R et *al., PNAS 105(6), 1907-12, 2008
 Queguiner, G. and Pastour, P., Comptes Rendus des Seances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences
 Chimiques, 268(2) 182-5, 1969.
 15 Quina, A.S. et al. (2006), "Chromatin structure and epigenetics", Biochem. Pharmacol. 72; 1563-1569
 Roy et al. PerkinElmer Technical Note: AlphaLISA #12, Apr. 2011
 Tzatsos A et al., PNAS 106 (8), 2641-6, 2009
 Yamane K. et al., Mol. Cell 25, 801-12, 2007
 Xiang Y. et al. (2007) PNAS 104

20

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> EpiTherapeutics ApS
- 25 <120> Los inhibidores de desmetilasas de histona
- <130> P067645EP
- <150> US61/708.806
- 30 <151> 10/02/2012
- <150> US61/770050
- <151> 27/02/2013
- 35 <150> DK201200599
- <151> 02/10/2012
- <150> DK201370112
- 40 <151> 02/27/2013
- <160> 6
- <170> BISSAP 1.2
- 45 <210> 1
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> 1
- <223> Biotina
- 55 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> 9
- <223> trimetilado
- 60 <400> 1

65

ES 2 654 143 T3

Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
1 5 10 15
Arg Lys Gln

5

<210> 2
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Biotina

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 9
 <223> dimetilado

20

<400> 2

Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
1 5 10 15
Arg Lys Gln

25

<210> 3
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Biotina

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 9
 <223> metilación

40

<400> 3

45

Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
1 5 10 15
Arg Lys Gln

50

<210> 4
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 4
 <223> trimetilado

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 21
 <223> Biotina

65

ES 2 654 143 T3

<400> 4

5 Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
 1 5 10 15
 Arg Lys Gln Leu Ala
 20

10 <210> 5
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> Biotina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 7
 <223> trimetilado

25 <400> 5

Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys
 1 5 10 15
 30 Lys Pro His Arg Tyr
 20

35 <210> 6
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 11
 <223> dimetilado

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 22
 <223> Biotina

<400> 6

50 Arg Lys Ala Ala Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys Lys Pro His Arg Tyr
 1 5 10 15
 55 Arg Pro Gly Thr Val Lys
 20

60

65

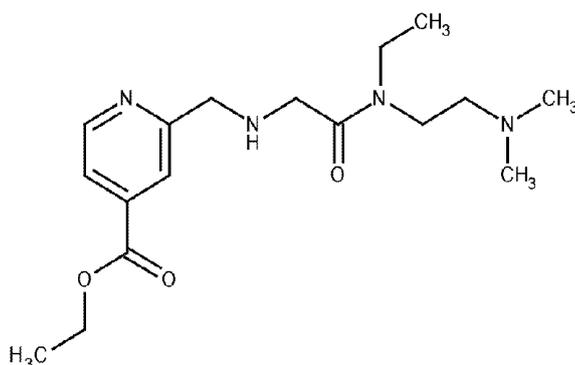
Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la estructura

5

10

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que es una forma de dosificación sólida para la administración oral.

25

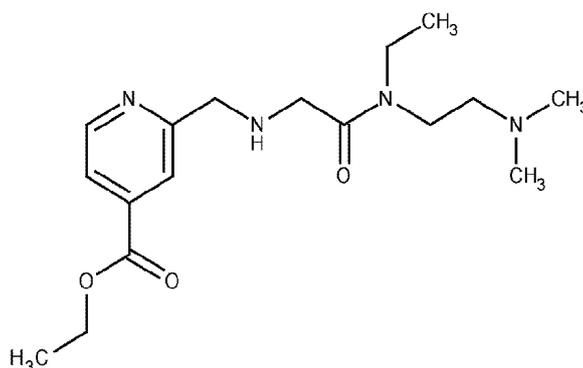
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además una o más sustancias activas.

4. Un compuesto de estructura

30

35

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable definidos en la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad dependiente de HDME.

50

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable definidos en la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de cáncer.

55

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable se administra en combinación con una o más sustancias activas adicionales.

60

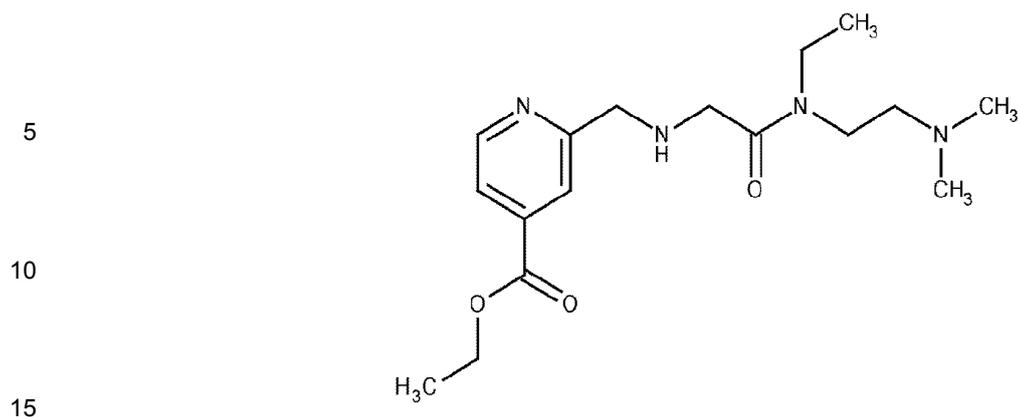
8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, o la composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la una o más sustancias activas adicionales se seleccionan del grupo que consiste de agentes anti-proliferativos y anti-neoplásicos.

65

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable definidos en la reivindicación 4, para su uso en la inhibición de HDMEs.

70

10. Un compuesto que tiene la estructura



en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

20 **11.** La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 10, que es un sal de adición de ácido.

12. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 11, en la que el ácido se selecciona de ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, trifluoroacético, málico, láctico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, camforsulfúrico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, alginico, galacturónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, oxálico, metanosulfónico y naftalenosulfónico.

25